

# Rola krążących komórek progenitorowych śródbłonna w rozwoju chorób naczyniowych siatkówki

## *The role of circulating endothelial progenitor cells in the development of vascular retinal diseases*

Anna Machalińska<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Klinika Okulistyki Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego Nr 2 w Szczecinie  
Kierownik: dr hab. n. med. Wojciech Lubiński, prof. PUM

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Histologii i Embriologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Barbara Wiszniewska

<b>Streszczenie:</b>	Liczne badania przeprowadzone na przestrzeni ostatnich lat wykazały, że istotną rolę w patogenezie schorzeń o podłożu naczyniowym pełnią krążące komórki progenitorowe śródbłonna. Wiele doniesień wskazuje, że w odpowiedzi na lokalne niedokrwienie tkanek komórki te mogą być uwalniane ze szpiku kostnego do krwiobiegu i brać udział w procesach nowotwórstwa naczyniowego. Wyniki badań doświadczalnych wykazały, że komórki progenitorowe śródbłonna inkorporują zarówno do nowo powstających, jak i uszkodzonych naczyń siatkówki i naczyniówki oka. W pracy omówiono zależności między rozwojem chorób naczyniowych siatkówki oka a migracją komórek progenitorowych śródbłonna w aspekcie ogólnoustrojowym. Zrozumienie mechanizmów patofizjologicznych odpowiedzialnych za tworzenie się patologicznych naczyń na obszarze siatkówki i naczyniówki może odegrać istotną rolę w zidentyfikowaniu bardziej skutecznych niż dostępne obecnie metod leczenia i prewencji wielu schorzeń siatkówki.
<b>Słowa kluczowe:</b>	komórki progenitorowe śródbłonna, neowaskularyzacja, retinopatia cukrzycowa, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, retinopatia wcześniacza.
<b>Summary:</b>	Based on the recent reports, circulating endothelial progenitor cells play an important role in the pathogenesis of vascular-related disorders. It is suggested that ischemia triggers endothelial progenitor cells to proceed from bone marrow into peripheral blood. Consequently, the mobilized endothelial progenitor cells may contribute to neovascularogenesis within injured retina and/or choroid tissue. Hence, in the present review the potential relationship between development of vascular retinal diseases and systemic endothelial progenitor cells migration has been discussed. Understanding of all pathophysiological mechanisms underlying progressive neovascularization may lead to development of effective prevention and treatment of these disorders. Further investigations are required to elucidate precisely the role of endothelial progenitor cells in this process and to create background for therapeutic applications.
<b>Key words:</b>	endothelial progenitor cells, neovascularization, diabetic retinopathy, age-related macular degeneration, retinopathy of prematurity.

Większość schorzeń narządu wzroku prowadzących do utraty widzenia patofizjologicznie jest związana z nieprawidłowym wzrostem naczyń krwionośnych zarówno w obrębie siatkówki, jak i naczyniówki, w odpowiedzi na epizody niedokrwienne. Do najczęstszych chorób objawiających się patologiczną neowaskularyzacją zalicza się zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (ang. age-related macular degeneration – AMD), retinopatię cukrzycową, niedrożność naczyń żylnych siatkówki oraz retinopatię wcześniaków (ang. retinopathy of prematurity – ROP).

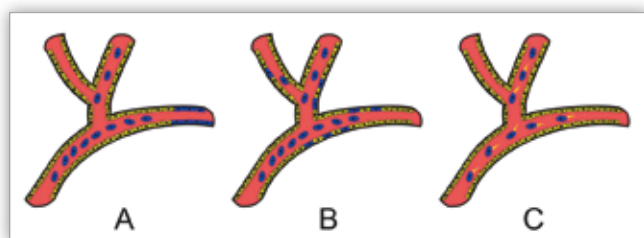
Przez wiele lat uważano, że regeneracja i tworzenie się nowych naczyń krwionośnych w wieku dorosłym zachodzą jedynie w procesie angiogenezy, czyli na drodze migracji i różnicowania się miejscowych komórek śródbłonna. Tworzenie *de novo* naczyń z niezróżnicowanych komórek prekursorowych, czyli waskulogeneza, zarezerwowane było jedynie dla rozwoju płodowego. Ten powszechnie zaakceptowany pogląd uległ zmia-

nie w 1997 roku, gdy Asahara i wsp. po raz pierwszy wykazali, że ludzka krew zawiera komórki progenitorowe śródbłonna (ang. Endothelial Progenitor Cells – EPC), zawarte we frakcji leukocytarnej komórek krwi, zdolne w warunkach *in vitro* różnicować się w kierunku dojrzałych komórek śródbłonna (1).

Kolejne prace tego samego zespołu wskazały na znaczący udział EPC uwalnianych ze szpiku kostnego w procesie tworzenia naczyń krwionośnych w modelach neowaskularyzacji zarówno fizjologicznej, jak i patologicznej (2). Zaobserwowano, że niedotlenienie tkanek wywołuje wzrost liczby krążących EPC we krwi obwodowej. Sugeruje się zatem, że w odpowiedzi na niedokrwienie EPC mogą być uwalniane ze szpiku kostnego do krwiobiegu i brać udział w procesach nowotwórstwa naczyniowego, które towarzyszy naprawie uszkodzonych tkanek (3).

Pomimo intensywnych badań nad biologią EPC mechanizm ich działania nie został dotychczas jednoznacznie określony.

Wśród głównych przyczyn utrudniających wyczerpującą analizę tej populacji komórkowej wymienia się małą liczbę krążących komórek, brak specyficznych markerów, brak standaryzacji metod ich izolacji i hodowli. Przyпуска się jednak, że krążące we krwi EPC docierają do ognisk niedokrwienia i mogą stymulować powstawanie naczyń *de novo*, czyli na drodze waskulogenezy (ryc. 1a). Prawdopodobne jest również, że dochodzi do inkorporacji mobilizowanych EPC w istniejące struktury naczyniowe (ryc. 1b). Coraz więcej badaczy zwraca ponadto uwagę na humoralny mechanizm działania EPC, które po dotarciu do uszkodzonego naczynia wydzielają czynniki wzrostu, aktywując zarówno miejscowe komórki śródbłonna, jak i komórki przydanki. Wiele zatem wskazuje, że krążące EPC nie tylko czynnie różnicują się w komórki śródbłonna naczyń, ale również efektywnie wspomagają angiogenezę w sposób pośredni, syntetyzując i wydzielając czynniki wzrostu w pętłach parakrynych (ryc. 1c) (4).



**Ryc. 1.** Mechanizmy działania komórek progenitorowych śródbłonna: waskulogeneza (powstawanie naczyń *de novo*) – a., inkorporacja mobilizowanych EPC w istniejące struktury naczyniowe – b., działanie humoralne (po dotarciu do uszkodzonego naczynia EPC wydzielają czynniki wzrostu aktywujące miejscowe komórki śródbłonna naczyniowego) – c.

**Fig. 9.** The mechanisms of EPC activity: vasculogenesis (de novo vessel formation) – a., incorporation of mobilized EPCs into existing blood vessel net – b., humoral EPC activity (EPCs release growth factors stimulating local endothelial cells at the site of injury) – c.

W licznych opublikowanych dotychczas doniesieniach wskazuje się na kluczową rolę krążących EPC w patogenezie schorzeń o podłożu naczyniowym. Proces migracji komórek EPC ze szpiku kostnego może ulegać zaburzeniu w wielu stanach chorobowych. Wykazano, że spadek krążących komórek EPC towarzyszy przewlekłym chorobom naczyniowym o podłożu miażdżycowym, np. chorobie niedokrwiennej serca. Stwierdzono również, że podwyższone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych koreluje zarówno ze spadkiem liczby EPC, jak i upośledzeniem ich funkcji. Z kolei wzrost stężenia omawianych komórek obserwowano w ostrych epizodach niedokrwienych, które towarzyszą chorobom o podłożu naczyniowym – takim jak zawał serca czy udar mózgu. Może to wskazywać na potencjalną rolę EPC w procesie odbudowy naczyń objętych uszkodzeniem. Niemniej jednak, z klinicznego punktu widzenia, mobilizacja EPC ze szpiku kostnego do krwi obwodowej może łączyć się – w pewnych sytuacjach – z niekorzystnymi konsekwencjami. Przykładami mogą być neowaskularyzacja towarzysząca nowotworom czy tworzenie się nowych naczyń w obrębie blaszki miażdżycowej (5).

W tym kontekście duże zainteresowanie wzbudza rola krążących EPC w procesie nowotworzenia naczyń na obszarze siatkówki i naczyniówki oka. Na podstawie doniesień wielu grup badawczych stwierdzono, że EPC wbudowują się do na-

czyń siatkówki i naczyniówki oka – zarówno powstających, jak i uszkodzonych. Liczne eksperymenty przeprowadzone na modelach zwierzęcych potwierdzają udział komórek szpikowych w procesie nowotworzenia naczyń w warunkach uszkodzenia siatkówki oka indukowanego mechanicznie, fotokoagulacją laserową bądź doświadczalnie wywołanym niedokrwieniem siatkówki. Z powodu dużej rozbieżności wyników (0% do 50%) trudno dokładnie określić, jaki procent komórek w nowo powstałych naczyniach siatkówki stanowią komórki pochodzenia szpikowego (6). Na uwagę zasługuje fakt, że nie tylko różnicują się one w komórki śródbłonna, lecz dają początek także innym elementom morfotycznym, które wchodzą w skład patologicznej neowaskularyzacji – komórkom RPE (retinal pigment epithelium), przydanki, makrofagom i komórkom mięśni gładkich (7). Stwierdzono również, że w procesach nowotworzenia naczyń biorą udział nie tylko endogenne, mobilizowane ze szpiku kostnego EPC, ale także progenitory pochodzenia egzogenne, podawane doszklitkowo w przeprowadzonych dotychczas próbach terapii komórkowej (8). Rola krążących EPC w procesie nowotworzenia naczyń w siatkówce oka wydaje się zatem istotna i silnie związana z patofizjologicznymi mechanizmami odpowiedzialnymi za adaptacyjną regulację procesu waskulogenezy.

### Retinopatia cukrzycowa

Retinopatia cukrzycowa jest jedną z najczęstszych przyczyn utraty widzenia u osób starszych chorych na cukrzycę, u podłoża której leży uszkodzenie drobnych naczyń siatkówki.

Podwyższony poziom glukozy we krwi obserwowany w cukrzycy zaburza prawidłowe funkcjonowanie wielu typów komórek, w tym również EPC. Dowiedziono, że jednymi z efektów hyperglikemii są znacznego stopnia upośledzenie migracji i zmniejszone uwalnianie EPC ze szpiku kostnego. Komórki progenitorowe śródbłonna izolowane z krwi obwodowej chorych na cukrzycę wykazują obniżony o prawie 50% potencjał proliferacyjny oraz znacznie mniej wydajnie inkorporują do kapilar. Ich zdolność wiązania się z aktywowanym śródbłonkiem naczyniowym ulega znaczącemu zaburzeniu. Cukrzyca upośledza też działanie parakryne ludzkich EPC. Wzbogacone podłoża znad takich komórek mniej wydajnie stymulują tworzenie kapilar przez dojrzałe komórki śródbłonne. Osłabienie aktywności cukrzycowych EPC utrzymuje się nawet po kilkudniowej hodowli w warunkach normoglikemii (9). Badania *in vivo* potwierdziły niekorzystny wpływ hiperglikemii na liczbę EPC i ich funkcjonowanie u ludzi. Wykazano między innymi odwrotną zależność między stężeniem glukozy a liczbą EPC we krwi obwodowej chorych na cukrzycę typu 2. Spadek liczby EPC u osób chorych wynosił około 40%, tj. liczba EPC zmniejszała się z około 70 do około 40 na milion komórek (10). Podobne wyniki uzyskano w przypadku cukrzycy typu pierwszego. Trudno jest jednoznacznie stwierdzić, czy występowanie mikro- i makroangiopatii w cukrzycy spowodowane jest zaburzeniem funkcji EPC, czy też na skutek choroby naczyń obwodowych dochodzi do zmian w funkcjonowaniu EPC. Niemniej jednak szczególną uwagę zwraca fakt, że stopień zaawansowania choroby, widoczny w badaniu na dnie oka, przekłada się na zmiany liczby krążących EPC we krwi obwodowej. Analizy kliniczne jednoznacznie dowodzą, że chorzy na retinopatię cukrzycową prostą mają mniej EPC krążących we krwi obwodo-

wej, podczas gdy u chorych na proliferacyjną postać schorzenia liczba ww. komórek we krwi – jak się okazuje – jest znacznie wyższa niż u osób zdrowych (11). Jedną z hipotez tłumaczących ten paradoks zakłada, że w odpowiedzi na lokalne niedotlenienie siatkówki dochodzi do zwiększonej mobilizacji EPC ze szpiku kostnego i wzrostu kapilar, lecz w warunkach przewlekłego stresu oksydacyjnego ich dalsze funkcjonowanie jest upośledzone. Prowadzi to do niekontrolowanej, patologicznej neowaskularyzacji w miejscu niedokrwienia.

Na uwagę zasługuje fakt, że podejmowane są próby poprawy właściwości komórek progenitorowych śródbłonka w celu zapobiegania uszkodzeniu narządowym wywołanym przez cukrzycę. Wykazano między innymi, że regularnie podejmowany wysiłek fizyczny znacznie poprawia funkcjonowanie EPC (12). Wiadomo także, że stosowanie leków regulujących poziom glukozy, m.in. pioglitazonu, rosiglitazonu, korzystnie wpływa na biologię EPC. Wymienione leki poprawiały zdolność EPC do migracji, proliferacji i adhezji zarówno w modelu zwierzęcym, jak i u ludzi (13). Działania te, chociaż nie stanowią skutecznej prewencji, mogą przyczynić się do spowolnienia progresji retinopatii cukrzycowej u tych chorych.

### Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem jest jedną z najczęstszych przyczyn nieodwracalnego pogorszenia widzenia centralnego u osób po 50. roku życia. Choroba może przebiegać w dwóch postaciach: suchej – najczęściej występującej, oraz wysiękowej, która występuje znacznie rzadziej, jednak z uwagi na progresywny charakter prowadzi do szybkiej i nieodwracalnej utraty widzenia. Objawem charakterystycznym jest niekontrolowana, patologiczna neowaskularyzacja, pochodząca z naczyń włosowatych naczyniówki (choroidal neovascularization – CNV), ograniczona do przestrzeni pod nabłonkiem barwnikowym lub – w bardziej zaawansowanym stadium – rozrastająca się pod siatkówką neurosensoryczną.

Rola krążących EPC w rozwoju CNV stanowi zagadnienie coraz częściej poruszane na łamach literatury światowej. W badaniach Yodoi i wsp. wykazano wzrost krążących komórek CD34+ u pacjentów z aktywną CNV (14). Analizowana populacja komórkowa obejmuje zarówno progenitory endotelialne, jak i hematopoetyczne, gdyż sialomucyna (CD34) wykazuje silną ekspresję na powierzchni obydwu subpopulacji komórkowych. W badaniach przeprowadzonych przez nasz zespół wykazano znacznie wyższe stężenia EPC we krwi obwodowej u chorych z wysiękową postacią AMD. Co więcej, podwyższonym stężeniom krążących EPC towarzyszył istotny wzrost insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (ang. insulin-like growth factor-1 – IGF-1) w osoczu. IGF-1 jest anabolicznym czynnikiem wzrostu o plejotropowym działaniu, które stymuluje rozwój siatkówki i towarzyszących jej naczyń krwionośnych. W świetle ostatnich badań IGF-1 jest ważnym czynnikiem regulującym wzrost komórek śródbłonka naczyniowego i ich proliferację (15).

Rola, jaką pełnią EPC w rozwoju CNV, nie została jednak jednoznacznie określona. Otwarte pozostaje zagadnienie, czy wzrost stężenia krążących komórek jest przyczyną zmian wysiękowych na dnie oka, czy ich konsekwencją. Co więcej, niewiele wiadomo na temat wzajemnych interakcji między komórkami śródbłonka zlokalizowanymi w obrębie ściany naczy-

niowej a napływającymi EPC pochodzenia szpikowego. Wiele doniesień wskazuje, że w warunkach przewlekłego stresu oksydacyjnego i ekspozycji na cytokiny prozapalne funkcja EPC może podlegać zaburzeniom (16). Nie jest wykluczone, że może to skutkować niekontrolowaną, patologiczną proliferacją EPC w miejscu uszkodzenia. Hipotezę tę popierają wyniki niedawnych badań, które wykazały zwiększony potencjał klonogeny komórek EPC u chorych na AMD (17). Obserwowane zaburzenia mogą przyczynić się do nieprawidłowej aktywności tych komórek w procesie odbudowy uszkodzonych naczyń i skutkować odczynową, niekontrolowaną proliferacją patologicznych naczyń w miejscu niedokrwienia.

Podsumowując, wzrost stężenia EPC we krwi chorych na wysiękową postać schorzenia może przemawiać za aktywnym udziałem tych komórek w rozwoju CNV.

### Retinopatia wcześniaków

Retinopatia wcześniaków jest najczęstszą przyczyną utraty widzenia u dzieci przedwcześnie urodzonych. Chorobę charakteryzuje zaburzenie fizjologicznego rozwoju unaczynienia siatkówki, które prowadzi do niedotlenienia siatkówki obwodowej i wtórnej niekontrolowanej proliferacji naczyniowej.

Wiele badań wskazuje na kluczową rolę EPC w rozwoju neowaskularyzacji siatkówki w przebiegu ROP. W przeprowadzonych przez nasz zespół badaniach stwierdzono istotny wzrost liczby wczesnych komórek progenitorowych śródbłonka we krwi obwodowej u przedwcześnie urodzonych dzieci, u których zdiagnozowano retinopatię wcześniaków w fazie proliferacyjnej. Co więcej, zwiększonej liczbie EPC towarzyszył istotny wzrost stężenia czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor – VEGF) i czynnika wzrostu hepatocytów (ang. hepatocyte growth factor – HGF) w osoczu (18). Można zatem wnioskować, że sygnały generowane przez niedokrwioną siatkówkę, w postaci wydzielanych do krążenia czynników wzrostu, mogą stymulować mobilizację EPC ze szpiku do krwi obwodowej, a następnie nakierowywać je do ognisk niedokrwienia. Warto podkreślić fakt, że remisja choroby, obserwowana po zastosowanym leczeniu laserowym, łączy się z istotnym spadkiem stężenia EPC we krwi obwodowej (manuskrypt w przygotowaniu). Można zatem przypuszczać, że EPC, mobilizowane ze szpiku kostnego do krwi obwodowej, pełnią kluczową rolę w procesie nowotworzenia patologicznych naczyń krwionośnych w niedotlenionej siatkówce oraz mogą przyczynić się do progresji schorzenia.

Nie jest jednak wykluczone, że zaburzenie fizjologicznego rozwoju unaczynienia siatkówki obserwowane w pierwszej fazie retinopatii wcześniaków może po części wynikać z deficytu krążących EPC obserwowanych bezpośrednio po urodzeniu. Zmniejszenie liczby krążących komórek progenitorowych śródbłonka u wcześniaka może być wynikiem stosowanych transfuzji, towarzyszących zakażeń czy wreszcie znacznej utraty krwi pępowinowej w czasie porodu. Warto zwrócić uwagę na fakt, że noworodki przedwcześnie urodzone, zwłaszcza przed 30. tygodniem ciąży, tracą wraz z krwią pępowinową i łożyskową proporcjonalnie znacznie więcej krążących komórek (50–70% utraty objętości krwi obwodowej w płodzie) niż dzieci urodzone o czasie (22–28%). Utrata na tak wczesnym etapie życia wartościowej i licznej populacji EPC może skutkować znaczącym zaburzeniem rozwoju naczyń w dojrzewającej siatkówce

oka. W badaniach naszego zespołu dokonaliśmy oceny kinetyki zmian stężenia EPC ocenianych we krwi pępowinowej podczas narodzin oraz we krwi obwodowej po 2 oraz 6 tygodniach od dnia urodzenia. W grupie wcześniaków, u których w prospektywnej obserwacji rozwijały się objawy ROP, wykazaliśmy wyraźnie zaznaczony spadek odsetka EPC we krwi obwodowej po urodzeniu, a stężenie analizowanych komórek w 6. tygodniu po urodzeniu było niższe w porównaniu do wartości odnotowanych u wcześniaków bez retinopatii. Podczas obserwacji prowadzonej w tym samym przedziale czasowym u dzieci urodzonych o czasie nie stwierdzono istotnych zmian odsetka krążących EPC we krwi (19). Można zatem wnioskować, że spadek liczby krążących EPC w warunkach znacznej niedojrzałości siatkówki, która wynika z jej niedostatecznego unaczynienia, może przyczynić się do zaburzenia procesu fizjologicznego wzrostu naczyń krwionośnych w jej obrębie.

Niemniej jednak mechanizmy zawiadujące powstawaniem naczyń w niedojrzalej siatkówce płodu i ich wzrostem wciąż nie są do końca poznane. Wiele badań wskazuje na kluczową rolę komórek glejowych, m.in. astrocytów i komórek mikrogleju, w rozwoju unaczynienia siatkówki oka w okresie życia płodowego i tuż po urodzeniu. Komórki glejowe obecne są w niedojrzalej siatkówce przed jej unaczynieniem i wyznaczają pewien rodzaj matrycy dla przyszłych naczyń krwionośnych w dojrzewającej siatkówce płodu. Przypuszcza się, że proces proliferacji, migracji i różnicowania się EPC w komórki śródbłonna podlega ścisłej regulacji przez komórki glejowe (20).

Niedostateczne unaczynienie siatkówki wcześniaka po urodzeniu skutkuje jej niedotlenieniem. Przewlekłe niedokrwienie może prowadzić do wtórnego uszkodzenia komórek glejowych, które stanowią matrycę dla przyszłych naczyń. W takich warunkach odbudowa prawidłowych struktur naczyniowych na obszarze niedotlenionej siatkówki staje się niemożliwa, a narastająca hipoksja stymuluje wzrost patologicznych naczyń, które nie rozwijają się jednak prawidłowo w niedokrwionej siatkówce, pod kontrolą komórek glejowych, lecz w sposób nieprawidłowy, na obszarze przylegania szklistkowo-siatkówkowego. Jedynym skutecznym sposobem leczenia retinopatii w fazie proliferacyjnej jest laserowa ablacja obwodowej siatkówki, która polega na zniszczeniu obszarów siatkówki odpowiedzialnych za produkcję proangiogennych cytokin.

Warto podkreślić, że podejmowane są już pierwsze próby zapobiegania powikłaniom wcześniactwa, w tym ROP. W ośrodku szczyńskim trwają badania nad zastosowaniem autohemotransfuzji krwi pępowinowej, bogatej w różne rodzaje komórek macierzystych i progenitorowych, zamiast stosowanych tradycyjnie transfuzji masy erythrocytarnej. Takie postępowanie ma na celu uzupełnienie puli krążących komórek macierzystych i progenitorowych, w tym EPC, może to mieć decydujący wpływ na rozwój dojrzewającego wcześniaka.

### Podsumowanie

Zrozumienie mechanizmów patofizjologicznych, które są odpowiedzialne za tworzenie się nieprawidłowych naczyń na obszarze siatkówki i naczyniówki, może odegrać istotną rolę w zidentyfikowaniu skuteczniejszych niż dostępne obecnie metod leczenia i prewencji wielu schorzeń oka o podłożu naczyniowym. W tym aspekcie coraz większego znaczenia nabiera wiedza na

temat patogenezy zjawisk odpowiedzialnych za proces neowaskulogenezy, zarówno w samej siatkówce oka, jak i na poziomie ogólnoustrojowym, oraz rzeczywistych powiązań między nimi. Nie można wykluczyć, że w przyszłości alternatywą dla aktualnie stosowanych metod leczenia zaawansowanych postaci retinopatii cukrzycowej, AMD czy ROP, będą działania ukierunkowane na hamowanie mobilizacji EPC ze szpiku kostnego bądź ich inkorporacji w nowo powstające nieprawidłowe naczynia siatkówki czy naczyniówki. Znaleźnienie takiego sposobu leczenia wymaga jednak dalszych wnikliwych badań. Możliwe, że rozwój techniki bądź nowych strategii badawczych umożliwi w niedalekiej przyszłości pełne wyjaśnienie, jaka jest rola EPC w rozwoju patologicznej neowaskularyzacji na dnie oka, i stworzy szersze podłoże dla aplikacji terapeutycznych.

### Piśmiennictwo:

1. Asahara T., Murohara T., Sullivan A., Silver M., van der Zee R., Li T., i wsp.: *Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis*. Science 1997; 275: 964–967.
2. Asahara T., Masuda H., Takahashi T., Kalka C., Pastore C., Silver M. i wsp.: *Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization*. Circ. Res. 1999; 85: 221–228.
3. Shi Q., Rafii S., Wu M.H., Wijelath E.S., Yu C., Ishida A. i wsp.: *Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells*. Blood 1998; 92: 362–367.
4. Machalińska A., Baumert B., Kuprjanowicz L., Wiszniewska B., Karczewicz D., Machaliński B.: *Potential application of adult stem cells in retinal repair--challenge for regenerative medicine*. Curr. Eye Res. 2009; 34: 748–760.
5. Miller-Kasprzak E., Jagodziński P.P.: *Endothelial progenitor cells as a new agent contributing to vascular repair*. Arch. Immunol. Ther. Exp. 2007; 55: 247–259.
6. Tomita M., Yamada H., Adachi Y., Cui Y., Yamada E., Higuchi A. i wsp.: *Choroidal neovascularization is provided by bone marrow cells*. Stem. Cells 2004; 22: 21–26.
7. Espinosa-Heidmann D.G., Reinosa M.A., Pina Y., Csaky K.G., Caicedo A., Cousins S.W.: *Quantitative enumeration of vascular smooth muscle cells and endothelial cells derived from bone marrow precursors in experimental choroidal neovascularization*. Exp. Eye Res. 2005; 80: 369–378.
8. Espinosa-Heidmann D.G., Caicedo A., Hernandez E.P., Csaky K.G., Cousins S.W.: *Bone marrow-derived progenitor cells contribute to experimental choroidal neovascularization*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2003; 44: 4914–4919.
9. Tepper O.M., Galiano R.D., Capla J.M., Kalka C., Gagne P.J., Jacobowitz G.R. i wsp.: *Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures*. Circulation 2002; 106: 2781–2786.
10. Loomans C.J., de Koning E.J., Staal F.J., Rookmaaker M.B., Verseyden C., de Boer H.C. i wsp.: *Endothelial progenitor cell dysfunction: a novel concept in the pathogenesis of vascular complications of type 1 diabetes*. Diabetes. 2004; 53: 195–199.
11. Fadini G.P., Sartore S., Baesso I., Lenzi M., Agostini C., Tien-go A. i wsp.: *Endothelial progenitor cells and the diabetic paradox*. Diabetes Care. 2006; 29: 714–716.

12. Rehman J., Li J., Parvathaneni L., Karlsson G., Panchal V.R., Temm C.J. i wsp.: *Exercise acutely increases circulating endothelial progenitor cells and monocyte/macrophage-derived angiogenic cells*. J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 43: 2314–2318.
13. Wang C.H., Ting M.K., Verma S., Kuo L.T., Yang N.I., Hsieh I.C. i wsp.: *Pioglitazone increases the numbers and improves the functional capacity of endothelial progenitor cells in patients with diabetes mellitus*. Am. Heart J. 2006; 152: 1051 e1-8.
14. Yodoi Y., Sasahara M., Kameda T., Yoshimura N., Otani A.: *Circulating hematopoietic stem cells in patients with neovascular age-related macular degeneration*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2007; 48: 5464–5472.
15. Machalinska A., Safranow K., Dziegiejko V., Mozolewska-Piotrowska K., Paczkowska E., Klos P. i wsp.: *Different populations of circulating endothelial cells in patients with age-related macular degeneration: a novel insight into pathogenesis*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011; 52: 93–100.
16. Case J., Ingram D.A., Haneline L.S.: *Oxidative stress impairs endothelial progenitor cell function*. Antioxid. Redox. Signal. 2008; 10: 1895–1907.
17. Thill M., Strunnikova N.V., Berna M.J., Gordiyenko N., Schmid K., Cousins S.W. i wsp.: *Late outgrowth endothelial progenitor cells in patients with age-related macular degeneration*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2008; 49: 2696–2708.
18. Machalinska A., Modrzejewska M., Kotowski M., Dziegiejko V., Kucia M., Kawa M. i wsp.: *Circulating stem cell populations in preterm infants: implications for the development of retinopathy of prematurity*. Arch. Ophthalmol. 2010; 128: 1311–1319.
19. Machalińska A., Kotowski M., Safranow K., Lewandowska J., Modrzejewska M., Rudnicki J. i wsp.: *Rola krążących komórek progenitorowych śródbłonna w rozwoju retinopatii wczesniaczej – badanie prospektywne*. Klin. Oczna 2011; 113: 223–227.
20. Otani A., Kinder K., Ewalt K., Otero F.J., Schimmel P., Friedlander M.: *Bone marrow-derived stem cells target retinal astrocytes and can promote or inhibit retinal angiogenesis*. Nat. Med. 2002; 8: 1004–1010.

Praca wpłynęła do Redakcji 12.01.2012 r. (1345)  
Zakwalifikowano do druku 15.01.2013 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):  
dr hab. n. med. Anna Machalińska  
Klinika Okulistyki SPSK-2  
ul. Powstańców Wlkp. 72  
70-111 Szczecin  
e-mail: annam@pum.edu.pl



**STOWARZYSZENIE  
ZWYRODNIENIA PŁAMKI ZWIĄZANEGO Z WIEKIEM (AMD)**

zaprasza na

**IX Sympozjum AMD**

Termin

26 października 2013 r.

Miejsce

HOTEL MARRIOTT w Warszawie

Temat główny

**„HOLISTYCZNE PODEJŚCIE DO PACJENTÓW ZE SCHORZENIAMI PŁAMKI”**

- SESJA I SYTUACJA PACJENTA Z CHOROBYMI PŁAMKI W POLSCE**  
**SESJA II CO NOWEGO W LECZENIU CHOROBY PŁAMKI?**  
**SESJA III FAKTY I MITY SUPLEMENTACJI DIETY W PROFILAKTYCE AMD**

Szczegółowe informacje i rejestracja uczestników na stronie internetowej [www.amd.org.pl](http://www.amd.org.pl)

Biuro organizatora:  
Stowarzyszenie AMD, Al. Waszyngtona 146/206, 04-076 Warszawa  
mail: [stoamd@op.pl](mailto:stoamd@op.pl), tel./fax: 22 515 80 01

Liczba miejsc ograniczona, decyduje kolejność zgłoszeń.

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Stankiewicz

  
Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego i Naukowego

**STOWARZYSZENIE ZWYRODNIENIA PŁAMKI ZWIĄZANEGO Z WIEKIEM AMD**

Stowarzyszenie AMD, Al. Waszyngtona 146/206, 04-076 Warszawa, tel./fax: (22) 515 80 01, tel. kom. 0 516 062 843,  
REGON 015884929, NIP 113-245-85-01

Nr konta bankowego Deutsche Bank w Warszawie NR 52 1910 1048 2214 9923 9402 0001  
zarejestrowane przez Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy w Krajowym Rejestrze Sądowym - Rejestrze Stowarzyszeń,  
innych Organizacji Społecznych i Zawodowych, Fundacji oraz Publicznych Zakładów Opieki Zdrowotnej pod numerem 215361