

(39)

# Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) – choroba o wieloczynnikowym podłożu genetycznym

## *Age-related macular degeneration – a complex genetic disease*

Katarzyna Antoniak, Wojciech Bienias, Jerzy Z. Nowak

Z Zakładu Farmakologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
Kierownik: prof. dr hab. Jerzy Nowak

### Summary:

Age-related macular degeneration (AMD,) is the most common cause of severe visual loss and blindness in the population over 60 years old, especially in the developed world. Two types of AMD are distinguished: the dry (non-exudative or atrophic) and the wet (exudative or neovascular) form. Family and twins studies have shown that the susceptibility for this disease is genetically influenced and the heritability has been estimated to be up to 75%. Until now, many of the candidate-genes associated with AMD have been discovered using studies on genetically engineered and naturally mutated animals, linkage studies, studies of monogenic degenerative retinal diseases and association studies. Recently genes have been described that significantly contribute to the etiopathogenesis of AMD: *CFH*, *PLEKHA1/LOC387715/HTRA1* and *C2/BF* genes.

AMD is considered to be a genetic complex disease in which multiple genes and environmental factors play a role in pathogenesis. Identification of other genes involved in development of AMD will improve our knowledge about new pathways and pathological mechanisms of the disease, as well as avenues for novel more effective treatments.

The aim of this article is to survey published data on genetic aspect of AMD, with emphasis of several recently discovered genes described to be particularly important in the pathogenesis of AMD, and /or somehow associated with the occurrence of the disease.

### Słowa kluczowe:

zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, AMD, geny, środowisko, polimorfizm genetyczny, druzy, neowaskularyzacja.

### Key words:

Age-related macular degeneration, AMD, genes, environment, genetic polymorphism, drusen, neovascularization.

### AMD – charakterystyka i czynniki ryzyka choroby

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (age-related macular degeneration – AMD) jest przyczyną nieodwracalnych zmian polegających na upośledzeniu widzenia centralnego, prowadzącym do częściowej lub całkowitej utraty wzroku u osób po 60. roku życia. W Polsce na AMD cierpi około 1,2 miliona osób. W skali całego globu szacuje się, że liczba chorych wynosi co najmniej 25 milionów, a każdego roku notuje się wiele nowych rozpoznań. Dane statystyczne z różnych rejonów świata są zgodne i wskazują na wzrastającą tendencję zachorowalności na AMD, co z pewnością wynika również ze zwiększającej się średniej długości życia ludzi, zwłaszcza w krajach wysoko rozwiniętych (1).

Patogeneza AMD jest nie do końca poznana i obejmuje złożone wzajemne oddziaływania zachodzące w obrębie kompleksu anatomiczno-funkcjonalnego składającego się z fotoreceptorów, RPE (retinal pigment epithelium – nabłonek barwnikowy siatkówki), błony Brucha i choriokapilarów. Do rozwoju choroby przyczyniają się cztery procesy: lipofuscynogeneza, druzogeneza, proces zapalny i neowaskularyzacja (w postaci wysiękowej AMD). W zapoczątkowaniu choroby i jej progresji bierze udział wiele różnych czynników metabolicznych, funkcjonalnych, genetycznych i środowiskowych, których mnogość wpływa na róż-

nicowanie objawów w poszczególnych fazach schorzenia i ich narastanie. Na obraz kliniczny AMD nakładają się postępująca z wiekiem niewydolność metaboliczna fotoreceptorów i gromadzenie się w komórkach RPE lipofuscyny (lipofuscynogeneza), które w zaawansowanych postaciach choroby prowadzą do degeneracji tych komórek. Ponadto między RPE a błoną Brucha (również w rejonie plamki) dochodzi do odkładania się złogów nierozpuszczalnego materiału, tzw. druzów (druzogeneza) o różnych wymiarach i kształtach, z czasem powiększających się i powodujących odwarstwienie tych struktur, upośledzając tym samym wymianę składników odżywczych oraz metabolitów między fotoreceptorami a choriokapilarami i w konsekwencji inicjując proces neowaskularyzacji choroidalnej (choroidal neovascularization – CNV). Powstawanie nowych patologicznych naczyń krwionośnych w awaskularnej części plamki towarzyszy postaci mokrej (wysiękowej, neowaskularnej) AMD i jest objawem zaawansowanej postaci choroby. Obecność druzów prowokuje ponadto proces zapalny i aktywację układu immunologicznego, przede wszystkim w obrębie układu dopełniacza, którego nadaktywność w strukturach oka podtrzymuje przebiegające już procesy druzogenezy i zapalenia, pogłębiając zmiany degeneracyjne RPE i fotoreceptorów, prowadząc w konsekwencji do znacznego pogorszenia widzenia centralnego.

Pomimo dużego postępu wiedzy w zakresie uwarunkowań AMD (wyczerpujące opracowania dotyczące etiopatogenezy i obrazu klinicznego AMD znajdują się we wcześniejszych pracach autorów niniejszej publikacji) w złożonej patogenezie choroby, przypominającej łańcuch przyczynowo-skutkowy licznych procesów molekularno-biochemiczno-komórkowych, nadal istnieje wiele niewyjaśnionych kwestii, przede wszystkim w zakresie tego, co w istocie stanowi przyczynę choroby (2). Stąd poszukuje się zależności między uwarunkowaniami genetycznymi i czynnikami środowiskowymi a zmianami patologicznymi w AMD. Wśród czynników ryzyka rozwoju choroby wymienia się przede wszystkim zaawansowany wiek oraz płeć, rasę, kolor tęczówki, nadciśnienie i palenie tytoniu. Istnieją liczne dowody potwierdzające rodzinne występowanie choroby. Zidentyfikowano również wiele genów, których mutacje, najprawdopodobniej występujące grupowo, mogą przyczynić się do rozwoju poszczególnych zaburzeń w AMD, podkreślając jej złożoną etiopatogenezę. Poznanie najwcześniejszych etapów choroby może się istotnie przyczynić do rozszyfrowania zagadki AMD, a dzięki temu – do określenia skuteczniejszego, przyczynowego leczenia tego schorzenia (2-6).

#### AMD – dowody na dziedziczność

Istniejące od wielu lat sugestie dotyczące wpływu czynników genetycznych na rozwój AMD znajdują potwierdzenie i rozwinięcie w licznych publikacjach ostatniej dekady (7-9). W jednej z takich prac przedstawiono tendencję do rodzinnego występowania choroby w populacji japońskiej, dotychczas nieanalizowanej w tym zakresie (7). Podstawowymi metodami badawczymi potwierdzającymi dziedziczność choroby są: analiza genetyczna rodowodów osób cierpiących na AMD i badania bliźniąt mono- i dizygotycznych dotkniętych tą chorobą. Seddon i wsp. przeanalizowali wiele populacji składających się z członków rodzin osób dotkniętych AMD, uzyskując chorobowość rzędu 26,9%, podczas gdy wśród populacji ogólnej wskaźnik ten wyniósł zaledwie 11,6% (8).

Okolo 20% pacjentów z AMD posiada dodatni wywiad rodzinny. W badaniach bliźniąt Myers stwierdził współwystępowanie cech klinicznych charakterystycznych dla schorzenia u 100% bliźniąt monozygotycznych (23 pary) i u 25% bliźniąt dizygotycznych (8 par). Według innych niezależnych badań zgodność współwystępowania objawów choroby u bliźniąt monozygotycznych zawarta była w przedziale od 0,9 do 1, podczas gdy dla bliźniąt dizygotycznych wynosiła między 0,4 a 0,5. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa dziedziczność AMD może sięgać wartości nawet 75% (8).

Teza o uwarunkowaniach genetycznych AMD została zatem powszechnie przyjęta przez naukowców, na obszarze poszukiwań pozostaje scharakteryzowanie genu/genów warunkujących tę chorobę.

#### Strategie poszukiwań genów związanych z AMD – „geny-kandydaci”

W celu oceny wpływu czynników genetycznych i środowiskowych na rozwój AMD, stymulowanych za pomocą technik inżynierii genetycznej, jak i analizowanych mutacji naturalnie występujących w organizmie, opracowano szereg modeli zwierzęcych tego schorzenia. Dzięki licznym podobieństwom gene-

tycznym myszy, szczurów i człowieka, zidentyfikowano wiele genów, tzw. „genów-kandydatów” o domniemanym związku z procesami degeneracyjnymi komórek nabłonka barwnikowego siatkówki. Wśród nich podkreśla się znaczącą rolę genów: *ABCA4*, *ApoE* oraz *CX3CR1* (8).

Inną metodą identyfikacji genetycznej AMD jest analiza sprzężeń (linkage studies), czyli poszukiwanie miejsc chromosomowych wykazujących statystycznie istotną korelację z występowaniem choroby. W tym celu wykonuje się analizę genomu pacjentów z rodzin dotkniętych AMD oraz osób z grupy kontrolnej, po wcześniejszym określeniu prognozy tzw. wartości LOD\* charakteryzującej prawdopodobieństwo sprzężenia danego *locus* (miejsca chromosomowego) z występowaniem AMD. W ten sposób dzięki wielu niezależnym badaniom zidentyfikowano do tej pory kilka miejsc na różnych chromosomach skorelowanych z występowaniem choroby (tab. I). Do najważniejszych

Miejsce chromosomowe/ Chromosome place	Wartość LOD/Value LOD	Badacze (rok wykrycia)/ Explorers (year of discovery)
1q25-31	3,20	Klein i wsp. (1998), Majewski i wsp. (2003), Seddon i wsp. (2003), Weeks i wsp. (2001), Iyengar i wsp. (2004)
2q31/2q32	2,32	Seddon i wsp. (2003)
3p13	2,19	Majewski i wsp. (2003), Schick i wsp. (2003)
6q14	3,59	Kniazeva i wsp. (2000)
9q33	2,06	Majewski i wsp. (2003)
10q26	3,06	Majewski i wsp. (2003), Kenealy i wsp. (2004), Iyegganar i wsp. (2004)
17q25	3,16	Weeks i wsp. (2001)
22q12	2,0	Seddon i wsp. (2003)

Tab. I. Najważniejsze *loci* o udowodnionej korelacji z występowaniem AMD i rok ich wykrycia.

Tab. I. The most important loci correlated with AMD and year of their finding.

z nich należą *loci*: 1q25-31 i 10q26, omówione szczegółowo w dalszej części tego artykułu. Określone w ten sposób miejsca chromosomowe analizowane są następnie pod kątem występujących w ich obrębie genów. Każdy gen z „podejrzanego” *locus* bada się, przyjmując kryterium ekspresji genu w siatkówce lub w strukturach związanych z plamką żółtą, podobieństwo analizowanego genu do innych genów o dowiedzionym już związku z AMD oraz obecność produktu ekspresji genu w druzach (8,9).

Kolejną metodą poszukiwania genów związanych z AMD jest analiza genów warunkujących znane choroby degeneracyjne siatkówki dziedziczone monogenowo według praw mendelowskich, takie jak choroba Stargarda, choroba Besta oraz dystrofia dołeczkowa Sorsby'ego. Metoda ta posiada jednak wiele ograniczeń. W przeciwieństwie do wspomnianych chorób AMD cechuje się znaczną heterogennością pod względem obrazu klinicznego i procesów patologicznych. Aby ocenić zatem ewentualny wpływ wspomnianych genów na poszczególne składowe schorzenia, na-

leży ustalić rygorystyczne kryteria doboru osób biorących udział w takich badaniach. Różnicowanie pacjentów jest w tym przypadku tak istotne z powodu występującego podobieństwa w obrazie klinicznym AMD i innych chorób degeneracyjnych siatkówki (8).

Od czasu określenia polimorfizmów genowych pojawiła się nowa możliwość badania podłoża genetycznego wielu chorób, w tym również AMD. Polimorfizm polega na powtórzeniach, insercjach lub delecjach określonych sekwencji DNA w genomie ludzkim. Polimorfizm pojedynczego nukleotydu SNP (single nucleotide polymorphism) oznacza utrwaloną substytucję w przynajmniej jednej populacji zasad purynowych lub pirymidynowych występującą w genomie z częstością powyżej 1%. W analizie asocjacji (association studies) poszukuje się związków między określonymi polimorfizmami SNP a występowaniem danej choroby (8). Analiza SNP stała się bardzo przydatnym narzędziem w badaniach nad chorobami o złożonym (wieloczynnikowym) podłożu genetycznym, takim jak w AMD. Polimorfizmy można stosunkowo łatwo wykryć i zmapować, a metoda jest wydajna i powtarzalna (8,9). Obecnie system wykrywania SNP wykorzystuje się:

- w badaniach SNP genów o udowodnionym związku z chorobami degeneracyjnymi związanymi z wiekiem (AMD, choroba Alzheimera, miażdżyca),
- w analizie SNP genów „podejrzanych” o związek z AMD (geny warunkujące znane monogenowe choroby degeneracyjne siatkówki, jak choroba Stargardta, choroba Besta oraz dystrofia dołeczkowa Sorsby’ego),
- w analizie SNP genów regulujących procesy zaangażowane w szlaki molekularno-biochemiczne prowadzące do AMD (stres oksydacyjny, lipofuscynogeneza, druzogeneza, proces zapalny, neowaskularyzacja choroidalna).

#### Charakterystyka najważniejszych „genów-kandydatów” o prawdopodobnym związku z AMD i związku z AMD wymagającym ostatecznego potwierdzenia

**ABCA4 – ATP-binding cassette subfamily A (ABC1), member 4** – jest genem zajmującym locus 1p21, którego mutacja warunkuje dziedziczną autosomalnie recesywnie chorobę Stargardta, występującą u dzieci i młodzieży, objawiającą się opóźnioną adaptacją do ciemności i przyspieszonym gromadzeniem się lipofuscyny w nabłonku RPE. Produktem genu jest glikoproteina RmP (rim protein), która stanowi integralną część błony zlokalizowanej wzdłuż brzeżnych partii dysków segmentów zewnętrznych fotoreceptorów (photoreceptor outer segment – POS). Glikoproteina RmP, należąca do rodziny białek transporterowych, pełni funkcję „zmiatacza” głównego substratu szlaku lipofuscynogenezy, N-retinylidenofosfatydyloetanoloaminy, powstającego w cyklu wzrokowym i pełniącego w oku rolę ochronną poprzez zapobieganie odkładaniu się lipofuscyny w komórkach RPE i w fotoreceptorach. Uwzględniając ogromną rolę lipofuscynogenezy w etiopatogenezie AMD, badacze wysunęli hipotezę o związku genu *ABCA4* z charakterystycznymi objawami choroby (3). Przeprowadzono wiele badań koncentrujących się na ocenie korelacji mutacji *ABCA4* z występowaniem AMD, jednak w celu ostatecznego jej potwierdzenia konieczne są dalsze analizy z wykorzystaniem najnowszych metod genetyki molekularnej (8).

W wyniku ekspresji genu **ACE (angiotensin converting enzyme)**, zlokalizowanego na chromosomie 17, powstaje enzym konwertujący angiotensynę I do angiotensyny II. Angiotensyna II oprócz wpływu na gospodarkę wodno-elektrolitową i ciśnienie tętnicze krwi reguluje także proliferację i apoptozę komórek śródbłonna naczyniowego. Od dawna badacze sugerowali związek genu *ACE* z procesem patologicznej neowaskularyzacji podsiatkówkowej w przebiegu retinopatii cukrzycowej. Związek genu dla *ACE* wydaje się szczególnie prawdopodobny w wysiękowej postaci AMD, której towarzyszą procesy proliferacyjne śródbłonna w obrębie naczyniówki (2,6).

W roku 2002 opisano polimorfizm genu *ACE* oznaczony symbolem *Alu +/+ (Arthrobacter luteus)*, polegający na insercji krótkiej sekwencji nukleotydowej, nazwanej tak od enzymu restrykcyjnego rozpoznającego charakterystyczne dla niej miejsce na nici DNA. Wykazano 4,5 raza częstsze występowanie polimorfizmu genu *ACE* u osób w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą osób dotkniętych wysiękową postacią AMD. Brak jest jednak badań, które mogłyby potwierdzić i wyjaśnić tę ochronną funkcję polimorfizmu *Alu +/+* genu *ACE* (8).

**ApoE (apolipoprotein E)** jest genem dla apolipoproteiny E, ważnego regulatora poziomu cholesterolu w surowicy krwi, odpowiedzialnego za wychwyt i transport lipidów w organizmie, którego duże stężenie oznaczono także w płynie mózgowo-rdzeniowym. Gen dla *ApoE* charakteryzuje się wysokim polimorfizmem. Wykazano w jego obrębie obecność 21 różnych SNP. Spośród trzech form allelicznych genu *ApoE* (*ApoE ε2*, *ApoE ε3*, *ApoE ε4*) za najbardziej rozpowszechnioną i najstarszą filogenetycznie uznaje się formę *ApoE ε3*. Udział genu dla *ApoE* w patogenezie AMD jest powszechnie akceptowany, chociaż pojawiają się również wyniki badań sprzeczne z tym poglądem. Allel *ε4* występuje istotnie rzadziej u osób z wysiękową postacią AMD niż u osób w grupie kontrolnej, ryzyko rozwoju neowaskularnej postaci AMD u osób z tym allelem zaś jest dwa razy mniejsze niż u pacjentów z allelami *ε2* i *ε3*. Podobne wyniki uzyskano w dwóch kolejnych badaniach, na podstawie których uznaje się obecność allela *ε4* za czynnik zmniejszonego ryzyka rozwoju wysiękowej postaci AMD. Ponadto, tak jak polimorfizm *ε4* zmniejsza ryzyko AMD, allel *ε2* koreluje z umiarkowaniem większym ryzykiem rozwoju tego schorzenia. Do dzisiaj nie określono natomiast związku między allelem *ε3* a ryzykiem rozwoju AMD (8).

Syntezę receptora chemokiny CX3C reguluje gen **CX3CR1 (chemokine CX3C)** produkujący białko zlokalizowane na powierzchni makrofagów. Roli układu immunologicznego w patogenezie AMD poświęcone są szczegółowe prace naszych autorów (2,4,5). Makrofagi, które fagocytują i rozkładają bezpostaciowe złogi zewnątrzkomórkowe (prekursory/ elementy druzów) w siatkówce, zapobiegają degeneracji plamki żółtej. Warunkiem koniecznym do sprawnej eliminacji prekursorów druzów jest prawidłowa chemotaksja makrofagów. Wykazano dwa główne polimorfizmy genu *CX3CR1* przejawiające się zamianą aminokwasów w dwóch miejscach łańcucha białka receptorowego i określane skrótowo Val249Ile i Thr280Met (walina jest podstawiona przez izoleucynę w pozycji 249, a treonina – przez metioninę w pozycji 280). Obecność każdego z nich oznacza mniejszą zdolność do chemotaksji, obniżenie powinowactwa chemokiny CX3C do receptora oraz zmniejszenie liczby miejsc wiążących tę chemokinę, a w konsekwencji odkładanie się lipofuscyny i dru-

zów w okolicy plamki. W badaniach na dużej populacji osób chorych na AMD i osób w grupie kontrolnej wykazano istotny związek między występowaniem obu polimorfizmów a objawami choroby (8).

Gen **SOD2 (superoxide dismutase 2)** występuje na chromosomie 6 i koduje dysmutazę ponadtlenkową zawierającą mangan MnSOD (manganese superoxide dismutase). Ten znany mitochondrialny enzym antyoksydacyjny wychwytuje i inaktywuje wolne rodniki ponadtlenkowe, których rola w patogenezie wysiękowej postaci AMD została szczegółowo opisana w wielu opracowaniach (2-4).

Polimorfizm genu **SOD2** polega na podstawieniu (substytucji) tyminy przez cytozynę w pozycji 9 sekwencji nukleotydowej fragmentu DNA kodującego wzmiankowany enzym. Zaobserwowano wyraźną korelację występowania tego polimorfizmu z wysiękową postacią AMD. Zamiana jednego nukleotydu przejawia się znaczącym wzrostem aktywności MnSOD, co z kolei paradoksalnie nasila stres oksydacyjny i gromadzenie się szkodliwych reaktywnych form tlenu, prowadząc do rozwoju AMD (8).

Gen **PON (paraoxonase, paraoksonaza)** jest zlokalizowany na chromosomie 7 i koduje polimorficzną glikoproteinę, która reguluje metabolizm lipidów oraz wykazuje działanie protekcyjne wobec lipoproteiny LDL w czasie stresu oksydacyjnego. Analizowano związek dwóch alleli warunkujących zamianę pojedynczych aminokwasów w łańcuchu polipeptydowym enzymu paraoksonazy (Glu192Arg i Leu54Met) z występowaniem AMD. Dla obu polimorfizmów, przejawiających się nadaktywnością enzymu, wykazano istotną korelację z występowaniem choroby w populacji japońskiej (8).

Wśród innych genów, przypuszczalnie związanych z rozwojem AMD, których roli w patogenezie tej choroby nie udało się jak dotąd ustalić, znajdują się geny dla składników kompleksu cytochromu P 450 (CYP 2E1, CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 2D6), gen **TIMP3 (tissue inhibitor of metalloproteinases 3)** dla inhibitorów

metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (związek z chorobą monogenową siatkówki – dystrofia dołeczkowa Sorsby'ego), gen **VMD2 (vitelliform macular dystrophy, choroba Besta)** dla bestrofin i wiele innych (8). Wykazy genów o prawdopodobnym związku z AMD i genów o nieznaczącym wpływie na rozwój choroby zostały przedstawione w tabelach II i III (10).

**Najnowsze doniesienia – polimorfizmy genów CFH, C2/BF oraz PLEKHA1/LOC387715/HTRA1 specyficznymi markerami genetycznymi dla AMD**

Metaanaliza licznych badań genomu ludzkiego przeprowadzona przez Fishera i wsp., mająca na celu wykrycie sprzężeń określonych miejsc chromosomowych z występowaniem zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, wykazała wyraźną korelację AMD z *locus* 1q25-31 (11). W obrębie tego miejsca nieco później zidentyfikowano zespół genów nazwanych regulatorami aktywacji układu dopełniacza RCA (*regulators of complement activation*), wśród których znajduje się gen dla czynnika H (12,13).

Układ dopełniacza stanowi część nieswoistej odpowiedzi immunologicznej, składa się z około 40 białek enzymatycznych i odpowiada za szybkie, jednocześnie mało specyficzne eliminowanie obcych dla organizmu białek (bakterie, wirusy, antygeny). Dotychczas opisano trzy drogi aktywacji dopełniacza: klasyczną (inicjowaną przez kompleks antygen-przeciwciała), alternatywną (polegającą na opsonizacji, np. komórki bakteryjnej przez czynnik C3b) oraz lektynową (rozpoczynającą się od połączenia mannozy z białkiem MBL (mannose binding lectin). Te trzy szlaki zbiegają się w miejscu powstawania konwertazy C3, a następnie konwertazy C5, których aktywacja prowadzi do tworzenia C5b-9, znanego jako kompleks atakujący błonę MAC (membrane attack complex), czego konsekwencją jest niszczenie „atakowanej” komórki (13).

Lokalizacja genu/ Location of gene	Nazwa genu/ Name of gene
1p	ABCA4
1q	CFH, HEMICENTIN (FIBULIN 6)
3p	CX3CR1
6p	BF, C2, HLA, VEGF
6q	ELOVL4, SOD2
7q	PON1
9p	VLDLR
9q	TLR4
10q	GRK5/PLEKHA1/LOC387715
12p	LRP6
14q	FIBULIN 5
17q	ACE
19q	APOE
20p	CST3
20q	MMP9

Tab. II. Wykaz genów o potwierdzonym związku z AMD.  
Tab. II. Genes increasing risk of developing AMD.

Lokalizacja genu/ Location of gene	Nazwa genu/ Name of gene
1q	EPHX1, ADPRT1, LXR2, LAMC1, LAMC2, LAMB3, OCLM, RGS19, TGFB2
2p	EFEMP1
2q	IL1A, FIBULIN 2
3p	GPX1
3q	IMPG2
6p	RDS
7	AhR
8p	NAT2
10q	CYP2E1
11p	CAT
11q	FIBULIN 4, VMD2
12p	A2M, MSGT1
14q	CKB
15q	CYP1A1, CYP1A2
17q	APOH, ITGB4
22q	CYP2D6, FIBULIN 1, TIMP-3

Tab. III. Wykaz genów o nieznaczącym wpływie na rozwój AMD.  
Tab. III. Genes with non-significant correlation with AMD.



Efektem spontanicznej aktywacji kaskady układu dopełniacza może być nie tylko uszkodzenie obcych antygenów, ale również własnych komórek, w tym komórek RPE, fotoreceptorów i innych tkanek oka. W przebiegu AMD takim czynnikiem spustowym mogą być powstające w czasie lipofuscynogenezy utlenowane pochodne bis-retinoidu pirymidoniowego (A2E) (5,13). Obecnie przyjmuje się pogląd, że zasadniczym mechanizmem inicjującym i podtrzymującym rozwój AMD jest nadaktywność układu dopełniacza, uwarunkowana w pewnym stopniu genetycznie.

Organizm ludzki wykształcił różne sposoby chroniące własne komórki przed nadmierną i niekontrolowaną aktywacją układu dopełniacza. Jednym z takich systemów zabezpieczających jest czynnik H, określane w skrócie CFH (complement factor H). CFH hamuje połączenie składowej C2 z aktywowanym czynnikiem C4 (C4b), przeciwdziałając powstawaniu konwertazy C3 (droga klasyczna) lub wspólnie z czynnikiem I wiąże i inaktywuje składową C3b osadzoną na powierzchni komórki, a także uniemożliwia jej połączenie z czynnikiem B (BF, B factor) (droga alternatywna), co w konsekwencji prowadzi do zahamowania kolejnych etapów kaskady prowadzących do powstania kompleksu MAC na obszarze plamki (12,13).

Bardziej zaawansowane analizy wykazały związek polimorfizmu genu *CFH* oznaczonego symbolem Tyr402His (rs1061170, *reference SNP1061170*) lub Y402H (w zapisie 1-literowym) z poszczególnymi etapami AMD. Oszacowano również ryzyko rozwoju AMD w przypadku homozygotyczności, które wobec wspomnianego polimorfizmu wynosi prawie 50% dla osób w wieku 95 lat, podczas gdy w przypadku osób nieposiadających tego allela jest mniejsze niż 22%. U pacjentów homozygotycznych z mutacją Tyr402His istnieje większe ryzyko rozwoju bilateralnej postaci AMD oraz nieznacznie częstsze występowanie postaci suchej AMD niż postaci wysiękowej AMD. Wyniki te zostały potwierdzone w innych badaniach, w których wykazano większą częstość polimorfizmu Tyr402His u osób z suchą postacią AMD oraz zmniejszone ryzyko jej wystąpienia u pacjentów nieposiadających tego allela. Na podstawie ostatnio przeprowadzonej metaanalizy wykonanej pod kątem wspomnianego polimorfizmu z udziałem 5451 chorych z AMD i 3540 zdrowych osób określono wskaźnik OR\*\* dla osób heterozygotycznych i homozygotycznych, który wyniósł odpowiednio 2,43 oraz 6,22 (8,12).

Badania Li i wsp. wykazały, że polimorfizm Tyr402His nie jest jedynym wariantem genu *CFH* związanym z etiopatogenezą AMD. Silniejszą zależność rozpoznano bowiem wśród 20 innych SNP, spośród których istotną korelację przejawiały SNP egzonu 10 (rs2274700) i dwa SNP intronowe (rs1410996 oraz rs7535263). Wykryte polimorfizmy prawdopodobnie przyczyniają się do nadmiernej aktywacji układu dopełniacza, do zmiany ekspresji i upośledzenia funkcji białka czynnika H, nie wpływając jednak na zmianę jego struktury (14).

W rejonie genu *CFH* występują również geny białek powiązanych z czynnikiem H, takie jak *CFHR1* – *CFHR5* (*complement factor H related – proteins*). W czasie analizy polimorfizmów tych genów, u 173 pacjentów z zaawansowaną wysiękową postacią AMD oraz u 170 osób z grupy kontrolnej, wykryto obecność delecji w genach *CFHR1* i *CFHR3* o ujemnej korelacji z występowaniem AMD, tzn. w 8% chromosomów chorych wobec 20% chromosomów w grupie kontrolnej. Wyniki te znalazły

potwierdzenie w badaniach, w których dla żadnego z dwóch haplotypów (*CFHR1* i *CFHR3*) nie znaleziono czynnika H w surowicy krwi. W warunkach prawidłowych obie substancje konkurują z CFH o miejsce wiązania ze składową C3b, a ich nieobecność ułatwia interakcję czynnika H z C3b, zapobiegając nadmiernej aktywacji układu dopełniacza (15).

Przeprowadzone badania potwierdzają związek *loci* 1q25-31 z ryzykiem rozwoju AMD, nadal jednak nie wiadomo, czy opisano już wszystkie geny i czy scharakteryzowano ich możliwe polimorfizmy. Analizowane geny warunkują funkcjonowanie czynnika H układu dopełniacza (CFH), wyniki tych badań stanowią zatem silny argument przemawiający za istotną rolę dopełniacza i procesu zapalnego w etiopatogenezie AMD (5,13). Do wyjaśnienia pozostaje również kwestia, czy chorzy zawsze mają „wyłączony” gen *CFH*, czy też występowanie polimorfizmów jest zróżnicowane w obrębie gatunku. Warto nadmienić, że w badanej populacji japońskiej u pacjentów z AMD nie stwierdzono występowania mutacji Tyr402His (16).

Odkrycie genu dla CFH i w konsekwencji wzrost zainteresowania badaczy innymi „potencjalnymi” genami dla pozostałych czynników układu dopełniacza doprowadziło Golda i wsp. do zidentyfikowania kolejnych genów „zaangażowanych” w ten proces (17). Należą do nich gen dla czynnika B (BF) oraz gen dla składowej C2, zlokalizowane na chromosomie 6p21 w pobliżu miejsca kodującego III klasę białek głównego układu zgodności tkankowej MHC III (major histocompatibility complex). Obecność czynników BF i C2 w siatkówce, naczyniówce i w materiale pochodzącym z druzów wskazuje na ich związek z występowaniem AMD. Czynnik B (BF) uczestniczy w alternatywnej drodze aktywacji dopełniacza. Wiąże się z aktywowanym czynnikiem C3 (C3b) na powierzchni komórki i tworzy kompleks będący konwertazą C3 drogi alternatywnej układu dopełniacza. Składowa C2 natomiast spełnia podobną rolę do BF w klasycznej drodze aktywacji dopełniacza, łączy się z obecnym w surowicy aktywowanym czynnikiem C4 (C4b), tworząc również konwertazę C3 (17).

W badaniu Golda i wsp., w którym uczestniczyło 898 pacjentów z różnymi postaciami AMD oraz 389 osób grupy kontrolnej, opisano kilka najbardziej charakterystycznych dla AMD haplotypów (17). Haplotyp oznaczony symbolem *H1*, dla którego wartość OR wynosi 1,32, stwierdzono odpowiednio u 59% i 52% badanych. Haplotyp *H1* jest głównym i najczęściej występującym w populacji ludzkiej markerem zwiększonego ryzyka wystąpienia zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Zidentyfikowano ponadto dwa haplotypy „ochronne” *H7* i *H10*, dla których współczynnik OR wyniósł odpowiednio 0,45 i 0,36. Wyniki uzyskane przez Golda zostały potwierdzone w późniejszych badaniach.

Kolejnym miejscem chromosomowym o wyraźnym związku z AMD jest *locus* 10q26, w obrębie którego wyodrębniono kompleks genów: *PLEKHA1*, *LOC387715* i *HTRA1*. Polimorfizm genu *LOC387715* został oznaczony symbolem Ala69Ser (rs10490924) i uznany za potencjalny marker genetyczny AMD z powodu potwierdzonej w wielu niezależnych badaniach wartości OR 2,64 (u pacjentów heterozygotycznych) oraz 8,21 (u pacjentów homozygotycznych) (18).

Z kolei Maller i wsp. zasugerowali związek polimorfizmu Ala69Ser z regionem promotorowym genu *HTRA1*. W 2006

roku dwie niezależne grupy badaczy zidentyfikowały następnie polimorfizm, oznaczony symbolem rs11200638, znajdujący się w odległości 512 par zasad od miejsca inicjacji transkrypcji genu *HTRA1* i pozostający w prawie całkowitym nieodróżnieniu sprzężeń z Ala69Ser (podczas procesu crossing-over względna pozycja obu genów nie zmienia się) (18). Jak wykazała zaawansowana analiza komputerowa, region promotorowy DNA omawianego genu jest miejscem wiązania się czynników transkrypcyjnych: AP2 (adaptor-related protein complex 2 alpha) i SRF (serum response factor), a obecność wspomnianego allele oznacza większe powinowactwo tych czynników do promotora i wzmocnienie transkrypcji genu *HTRA1* (18). Produktem genu *HTRA1* jest białko szoku ciepłego należące do rodziny proteaz serynowych, uaktywnianych podczas procesów destrukcji tkankowej. Synteza tego enzymu mająca miejsce w siatkówce mysiej i ludzkiej jest szczególnie nasiloną w czasie starzenia się ludzkich fibroblastów.

Białko HTRA1 odpowiada za degradację zewnątrzkomórkowej macierzy proteoglikanowej, podczas której uwalniane są enzymy proteolityczne, takie jak kolagenazy lub metaloproteiny. Zwiększona ekspresja genu dla HTRA1 w rejonie plamki prowadzi zatem do zaburzeń integralności błony Brucha, sprzyjając przenikaniu przez nią nowych naczyń krwionośnych od strony naczyniówki, jakie ma miejsce w czasie neowaskularyzacji choroidalnej (CNV) charakterystycznej dla wysiękowej postaci AMD. Ponadto z ekspresją genu *HTRA1* i aktywnością jego produktów wiąże się transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (TGF- $\beta$ , transforming growth factor- $\beta$ ), istotny czynnik podtrzymujący proces tworzenia nowych naczyń w rejonie plamki (6).

Powyżej przedstawione fakty pozwalają przypuszczać, że opisane polimorfizmy są markerami postaci wysiękowej AMD. Większość z wykonanych badań została przeprowadzona na grupach osób rasy kaukaskiej. De Wan i wsp. posłużyli się w swym eksperymencie populacją rasy azjatyckiej, u której forma wysiękowa występuje znacznie częściej niż w innych populacjach. W grupie osób obciążonych AMD znaleźli się wyłącznie pacjenci z tą postacią schorzenia. Względne ryzyko rozwoju postaci neowaskularnej AMD oceniono na 10 razy większe dla nosicieli niż dla osób nieposiadających tego polimorfizmu.

W świetle przedstawionych badań dotyczących genów i ich związku z AMD podkreśla się przede wszystkim rolę polimorfizmów genów *CFH* oraz *BF/C2* (układ dopełniacza) jako markerów postaci suchej AMD, polimorfizmów genu *HTRA1* (związanych z procesem neowaskularyzacji choroidalnej) zaś jako markerów postaci wysiękowej AMD. Nie można jednak wykluczyć, że oba procesy współlistnieją ze sobą i wspólnie przyczyniają się do rozwoju poszczególnych etapów AMD. W celu potwierdzenia hipotetycznego modelu ryzyka tej choroby niezbędne są dalsze badania. Zgodnie z szacunkami Mallera i wsp. osoba z opisanymi powyżej mutacjami we wszystkich trzech genach (*CFH*, *HTRA1* i *BF/C2*) wykazuje ponad 250 razy większe ryzyko rozwoju AMD niż osoba nieposiadająca żadnego z tych alleli (8).

### Rola genu dla VEGF w patogenezie postaci wysiękowej

Na zakończenie warto wspomnieć o ostatnich sugestiach dotyczących polimorfizmu genu dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor – VEGF) jako markera postaci wysiękowej AMD. VEGF jest kluczowym czyn-

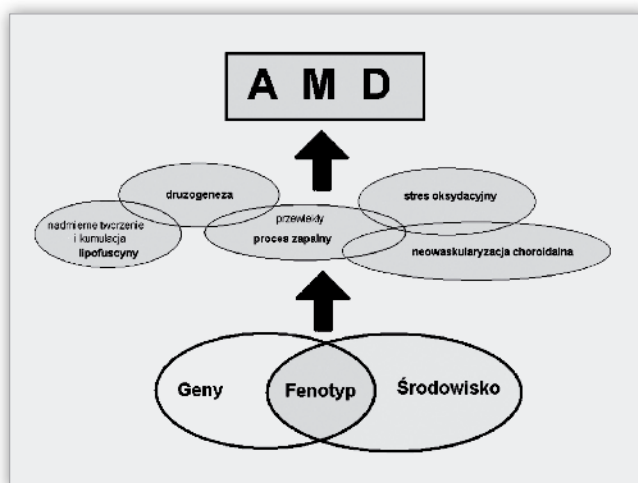
nikiem inicjującym i podtrzymującym proces neowaskularyzacji choroidalnej (CNV), a w retinopatiach proliferacyjnych stosuje się już kilka jego inhibitorów (2,6,19).

Badania wykazały ścisły związek AMD z SNP genu dla VEGF oznaczonego symbolem rs2010963. Inne badania potwierdziły natomiast silną korelację tego polimorfizmu z procesem CNV w postaciach wysiękowych choroby oraz wyszczególniły inny jego polimorfizm rs833070, obecny w postaciach wczesnych AMD i późnych AMD. Churchill i wsp. potwierdzili skojarzenie tego polimorfizmu z chorobą, a także opisali kilka haplotypów ściśle związanych z AMD (20). W celu jednoznacznego określenia, czy wymienione polimorfizmy są specyficzne dla CNV i czy pozwalają tym samym przewidywać zwiększone ryzyko rozwoju formy wysiękowej, niezbędne są dalsze badania i analizy genu dla VEGF.

### Podsumowanie

AMD jest chorobą o istotnych uwarunkowaniach genetycznych. Jednak w odróżnieniu od wielu chorób degeneracyjnych siatkówki dziedzicznych zgodnie z prawami Mendla za rozwój AMD nie odpowiada jeden konkretny zmutowany gen, ale wiele różnych genów, z których do dziś zidentyfikowano i scharakteryzowano zaledwie kilka (gen *CFH*, *BF/C2* i *LOC387715/HTRA1*). Co do pozostałych nadal toczy się dyskusja. Istnieją bowiem przesłanki, że geny mogą warunkować rozwój cech typowych dla różnych postaci AMD, ale na dzisiaj brak jest jednoznacznych wyników potwierdzających taką zależność.

AMD jest skutkiem wielu złożonych i wielopłaszczyznowych interakcji genów z czynnikami środowiskowymi. Geny te, w sposób niezależny od siebie bądź też wzajemnie na siebie oddziałując, odpowiedzialne są za pojawienie się podatności na dany czynnik środowiskowy, który, jeśli wystąpi, to może, ale nie musi, doprowadzić do rozwoju pewnych zmian patologicznych (fenotypowych), które z kolei przez wzajemne sprzężenia mogą przyczynić się do rozwoju poszczególnych postaci AMD (ryc. 1). Mnogość czynników genetycznych i środowiskowych oraz liczne skomplikowane interakcje zachodzące między nimi



Ryc. 1. Wzajemne interakcje zachodzące między czynnikami genetycznymi a środowiskowymi inicjującymi rozwój AMD.  
Fig. 1. Genetic and environmental factors contributing to the development of AMD.

odpowiadają za znaczną heterogenność obrazu klinicznego i procesów patologicznych AMD (2,9).

Poszukiwania kolejnych genów zaangażowanych w rozwój choroby, jak również zdefiniowanie ich wzajemnych oddziaływań i interakcji z czynnikami środowiskowymi stanowią istotne wyzwanie dla badaczy z całego świata. Kolejne odkrycia w tym zakresie, przede wszystkim pod kątem analizy produktów tych genów, z pewnością pozwolą rozszerzyć wiedzę o szlakach patologicznych charakterystycznych dla AMD. Tak było w przypadku odkrycia genu dla CFH, kiedy to wysnuto hipotezę o udziale układu dopełniacza w AMD, następnie potwierdzoną w analizie immunohistochemicznej materiału pochodzącego z druzów, w którym wykazano obecność składowych dopełniacza i czynników regulacyjnych, w tym CFH. Kolejną korzyścią płynącą ze zdefiniowania genów warunkujących AMD jest możliwość przewidywania niepoznanych dotąd czynników ryzyka danej choroby oraz określanie punktów uchwytu przyszłych metod leczniczych (2,9).

### Perspektywy – poradnictwo genetyczne i terapia genowa w AMD?

Możliwość wykrywania podatności na AMD już w momencie urodzenia osoby z grupy podwyższonego ryzyka zależy od tego, czy zostaną poznane pozostałe geny odpowiedzialne za rozwój choroby. Wczesne określenie podatności na czynniki środowiskowe, takie jak promieniowanie UV, palenie tytoniu czy stosowanie diety bogatofłuszczowej, powinno zaowocować konkretnymi programami opieki nad osobami z „zapisanym w genach” AMD. Poradnictwo genetyczne mogłoby udoskonalić obecnie stosowaną profilaktykę, polegającą na eliminacji znanych czynników ryzyka, wczesnej terapii choroby i suplementacji diety preparatami zawierającymi antyoksydanty.

Terapia genowa, polegająca w istocie na „naprawianiu” wadliwych genów stanowi, jak się wydaje, wyzwanie dla nieistniejącej jak dotąd terapii przyczynowej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (8,9). Pierwsze eksperymenty dotyczące wprowadzenia terapii genowej w chorobach oczu przeprowadzono na mysim modelu *retinitis pigmentosa* (posiadającym wadliwy gen RDS, „retinal degeneration slow”), mającej wiele wspólnych z AMD szlaków patogenetycznych. Po dosiatkówkowym wprowadzeniu wektora zawierającego prawidłową sekwencję genu RDS u zwierząt dochodzi do wykształcania nieobecnych wcześniej dysków zewnętrznych segmentów fotoreceptorów (photoreceptor outer segments – POS), dzięki czemu pręciki i czopki podejmują naturalną funkcję, a nadmierna kumulacja lipofuscyny ustaje (8).

Czy możliwe stanie się osiągnięcie podobnych sukcesów w przypadku AMD? Odpowiedzi na to pytanie należy się spodziewać w najbliższej przyszłości.

Praca powstała w ramach działalności statutowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi 503-1023-1.

### Objaśnienia do rycin

**Tab. I.** Tabela przedstawiająca najważniejsze loci chromosomowe o udowodnionej korelacji z występowaniem AMD i badaczy, którzy je opisywali.

**Tab. II.** Wykaz genów o potwierdzonym związku z AMD.

**Tab. III.** Wykaz genów o nieznaczącym wpływie na rozwój AMD.

**Ryc. 1.** Wzajemne interakcje zachodzące między czynnikami genetycznymi a środowiskowymi doprowadzają do ujawnienia się licznych fenotypów. W przypadku AMD, fenotypami mogą być: nadmierna kumulacja lipofuscyny, druzogenez, proces zapalny, neowaskularyzacja chorooidalna (CNV) lub stres oksydacyjny. Procesy te są powiązane ze sobą ścisłymi i wielopłaszczyznowymi zależnościami, prowadząc ostatecznie do ujawnienia się fenotypu końcowego, np. postaci wysiękowej AMD lub postaci suchej (zaniku geograficznego) AMD.

### Objaśnienia do tekstu

Parametry OR\*\* (od ang. odds ratio) oraz LOD\* (od ang. logarithm of odds ratio), w przypadku których brak jest w literaturze polskich odpowiedników, są wskaźnikami wykorzystywanymi głównie w logice i statystyce, m.in. w analizie porównawczej 2 badanych grup, biorącej pod uwagę udział poszczególnych składników w każdej z nich.

Główną zasadą opisanych w pracy badań genetycznych (analiz asocjacji) jest porównanie występowania danego polimorfizmu lub allele w grupie osób chorych na AMD (grupa I – badana) z grupą osób niecierpiących na AMD (grupa II – kontrolna), przy określonych kryteriach doboru osób do poszczególnych grup.

Aby temu porównaniu nadać charakter ilościowy (liczbowy) wprowadzono pojęcie OR. Wskaźnik ten wylicza się ze wzoru  $OR = P^* (100\% - Q) / Q^* (100\% - P)$ , gdzie:

P – częstość występowania danego polimorfizmu w grupie I (w %),

Q – częstość występowania danego polimorfizmu w grupie II (w %).

### Zasady interpretacji wyników są następujące:

OR = 1 oznacza brak różnic w częstości występowania danego polimorfizmu w obu grupach,

OR > 1 oznacza, że w grupie I dany polimorfizm występuje z większą częstotliwością niż w grupie II, czyli w przypadku powyższych badań, że dany polimorfizm zwiększa ryzyko rozwoju AMD,

OR < 1 oznacza, że w grupie I dany polimorfizm występuje z mniejszą częstotliwością niż w grupie II, czyli w przypadku powyższych badań, że dany polimorfizm zmniejsza ryzyko rozwoju AMD.

Wartość LOD to logarytm naturalny z wartości OR. Przedstawienie logarytmiczne ma na celu ułatwienie interpretacji badania i uwidocznienie symetrii danych wartości. W tej pracy wskaźnikiem LOD posłużono się po to, aby potwierdzić istnienie sprzężeń określonych miejsc chromosomowych z AMD. Umownie przyjęto też, że wartość LOD  $\geq 3$  oznacza statystycznie istotne sprzężenie danego locus z AMD.

### Piśmiennictwo:

1. Klein R, Peto T, Bird A, Vannervekirk MR: *The epidemiology of age-related macular degeneration*. Am J Ophthalmol 2004, 137, 486-495.
2. Nowak JZ: *Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy*. Pharmacol Rep 2006, 58, 353-363.
3. Nowak JZ: *Rola lipofuscyny w etiopatogenezie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)*. Mag Okul 2005, 2, 103-114.
4. Nowak JZ: *Druzy, złogi podstawne, proces zapalny i zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD)*. Mag Okul 2005, 3, 174-186.
5. Nowak JZ, Waszczyk M: *Rola zapalenia i układu dopełniacza w etiopatogenezie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)*. Mag Okul 2006, 3, 142-151.



6. Nowak JZ, Wiktorowska-Owczarek A: *Neowaskularyzacja w tkankach oka: mechanizmy i rola czynników pro- i antyangiogennych*. Klin Oczna 2004, 106, 90-97.
7. Yoshida A, Yoshida M, Yoshida S, Shiose S, Hiroishi G, Ishibashi T: *Familial cases with age-related macular degeneration*. Jpn J Ophthalmol 2000, 44, 290-295.
8. Tuo J, Bojanowski CM, Chan CC: *Genetic factors of age-related macular degeneration*. Progr Retin Eye Res 2004, 23, 229-249.
9. Chamberlain M, Baird P, Dirani M, Guymer R: *Unraveling A Complex Genetic Disease: Age-related Macular Degeneration*. Surv Ophthalmol 2006, 51, 576-587.
10. Patel N, Adewoyin T, Chong NV: *Age-related macular degeneration: a perspective on genetic studies*. Eye advance online publication 11 May 2007, doi:10.1038/sj.eye.6702844.
11. Fisher SA, Rivera A, Fritsche LG, Babadjanova G, Petrov S, Weber BHF: *Assessment of the contribution of CFH and chromosome 10q26 AMD susceptibility loci in a Russian population isolate*. Br J Ophthalmol 2006, 91, 576-578.
12. Rodriguez de Cordoba SR, Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E, Lopez-Trascasa M, Sánchez-Corral P: *The human complement factor H: functional roles, genetic variations and disease associations*. Mol Immunol 2004, 41, 355-367.
13. Klaska I, Nowak JZ: *The role of complement in physiology and pathology*. Post Hig Med Dośw (on line) 2007, 61, 167-177.
14. Li M, Atmaca-Sonmez P, Othman M, Branham KEH, Khanna R, Wade MS, Li Y, Liang L, Zarepari S, Swaroop A, Abecasis GR: *CFH haplotypes without the Y402H coding variant show strong association with susceptibility to age-related macular degeneration*. Nat Genet 2006, 38, 1049-1054.
15. Hughes AE, Orr N, Esfandiary H, Diaz-Torres M, Goodship T, Chakravarthy U: *A common CFH haplotype, with deletion of CFHR1 and CFHR3, is associated with lower risk of age-related macular degeneration*. Nat Genet 2006, 38, 1173-1177.
16. Uka J, Tamura H, Kobayashi T, Yamane K, Kawakami H, Minamoto A, Mishima HK: *No association of complement factor H gene polymorphism and age-related macular degeneration in the Japanese population*. Retina 2006, 26, 985-987.
17. Gold B, Merriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs K, Cramer K, Neel J, Bergeron J, Barile GR, Smith RT, AMD Genetics Clinical Study Group, Hageman GS, Dean M, Allikmets R: *Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration*. Nat Genet 2006, 38, 458-462.
18. Yang Z, Camp NC, Sun H, Tong Z, Gibbs D, Cameron DJ, Chen H, Zhao Y, Pearson E, Li X, Chien J, DeWan A, Harmon J, Bernstein PS, Shrinidhar V, Zabriskie NA, Hoh J, Howes K, Zhang K: *A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration*. Science 2006, 314, 992-993.
19. Nowak JZ, Antoniuk K: *Postać wysiękowa zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD): uwarunkowania molekularno-komórkowe i terapia celowana z zastosowaniem preparatu bewacizumab (Avastin)*. Magazyn Lekarza Okulisty 2007, 2, 34-47.
20. Churchill AJ, Carter JG, Lovell HC, Ramsden C, Turner SJ, Yeung A, Escardo J, Atan D: *VEGF polymorphisms are associated with neovascular age-related macular degeneration*. Hum Mol Genet 2006, 15, 2955-2961.

Praca wylęła do redakcji 01.02.2008 r. (1028)  
Zakwalifikowano do druku 26.03.2008 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):  
prof. dr hab. n. med. Jerzy Z. Nowak  
Zakład Farmakologii i Katedra Farmakologii i Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
ul. Żeligowskiego 7/9  
90-752 Łódź  
e-mail: jznolak@pharm.am.lodz.pl

## PLAN WYDAWNICZY OFTAL 2008

### Kwartalnik medyczny OKULISTYKA (5 wydań)

- Nr 1 Jaskra – zeszyt na okoliczność Światowego Dnia Jaskry  
– wydanie pod redakcją prof. Jerzego Szafflika.
- Nr 2 Błona naczyniowa – immunologia  
– wydanie pod redakcją prof. Olgierda Palacza.
- Nr 3 Chirurgia aparatu ochronnego i dróg łzowych oraz oczodołu  
– wydanie pod redakcją prof. Dariusza Kęcika.
- Nr 4(I) Diagnostyka obrazowa przedniego odcinka oka  
– wydanie pod redakcją prof. Józefa Kałużnego.
- Nr 4(II) Zaćma i chirurgia refrakcyjna  
– wydanie pod redakcją prof. Jerzego Szafflika.

### Kwartalnik medyczny KONTAKTOLOGIA I OPTYKA OKULISTYCZNA (4 wydania)

- Nr 1. Kontaktologia a schorzenia ogólne  
– wydanie pod redakcją  
dr n. med. Ewy Langwińskiej-Wośko  
dr n. med. Anny M. Ambroziak
- Nr 2. Nowości okularowe  
– wydanie pod redakcją prof. Józefa Kałużnego
- Nr 3. Zezy  
– wydanie pod redakcją prof. Andrzeja Stankiewicza
- Nr 4. Pomoce optyczne dla słabo widzących  
– wydanie pod redakcją prof. Andrzeja Stankiewicza