

(21)

VEGF a zwyrodnienie plamki związane z wiekiem. Część I. Fizjologiczna i patologiczna rola VEGF

VEGF in age-related macular degeneration. Part I. Physiologic and pathologic role of VEGF

Edward Wylęgała^{1,2}, Sławomir Jan Teper²

¹ Z Zakładu Pielęgniarstwa i Społecznych Problemów Medycznych Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach
Kierownik: dr hab. n. med. Edward Wylęgała

² Z Oddziału Okulistycznego Okręgowego Szpitala Kolejowego w Katowicach
Ordynator: dr hab. n. med. Edward Wylęgała

Summary: VEGF, an endothelial specific growth factor, stimulates vascular permeability and angiogenesis. VEGF is involved in many physiological and pathological processes including embryogenesis, wound healing, tumor growth, choroidal neovascularization and many others. Authors discuss VEGF structure, known isoforms and their mechanisms of function, focusing on VEGF influence on eye tissues.

Słowa kluczowe: VEGF, AMD.

Key words: VEGF, AMD.

Wstęp

Pomimo upływu lat zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (ang. age-related macular degeneration, AMD) pozostaje schorzeniem o niejasnej etiologii i patogenezie, a skuteczność leczenia jego poszczególnych form jest nadal niezadowalająca. Problem staje się tym poważniejszy, że wzrasta przewidywana częstość występowania AMD. Ma to związek przede wszystkim ze wzrastającą długością życia. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization) w 2002 roku na świecie 124 miliony osób miały niską ostrość wzroku, a 37 milionów było prawnie ślepych (przy czym dane te nie obejmują wad refrakcji jako przyczyny niskiej ostrości wzroku). Powodem takiego stanu rzeczy jest głównie zaćma (niemal 50%), AMD stanowi 8,4% przypadków. Jednak w krajach rozwiniętych to właśnie AMD wysuwa się na czoło schorzeń prowadzących do znaczącego obniżenia ostrości wzroku. Spośród dotąd stosowanych metod terapii żadna nie prowadzi do stabilnej poprawy. Być może przełomem okażą się dopiero badania molekularne i kliniczne nad cytokinami, których związek z AMD wydaje się dziś oczywisty. Jedną z nich jest naczyniopochodny śródbłonkowy czynnik wzrostu.

VEGF

Od wielu lat zwraca się uwagę na rolę naczyniopochodnego śródbłonkowego czynnika wzrostu (ang. vascular endothelial growth factor, VEGF) w wysiękowej postaci AMD. Jest to czynnik mitogenny komórek śródbłonka naczyń o strukturze przypominającej PDGF (ang. platelet-derived growth factor, płytkopochodny czynnik wzrostu). Po raz pierwszy został wyizolowany z bydłowej przysadki w 1989 roku. (Ferrara i Henzel) (1).

Następnie z użyciem metod biologii molekularnej zsyntetyzowano trzy formy VEGF o długości 189, 165 i 121 aminokwasów

(2). Z komórek nowotworowych metodą RT-PCR (ang. reverted transcriptase – polymerase chain reaction, łańcuchowa reakcja polimerazy z użyciem odwrotnej transkryptazy) uzyskano izoformę o długości 145 aminokwasów (3). Obecnie znanych jest co najmniej sześć form VEGF. Przyczyną występowania poszczególnych izoform są alternatywne sposoby łączenia fragmentów eksonowych mRNA VEGF (ang. splicing) (2).



Ryc. 1. Struktura przestrzenna VEGF.

Fig. 1. 3D structure of VEGF.

VEGF jest jedyną znaną glikoproteiną, której działanie mitogenne jest selektywnie związane z komórkami endotelium (4). Jednocześnie chroni komórki śródbłonka jako inhibitor apoptozy (5). Zwiększa też przepuszczalność naczyń – stąd używana daw-

niej nazwa: VPF (ang. visual permeability factor, czynnik przepuszczalności naczyń). VEGF to główny regulator angiogenezy, syntetyzowany przede wszystkim przez komórki mięśniówki gładkiej naczyń (5), który znajduje się w centrum uwagi badaczy o różnych specjalnościach medycznych. Jego kluczowe znaczenie w embriogenezie wykazano doświadczalnie na zwierzętach. Już wyłączenie jednego allelu genu VEGF skutkuje obumarciem zygoty (4,6). Najszerzej opisywana jest rola VEGF w procesie wzrostu guzów nowotworowych (6).

Także w okulistyce czynnik ten stał się szybko przedmiotem licznych badań. W schorzeniach siatkówkowych dominujące znaczenie ma wydzielanie czynnika przez komórki nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE). A podstawowym bodźcem jest, jak można się domyślić, hipoksja (7). Dlatego też w retinopatiach, które nie wiążą się z niedotlenieniem RPE, nie występuje podwyższone stężenie VEGF (8). Nie obserwuje się również naczyńkowych błon neowaskularnych (ang. choroidal neovascularization, CNV). Wykazano podwyższone stężenie VEGF w ciele szklistym u pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (9) oraz formą proliferacyjną retinopatii cukrzycowej (10). Szczególne znaczenie ma tu izoforma VEGF 164/165, sprzyja naruszeniu bariery krew-siatkówka przez leukocyty łączące się z receptorem ICAM-1. Częsteczki ICAM-1 podlegają pod wpływem VEGF mechanizmowi tzw. up-regulation (zdecydowanie wzrasta ich koncentracja błonowa). Leukocyty dodatkowo nasilają powyższy proces, ponieważ same również wydzielają VEGF (11). Na modelach zwierzęcych udowodniono, że VEGF może indukować neowaskularyzację tęczówki, a następnie jaskrę neowaskularną (12).

VEGF wyizolowano także z błon neowaskularnych wysiękowej postaci AMD (13). Niedawno opublikowano wynik badania, przeprowadzonego na dużej grupie pacjentów, w którym bezspornie udowodniono związek pewnych alleli genu VEGF ze zwyrodnieniem plamki (14). W patomechanizmie CNV szczególną rolę gra izoforma VEGF165, której stężenie szkliskowe znacznie wzrasta, w tym także stosunek do stężenia innych izoform. Fizjologicznie stosunek VEGF165: VEGF121 wynosi około 2: 1, w wysiękowym AMD zaś jest to 25: 1 (15).

Obecnie znamy trzy receptory VEGF. Są to: VEGFR-1, VEGFR-2 i VEGFR-3. Podstawową rolę w nasilaniu procesu angiogenezy odgrywa drugi z nich. Połączenie cząsteczki VEGF z receptorem skutkuje dimeryzacją receptora, transfosforylacją i aktywacją kinazy tyrozynowej, a tym samym szlaku wewnątrzkomórkowego. Przy czym poszczególne tory sygnalizacyjne są bardzo różne. Sprawę dodatkowo komplikuje to, że znamy obecnie cząsteczki VEGF, będące produktami innych genów, oznaczone literami B-E. Są one znacznie słabiej poznane niż odkryta pierwotnie i omawiana w tym artykule VEGF-A (16).

Osobnym, słabo poznany zagadnieniem jest rola VEGF w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Receptory czynnika można znaleźć w dużej liczbie na neuronach oraz komórkach gleju – zarówno w mózgu, jak i w rdzeniu kręgowym. Mutacja genu VEGF może ujawnić się fenotypowo w postaci stwardnienia zanikowego bocznego (17). Niewątpliwie, potwierdzone w licznych badaniach, działanie neuroprotektoryjne VEGF (18) sprawia, że odległe skutki terapii inhibitorami tego czynnika wzrostu są niepewne. Zwłaszcza w leczeniu ogólnym (systemowym), gdy stężenie leku we krwi jest wysokie. Również

komórki poszczególnych warstw siatkówki cechują się znaczną koncentracją błonową wspomnianych receptorów (19). Za działanie neuroprotektoryjne prawdopodobnie odpowiedzialne są głównie izoformy inne niż VEGF165. Teoretycznie więc leki hamujące wyłącznie tę izoformę powinny być zarazem skuteczne i bezpieczniejsze niż inhibitory niewybiórcze. Obecne dane badawcze nie pozwalają jednak na wyciąganie takich wniosków. Być może dlatego, że za przepuszczalność naczyń odpowiadają z kolei bardziej izoformy 121 i 110 (16).

Podsumowanie

Ze względu na znaczący wpływ VEGF na procesy patologiczne, zachodzące w przebiegu wielu wymienionych powyżej schorzeń okulistycznych, zapoczątkowano poszukiwania leków hamujących jego działanie. Znamy obecnie kilka inhibitorów VEGF. Szczegółowe dane na ich temat przedstawiono w drugiej części artykułu.

Piśmiennictwo:

1. Ferrara N., Henzel W. J.: *Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells*. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1989, 161, 851-858.
2. Tischer E., Mitchell R., Hartman T., Silva M., Gospodarowicz D., Fiddes J. C., Abraham J. A.: *The human gene for vascular endothelial growth factor: multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing*. J. Biol. Chem., 1991, 266, 11947-11954.
3. Poltorak Z., Cohen T., Sivan R., Kandelis Y., Spira G., Vlodavsky I., Keshet E., Neufeld G.: *VEGF145, a secreted vascular endothelial growth factor isoform that binds to extracellular matrix*. J. Biol. Chem., 1997, 272, 7151-7158.
4. Leung D. W., Cachianes G., Kung W.J., Goeddel D. V., Ferrara N.: *Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen*. Science, 1989, 246, 1306-1309.
5. Alon T., Hemo I., Itin A., Pe'er J., Stone J., Keshet E.: *Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity*. Nat. Med., 1995, 1, 1024-1028.
6. Holash J., Maisonpierre, P. C., Compton, D., Boland, P., Alexander, C. R., Zagzag, D., Yancopoulos, G. D., Wiegand, S. J.: *Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF*. Science, 1999, 284, 1994-1998.
7. Blaauwgeers H.G., Holtkamp G.M., Rutten H., Witmer A.N., Koolwijk P., Partanen T.A., et al.: *Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a trophic paracrine relation*. Am. J. Pathol., 1999, 155, 421-428.
8. Frank R.N., Amin R.H., Elliott D., Puklin J.E., Abrams G.W.: *Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in epiretinal and choroidal neovascular membranes*. Am. J. Ophthalmol., 1996, 122, 393-403.
9. Funatsu H., Yamashita H., Noma H., Mimura T., Yamashita T., Hori S.: *Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema*. Am. J. Ophthalmol., 2002, 133, 70-77.
10. Watanabe, D., Suzuma, K., Suzuma, I., Ohashi, H., Ojima T., Kurimoto M., Murakami T., Kimura, T., Takagi H.: *Vitreous levels*

- of angiopoietin 2 and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy.* Am. J. Ophthalmol., 2005, 139, 476-481.
11. Miyamoto K., Khosrof S., Bursell S.E., Moromizato Y., Aiello L.P., Ogura Y. et al.: *Vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1).* Am. J. Pathol., 2000, 156, 1733-1739.
 12. Tolentino M.J., Miller J.W., Gragoudas E.S., Chatzistefanou K., Ferrara N., Adamis A.P.: *Vascular endothelial growth factor is sufficient to produce iris neovascularization and neovascular glaucoma in a nonhuman primate.* Arch. Ophthalmol., 1996, 114, 964-970.
 13. Kvant A., Algvare P.V., Berglin L., Seregard S.: *Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor.* Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1996, 37, 1929-1934.
 14. Haines J.L., Schnetz-Boutaud N., Schmidt S., Scott W.K., Agarwal A., Postel E.A., Olson L., Kenealy S.J., Hauser M., Gilbert J.R., Pericak-Vance M.A.: *Functional candidate genes in age-related macular degeneration: significant association with VEGF, VLDLR, and LRP6.* Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2006 Jan, 47(1), 329-335.
 15. Ishida S., Usui T., Yamashiro K., Kaji Y., Amano S., Ogura Y., et al.: *VEGF164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization.* J. Exp. Med., 2003, 198, 483-489.
 16. Namiecinska M., Marciniak K., Nowak J.Z.: *VEGF jako czynnik angiogeny, neurotroficzny i neuroprotektynny.* Postępy Hig. Med. Dosw. (Online), 2005, 59, 573-583.
 17. Azzouz M., Ralph G.S., Storkebaum E., et al.: *VEGF delivery with retrogradely transported lentivector prolongs survival in a mouse ALS model.* Nature, 2004, 429, 413-417.
 18. Matsuzaki H. et al.: *Vascular endothelial growth factor rescues hippocampal neurons from glutamate-induced toxicity: signal transduction cascades.* FASEB J., 2001, 15, 1218-1220.
 19. Kim I., Ryan A.M., Rohan R., Amano S., Agular S., Miller J.W., Adamis A.P.: *Constitutive expression of VEGF, VEGFR-1, and VEGFR-2 in normal eyes.* Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1999 Aug, 40(9), 2115-2121. Erratum: Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2000 Feb, 41(2), 368.

Praca wpłynęła do Redakcji 22.05.2006 r. (886)
Zakwalifikowano do druku 31.01.2007 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr hab. n. med. Edward Wylęgała
Okręgowy Szpital Kolejowy w Katowicach
Ul. Panewnicka 65
40-760 Katowice

III KONFERENCJA NAUKOWA STOWARZYSZENIA AMD

odbędzie się w dniu 13 października 2007 roku, w godz. 10.00-16.00,
w Hotelu Marriott w Warszawie.

Tematy główne:
Czynniki naczyniowe w AMD
Jaskra a AMD

Zapisy będą przyjmowane wg kolejności zgłoszeń na stronie internetowej Stowarzyszenia AMD
www.amd.org.pl

lub tel./ faks: 0-22 610 28 36, 0 516 062 843.

Opłata za udział w konferencji wniesiona do dnia 30.06.2007 r. wynosi 80 PLN, wniesiona po tym terminie – 120 PLN.

Wpłaty należy dokonywać na konto Stowarzyszenia AMD w Deutsche Bank Nr: 52 1910 1048 2214 9923 9402 0001.

Członkom Stowarzyszenia AMD oferujemy warunki preferencyjne.

Serdecznie zapraszamy.

Zarząd Stowarzyszenia AMD