

(69) Patogeneza zmętnienia torebki tylnej soczewki w pseudofakii

Pathogenesis of posterior capsule opacification in pseudophakia

Agnieszka Łukaszewska-Smyk, Józef Kałużny

Z Kliniki Chorób Oczu Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Józef Kałużny

Summary: The lens epithelial cells of A and E type are involved in pathogenesis of posterior capsule opacification (PCO). They undergo metaplasia into microfibroblasts, then migrate towards posterior capsule where they proliferate and form opacification. These processes are stimulated by cytokines and interleukines. The extracellular matrix which constitutes a scaffold for migration and attachment of epithelial cells plays an important role in PCO formation. Integrines intercede in this process.

Słowa kluczowe: zmętnienie torebki tylnej, komórki nabłonkowe soczewki, macierz pozakomórkowa, cytokiny, interleukiny, integriny.

Key words: posterior capsule opacification, lens epithelial cells, extracellular matrix, cytokines, interleukines, integrines.

Komórki nabłonkowe soczewki

W patogenezie zmętnienia torebki tylnej soczewki (posterior capsule opacification – PCO) główną rolę odgrywają komórki nabłonkowe soczewki (lens epithelial cells – LEC).

Już ponad 170 lat temu pojawiły się pierwsze doniesienia o możliwości udziału LEC w powstawaniu PCO. Randolph w swoim artykule z 1900 roku przytaczał wcześniejsze badania Cocteau i Leroy d’Etiolle z 1825 roku, dotyczące zachowania komórek nabłonkowych po uszkodzeniu torebki soczewki, a także doniesienia Mayera i Middlemore’a z 1832 roku, które teoretycznie wyjaśniały mechanizm „no space, no cells” oraz „barrier effect” (1). Duke-Elder opublikował badania, w których stwierdzał, że proliferacja komórek nabłonkowych może być odpowiedzialna za PCO (1).

Cechami charakterystycznymi tkanki nabłonkowej są zbita budowa komórek z wyspecjalizowanymi między nimi połączeniami, skąpa ilość substancji międzykomórkowej oraz obecność błony podstawnej i filamentów keratynowych w cytoplazmie komórek (2).

Połączenia między komórkami mogą być typu „occludens” – na zasadzie kleju spajającego, typu „adherens” – są to desmosomy i hemidesmosomy oraz typu „nexus” – o charakterze synaps elektrycznych. W połączeniach „adherens” desmosomy są połączeniami międzykomórkowymi, hemidesmosomy – łączą komórki z błoną podstawną. Desmosomy utworzone są z desmoplakin, czyli płytek mocujących znajdujących się w każdej z łączących się komórek i desmogleiny znajdującej się w przestrzeni między nimi. Połączenia typu „nexus” to połączenia komunikacyjne, w których odbywa się przepływ jonów na zasadzie różnicy potencjałów. Utworzone są przez tzw. podłużne koneksyny, o długości 20 μm , zbudowane z białka zwanego koneksyną.

Błona podstawna tkanki nabłonkowej składa się z trzech blaszek – jasnej, gęstej i siateczkowej. Najgrubsza jest blaszka

gęsta – 0,1 μm , przy grubości całej błony podstawnej wynoszącej 0,2 μm . Od strony komórki najpierw znajduje się blaszka jasna, którą tworzą laminina i fibronektyna. Laminina jest położona bliżej komórki, ma charakter nie tylko składnika strukturalnego, ale jest też aktywna biologicznie – reguluje funkcje komórek, takie jak zdolność migracji, wzrostu i tworzenia wypustek. Zbudowana jest z trzech łańcuchów białkowych – A, B1 i B2, tworzących strukturalnie kształt krzyża. Głównymi jej rolami są pośredniczenie w łączeniu komórek nabłonka z tkanką łączną i stabilizacja architektury nabłonka. Kolejną blaszką jest blaszka gęsta, którą tworzy kolagen typu IV. Następną blaszką – siateczkowa – jest zbudowana z kolagenu typu VII, zwanego włóknkami kotwiczącymi, które mocują komórki nabłonka do tkanki łącznej (2).

Na cytoplazmę komórek nabłonkowych składa się cytoszkielet umieszczony w cytosolu. W cytoszkielecie wyróżnia się filanty, mikrotubule, białka motorowe (decydują o ruchu), glikoproteiny błonowe (integriny), białka decydujące o polimeryzacji (foliny). Mikrotubule są strukturami przypominającymi rurki o długości 25 μm i średnicy 5 μm , zbudowanymi z tubuliny α i β . Ponieważ ich budowa jest sztywna – decydują o utrzymaniu kształtu komórek. Wśród filamentów wyróżnia się: filanty cienkie – aktywne, o średnicy 5-8 μm , grube – miozynowe, o średnicy 10 μm , oraz pośrednie – keratynowe, zwane tonofilamentami. Filanty aktywne są utworzone z dwóch łańcuchów polipeptydowych, zwiniętych spiralnie, tworzących α helisę. Filanty aktywne mają zdolność ruchu, polegającego na tym, że na jednym końcu helisy – zwanym końcem plus, występuje polimeryzacja (przejście aktywności G w aktywność F), w tym samym czasie na drugim końcu – zwanym końcem minus, występuje depolimeryzacja. Efektem tego jest przemieszczenie się filamentu na odległość równą odcinkowi polimeryzacji (bez zmiany jego całkowitej długości, ze względu na jednoczesną depolimeryzację na drugim końcu). Jest to jedna z możliwości

ruchu komórki. Nie wymaga energii, więc jest szybka i łatwa do zainicjowania. Filamenty miozynowe są utworzone przez 20 klas miozyny, z których najczęstsze są typów I, II, V i VI. Miozyna I zbudowana jest z jednego długiego łańcucha ciężkiego białek, który na jednym końcu ma przyczepioną tzw. główkę, utworzoną z dwóch krótkich łańcuchów lekkich. Miozyna II jest zbudowana z dwóch skręconych ciężkich łańcuchów białkowych, mających na jednym końcu przyczepione dwie główki, z których każda zawiera cztery łańcuchy lekkie. Główki mają zdolność obracania się wokół własnej osi i pociągania za sobą przyczepionych łańcuchów ciężkich. Jest to kolejna możliwość ruchu komórek. Filamenty aktynowe mają zdolność łączenia się z miozynomymi (wymaga to energii ATP). Aktyna może przesunąć połączoną z nią miozynę o 5,2 μm (2).

Komórki nabłonkowe mają zdolność ruchu pełzakowego, polegającego na wysuwaniu się wypustek cytoplazmy, zwanych lameliopodiami. Powstają one jako wybrzuszenie na tzw. brzegu wiodącym komórki, czyli na ścianie komórki znajdującej się po tej stronie, w którą będzie się przemieszczać komórka. Cały mechanizm inicjują cytokiny. Są one białkowymi czynnikami sterującymi, produkowanymi przez same komórki nabłonkowe, i działają albo autokrynowo, tzn. stymulują komórki, które je wyprodukowały, albo parakrynowo, czyli stymulują pobliskie komórki.

W przypadku ruchu pełzakowego komórki cytokina decyduje o jego kierunku, wskazując, poprzez stymulację, odpowiedni brzeg komórki. W wyniku tego na wskazanym brzegu komórki, w obrębie jej błony gromadzą się białka przekaźnikowe, zwane RAS, informujące komórkę, że w tę stronę będzie się przemieszczać. W cytoplazmie komórki natomiast tzw. białka RAC sterują polimeryzacją filamentów. W efekcie ich działania połączone aktyny z miozynami ustawiają się prostopadle do ściany komórki, w kierunku której ma się odbywać ruch. Część z nich ustawia się pod kątem 70°, tworząc z pozostałymi rodzaj sieci. W obrębie podłoża, po którym ma się przemieszczać komórka, podczas jej ruchu współpracują integriny, czyli białka sterujące, decydujące o łączeniu komórek z podłożem. W obrębie integrin wyróżnia się: CAM, CAMs, CAM 1, CD 44. Na poziomie podłoża przemieszczania się komórek z integrinami współdziałają białka sterujące RHO (2).

W mechanizmie powstawania zmętnienia torebki soczewki komórki nabłonkowe ulegają metaplazji w miofibroblasty. Fibroblasty to komórki wrzecionowatego kształtu o zasadochłonnej cytoplazmie, która zawiera układ siateczkowy. Fibroblasty produkują proteoglikany istoty podstawowej i kolagen, mają zdolność ruchu (wypustki cytoplazmatyczne) oraz zdolność podziału pod wpływem FGF (Fibroblastic Growth Factor). Miofibroblasty zawierają w cytoplazmie zestawy aktyna–miozyna. Metaplazja, czyli transdiferencjacja nabłonkowa, jest to zmiana budowy i funkcji nabłonka. Decydują o tym cytokiny – TGF (Transforming Growth Factor), i interleukiny (IL-1, IL-6). W cytoplazmie komórek wytwarzają się kurczliwe elementy w postaci podłużnych włókienek, umożliwiając one ruch i powodując ich migrację w kierunku torebki tylnej (t.t.) soczewki.

Badania na królikach wykazały, że komórki nabłonkowe po metaplazji do komórek podobnych do fibroblastów mają wewnątrzkomórkowe włókienka o średnicy 4-6 μm , które są formami przypominającymi alfa-SMA-aktyne włókien mięśni gładkich (3,4).

Do podobnych wniosków doszli Cobo i wsp., którzy badali komórki nabłonkowe na modelu kota (5). Zaobserwowali, że ulegały one transformacji do fibroblastów po przemijającym stadium zwyrodnienia torbielowatego. W okresie 1-4 tygodni po operacji w fibroblastach pojawiały się wewnątrzcytoplazmatyczne włókienka, które powodowały ich przeobrażenie się w komórki o charakterze miofibroblastów (5).

W ukształtowanej soczewce występuje warstwa komórek nabłonkowych pod torebką przednią, nie ma jej pod torebką tylną (1). Ma to znaczenie w mechanizmie powstawania zmętnień torebki tylnej, które są wynikiem migracji i proliferacji komórek nabłonkowych na powierzchni t.t.

Komórki nabłonkowe, po migracji w kierunku torebki tylnej, proliferują, ulegają hipertrofii i gęstnieniu na powierzchni torebki, tworząc zmętnienie. Proliferacja (*prolis* – potomstwo, *fero* – niosę) jest typem wzrostu komórek opierającym się na podziałach mitotycznych. Cykl proliferacji zachodzi w cyklu komórkowym, złożonym z kilku faz: fazy G1 (synteza RNA), fazy S (synteza DNA), fazy G2, fazy M (właściwej fazy podziałów) oraz fazy G0 (odpoczynku) (2). Hyperplazja (rozwrost) polega na zwiększeniu się liczby komórek, hipertrofia (przerost) polega na zwiększeniu się wielkości poszczególnych komórek. Innym towarzyszącym zjawiskiem jest akrecja, czyli przerost masy i objętości substancji międzykomórkowej. W histologii wyróżnia się dwa okresy, w których mogą znajdować się komórki, są to okresy międzymitotyczny i pomitotyczny. Komórki nabłonkowe charakteryzują się tym, że przez całe życie są w okresie międzymitotycznym. Komórki macierzyste są to tzw. komórki nieśmiertelne, które mają nieograniczoną zdolność dzielenia się. W wyniku podziału komórki macierzystej zawsze powstaje jedna komórka macierzysta i jedna zróżnicowana. W tkance nabłonkowej komórki macierzyste są rozrzucone wśród innych komórek nabłonkowych (2).

Im większa jest hiperplazja, nawarstwianie się komórek, tym bardziej gęste jest zmętnienie i tym bardziej obniża się ostrość wzroku. W przypadku powstania elementów włóknistych zmętnienia dochodzi z czasem do ich kurczenia się; w ten sposób powstają mikropęknięcia t.t., jej pofałdowania i załamania powodujące zniekształcenie obrazu. Duży postęp w badaniach nad PCO miało utworzenie *in vitro* „organ culture”, w której wyizolowana ludzka torebka soczewkowa była utrzymywana ponad rok, umożliwiając badania komórek nabłonkowych (6).

Stwierdzono, że grubość przejrzystej torebki tylnej wynosi 0,03-0,04 mm, natomiast kiedy na torebce pojawią się zmętnienia, jej grubość wzrasta do 0,10 mm \pm 0,05 (7).

Argento policzył średnią gęstość komórek nabłonkowych na podstawie 47 fragmentów torebek przednich soczewek, uzyskanych podczas operacji zaćmy metodami zewnątrztorebkową i wewnątrztorebkową (8). Średnia gęstość wynosiła 3277 komórek na 1 mm² i nie było zależności gęstości komórek od zastosowanej metody operacyjnej.

Komórki nabłonkowe, chociaż stanowią jedną ciągłą linię szeregowych komórek, dzielą się biologicznie na dwie różne grupy pod względem morfologii, funkcji i procesów patologicznych – na komórki typu A i E (1,9).

W tzw. strefie przedniej centralnej, odpowiadającej torebce przedniej, występują komórki nabłonkowe określane jako typ A (Anterior epithelial cells) – duże, sześcioboczne, o kulistych ją-

drach. W drugiej strefie, która jest kontynuacją, przedłużeniem poprzedniej, w pobliżu równika, występują komórki nabłonkowe typu E (Equatorial epithelium cells). Są mniejsze, bardziej cylindryczne i wydłużone lub stożkowate, mają owalne jądra. Występują w obrębie samego równika, tworząc luk równikowy.

Komórki typu E w stanach patologicznych wykazują tendencję do migracji tylnej, wzdłuż torebki tylnej, i formują duże, balonowate komórki, tzw. komórki Wedla. W czasie życia soczewki komórki typu E migrują centralnie z okolicy luku równikowego i formują jądro i *epinucleus* (10). Apple w swoim doniesieniu przytoczył prace Mikulicicha i Younga oraz Scullycy, którzy na przykładzie oczu szczurów wykazali obecność bardzo intensywnych podziałów komórkowych w rejonie równika soczewki (1).

Komórki nabłonkowe przednie – typu A – wykazują minimalną aktywność mitotyczną, jednak w przypadku różnych zaburzeń, np. zapalnych i urazowych, mogą tworzyć podtorebkowe zmętnienia (1). Głównym typem reakcji komórek typu A są proliferacja i metaplasja włóknista, czasami „pseudowłóknista metaplasja”, określona tak przez Fonta i Brownsteina (11).

W większości doniesień autorzy dzielą zmętnienia torebki tylnej pod względem klinicznym na dwie formy:

1. regeneracyjne, czyli odnawialne, nazywane też perlowymi,
2. włókniste (10).

Pierwsza forma PCO jest znacznie częstsza, wywołują ją komórki nabłonkowe z rejonu równika, czyli komórki nabłonkowe typu E, które migrują po powierzchni torebki tylnej, tam proliferują, tworząc zmętnienia (1,9). Zmętnienie o typie włóknistym jest rzadsze, powstaje zwykle później. Jest wywołane przez komórki nabłonkowe torebki przedniej, czyli komórki nabłonkowe typu A, które również migrują w kierunku torebki tylnej, ulegają metaplasji włóknistej, proliferują i tworzą zmętnienia włókniste, mają także zdolności kurcylowe, w wyniku czego niekiedy powodują pomarszczenie torebki. Do niedawna uznawano taki podział jako ścisły, obecnie wiadomo, że obydwa rodzaje komórek nabłonkowych soczewki: przednie – typu A, i równikowe – typu E, biorą udział w tworzeniu obu typów PCO. McDonnell i wsp. uważali, że głównie komórki nabłonkowe przednie są przyczyną PCO, i z tego powodu sugerowali maksymalną kapsulotomię lub kapsuloreksję przednią, by w ten sposób usunąć ich jak najwięcej (1,12,13,14). Późniejsze badania nie potwierdziły tej teorii, gdy okazało się, że komórki równikowe również biorą udział w tworzeniu zmętnień torebki tylnej.

Nagamoto i wsp. wykazali, że zarówno komórki przednie, jak i równikowe mogą tworzyć włókniste formy zmętnienia torebki tylnej (1,12).

Bazując na fakcie, że preferowanym typem wzrostu komórek przednich jest metaplasja włóknista, to komórki te odgrywają główną rolę w tworzeniu włóknistych form PCO. Udokumentowali to McDonnell i wsp. w badaniach histologicznych (13). Formy włókniste ze względu na częstą obecność elementów kurcylowych mogą powodować fałdy i zmarszczki torebki tylnej (1,12,13).

Procesy stymulujące powstawanie zmętnienia torebki tylnej

Histologia PCO jest już dobrze poznana, ale wiedza o mechanizmach, które sterują procesami jego powstawania, nie jest zbyt duża (15).

W tym celu skoncentrowano się na badaniach cytokin, żeby ustalić, czy mogą być zaangażowane w procesie powstawania zmętnienia torebki tylnej.

Cytokiny to cząsteczki białkowe mające wpływ na wzrost, proliferację i pobudzanie komórek, działają jako czynniki inicjujące te procesy i kierujące nimi (15).

Duncan i wsp. stwierdzili, że główną rolę w biologii komórek LEC odgrywa cytokina TGF (Transforming Growth Factor), czyli czynnik transformujący wzrost (15,16). Jest ona kinazą należącą do dużej rodziny czynników wzrostu, które mają wpływ na wzrost różnych typów komórek i ich zróżnicowanie (15).

U człowieka występują 3 grupy TGF: TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3. TGF- β jest wielofunkcyjnym czynnikiem, który ma szeroki zakres działania – hamuje wzrost komórek nabłonkowych, ale również indukuje mitozy i komórki mezenchymalne (15). TGF- β ma też znaczenie w przemianie zewnątrzkomórkowej macierzy i w oddziaływaniu komórka–komórka oraz komórka–macierz. Pasquale badał immunohistochemicznie obecność TGF- β w odcinku przednim oka człowieka, stwierdził – największą ilość TGF- β 2, nieco mniejszą TGF- β 1 i brak obecności TGF- β 3 (15,17).

Zbadano, że ludzkie komórki nabłonkowe soczewki wytwarzają TGF- β . TGF- β 1 i TGF- β 2 są immunolokalizowane w okolicy równika i przedniej torebki soczewki, z relatywnie silniejszą identyfikacją w równiku (15). Wynika z tego, że komórki nabłonkowe są stymulowane autokrynnie przez TGF- β .

Jednak TGF- β nie jest jedyną cytokiną sterującą procesem powstawania PCO. W cieczy wodnistej człowieka wykryto również obecność innej cytokiny – b-FGF (basic Fibroblast Growth Factor), czyli podstawowego czynnika wzrostu fibroblastów. Jest szczególnie istotny w kontrolowaniu wzrostu fibroblastów i w angiogenezie (15).

Hayashi i Kato udowodnili, że ludzkie komórki nabłonkowe soczewki ulegają działaniu b-FGF (15,18). Wallentin i wsp. wykazali, że wysoki poziom b-FGF utrzymywał się u królików do 30. dnia po operacji zaćmy (15,19). Stwierdzono, że b-FGF stymuluje mitozy w komórkach nabłonkowych i zwiększa formowanie kolagenu przez te komórki (15,20). Na modelu królika wykazano hamujący wpływ cytokiny TGF- β 2 na proliferacyjny efekt działania b-FGF (15).

W cieczy wodnistej stwierdzono również obecność interleukin – IL-1 i IL-6, czyli interleukiny-1 i interleukiny-6. Interleukina jest mediatorem, czyli pośrednikiem międzykomórkowych sygnałów. IL-1 jest syntetyzowana przez ludzkie komórki nabłonkowe i stymuluje mitozy oraz syntezę kolagenu przez te komórki (15,21). Obydwa te efekty mogą być redukowane przez monoklonalne przeciwciała przeciwko IL-1 receptorom. IL-1 zwiększa syntezę prostaglandyn E2 (PGE 2) poprzez aktywację fosfolipazy A2 i cyclooxygenazy w metabolizmie kwasu arachidowego i stymuluje ludzkie LEC do produkcji PGE 2, które przyczyniają się do wzrostu stanu zapalnego po operacji zaćmy. W badaniach ludzkich komórek nabłonkowych *in vitro* stwierdzono wzrost PGE 2 w okresie od 1. tygodnia do 1. miesiąca po operacji, jak również zwiększoną proliferację i przemiany fibroblastyczne LEC w tym okresie. Wprowadzenie inhibitora cyclooxygenazy w postaci diclofenacu powodowało obniżenie PGE 2 *in vitro* i tym samym powodowało hamowanie mitoz LEC i syntezy kolagenu, jednakże nie było wystarczającym czynnikiem do zahamowania postępu PCO (15).

Interleukina IL-6 jest produkowana jako polipeptyd przez monocyty, komórki nabłonka i fibroblasty. Główne opisane działanie IL-6 to wpływ na proliferację i różnicowanie komórek (15, 22). Stwierdzono aż 4-6-krotny wzrost stężenia IL-6 w cieczy wodnistej u 12 badanych osób w trzeciej dobie po rutynowej operacji zaćmy, wg porównania ze stężeniem stwierdzonym przed operacją (15,22). Jednakże nie ma jeszcze badań nad IL-6 w komórkach nabłonkowych.

Cytokiny i interleukiny odgrywają swoją rolę w genezie PCO. Stwierdzono zmiany ich poziomów w okresie okołoperacyjnym (15). W czasie operacji poziom TGF- β znacznie spada, w porównaniu z poziomem TGF- β w okresie przed operacją, a następnie powoli wzrasta, osiągając poziom przedoperacyjny dopiero 2 tygodnie po operacji (15). Natomiast b-FGF z niskiego poziomu przed zabiegiem od momentu operacji dosyć szybko rośnie, osiąga poziom znacznie wyższy niż poziom TGF- β i osiąga go znacznie szybciej (15).

TGF- β hamuje proliferację, ale jej niski poziom aktywności zaraz po operacji umożliwia b-FGF stymulację proliferacji komórek nabłonkowych. Kiedy aktywność TGF- β powraca do normalnego poziomu około 2 tygodnie po operacji – zaczyna to działać jak sygnał do hamowania proliferacji, ale jednocześnie jak stymulacja innych, charakterystycznych dla PCO przemian, takich jak różnicowanie myofibroblastyczne, formowanie macierzy komórkowej i mocowanie komórek nabłonkowych do powierzchni torebki tylnej (15).

Cytokina b-FGF stymuluje mitozy komórek nabłonkowych i syntezę kolagenu, głównie we wczesnym okresie pooperacyjnym wtedy, kiedy jest słaba aktywność TGF- β , ale redukuje ekspresję alfa-SMA (alfa aktywny mięśniówki gładkiej) (15).

Każda cytokina zatem ma w swoim zakresie działania zarówno pozytywne, jak i negatywne wpływy na proces powstawania PCO. Wprowadzenie biologicznych czynników lub leków o działaniach antagonistycznych w stosunku do zakresu działań cytokin, który stymuluje postęp PCO, może mieć korzystny efekt terapeutyczny. Jest tu pole do dalszych badań nad profilaktyką PCO.

Ponieważ operacja może być przyczyną przejściowego stanu zapalnego w oku, mediatory stanu zapalnego, takie jak IL-1 i IL-6, mogą mieć wpływ na wczesną stymulację formowania PCO. Jednak nie ma dowodów na to, że środki przeciwzapalne, takie jak np. diclofenac, mają korzystny wpływ na profilaktykę PCO.

Macierz pozakomórkowa

Ważną rolę w patogenezie PCO odgrywa ECM (extracellular matrix), czyli macierz pozakomórkowa (15,23). ECM składa się z dwóch podstawowych składników – włókien tkanki łącznej (zbitych i luźnych) oraz istoty podstawowej, czyli żelu bezpostaciowego zbudowanego z proteoglikanów, glikoproteidów, fibronektyny o strukturze fibrylarnej i lamininy o strukturze krzyża. Torebka soczewki stanowi błonę podstawną dla komórek nabłonkowych i jest wyścielana różnymi komponentami tworzącymi ECM, w skład których wchodzi kolagen typów I, III, IV, V i VI, glikoproteiny i fibronektyna (24). Jest to rodzaj rusztowania, po którym migrują komórki nabłonkowe i który również umożliwia przymocowanie ich na swojej powierzchni i późniejsze nawarstwianie się (23,25). Komórki nabłonkowe rozpoczy-

nają migrację dopiero wtedy, kiedy wytworzy się w nich aktywna alfa mięśniówki gładkiej, bo wówczas uzyskują zdolność ruchu. W momencie, kiedy ulegną takiemu przekształceniu, zaczynają stymulować syntezę ECM (23).

Rozwój macierzy jest determinowany przez wypadkową oddziaływania między sobą enzymów degradujących ECM, czyli metalloproteinaz matrixowych (MMPs) i tkankowych inhibitorów metalloproteinaz matrixowych (TIMPs) (23). Do głównych enzymów MMPs należą kolagenaza, gelatinaza i stromelizyna, które hamują ECM poprzez degradację kolagenu. Do czynników stymulujących wzrost komponentów ECM należą cytokiny TGF- β i b-FGF, a także interleukiny IL-1 oraz IL-6 (15).

Rola macierzy pozakomórkowej w hiperplazji komórek nabłonkowych opiera się na adhezji tychże komórek do powierzchni ECM (15,23). W procesie przymocowania komórek, który warunkuje możliwość późniejszej ich hiperplazji, pośredniczy zespół receptorów powierzchniowych, zwanych integrinami, które są regulowane przez TGF- β 1 (15,23). W ludzkich komórkach nabłonkowych soczewki stwierdzono obecność integrin β 1 i innych molekuł adhezji komórkowej, nazywanych CAM (intercellular adhesion molecule) – CAMs i CAM 1 oraz CD 44 (15,26).

W badaniach *in vitro* stwierdzono hamowanie przylegania komórek nabłonkowych do kolagenu typu IV po podaniu monoklonalnych przeciwciał przeciwko CAMs, co wskazuje, że komórki nabłonkowe używają CAMs do przymocowania się do podłoża (15). Przeprowadzono również badania *in vitro* hodowli komórek nabłonkowych na płytach pokrytych pozakomórkowym zrębem (ECM), dodając do jednej grupy badanej peptyd RGD (23). Po 7 dniach stwierdzono, że w grupie z dodanym peptydem RGD została zahamowana migracja komórek nabłonkowych, natomiast wystąpiła ona w grupie kontrolnej – bez obecności peptydu. Peptyd RGD zawiera komórkowe inhibitory przyłączenia do fibronektyny, stanowiącej składnik macierzy, co dowodzi, że komórki nabłonkowe wykorzystują wiązania komórkowe z macierzą w czasie migracji. Jest możliwe, że użycie peptydu RDG *in vivo* będzie niewystarczające, aby hamować migrację komórek nabłonkowych, ponieważ torebka soczewki zawiera różne komponenty macierzy (15). Oharazaa podaje w swoim doniesieniu, że podobne badania wykonali Palmade i wsp., Sasabe i wsp., Nishi i wsp. oraz Kojetinsky i wsp. (23).

Linnola i wsp. przeprowadzili w oczach po enukleacji immunohistochemiczną analizę PCO (27). Spośród 14 oczu z soczewką miękką akrylową w 12 stwierdzili obecność struktury „kanapki”, polega ona na warstwowym, powtarzającym się układzie: torebka przednia lub tylna/ fibronektyna/ warstwa komórek nabłonkowych/ fibronektyna/ powierzchnia IOL. Potwierdza to tzw. „kanapkową teorię PCO” („sandwich theory of PCO”) o bioaktywnej łączącej formacji między torebką soczewki, IOL a komórkami nabłonkowymi. Fibronektyna decyduje o komórkowej adhezji i migracji, pełni rolę bioaktywnego wiązania między komórkami nabłonkowymi i IOL a komórkami nabłonkowymi i torebką soczewkową.

Ważnym czynnikiem w patogenezie PCO okazała się również apoptoza (15). Liu i wsp. wykazali, że w hodowli komórek nabłonkowych szczura w obecności TGF- β część komórek ulegała apoptozie w czasie kilku dni od ich początkowej proliferacji (15,28). Śmierć apoptyczna była potwierdzana za pomocą badania w mikroskopie elektronowym. Kato i wsp. w badaniach na

królikach zauważyli, że apoptoza występuje tylko w komórkach nabłonkowych, które uległy zróżnicowaniu do myofibroblastów (15,29). Sugerowali, że skoro TGF- β pełni tak ważną rolę w różnicowaniu myofibroblastycznym, to również cytokiny mogą być przyczyną apoptozy komórek LEC.

U osób młodych obserwuje się częstsze i bardziej intensywne PCO. Być może ma na to wpływ większa liczba komórek nabłonkowych u osób w młodym wieku lub jest to związane z większą aktywnością mitotyczną komórek nabłonka soczewki u osób młodych (30). Ohazawa i wsp. stwierdzili, że gęstość komórek nabłonkowych wynosi średnio 4000-5000/mm² i zależy od wieku chorego; wykazuje spadek po 80. roku życia (7,31). Argento i wsp. stwierdzili, że w zaćmach starczych całkowitych występuje niska gęstość komórek nabłonka torebki przedniej, jak również, że w tym typie zaćm PCO rozwija się znacznie rzadziej (tylko w 5%) (8). Według autorów właśnie niska gęstość komórek nabłonkowych decyduje o małym stopniu PCO w zaćmach starczych. Maltzman i wsp. sugerowali, że wraz z wiekiem mogą następować zanik komórek nabłonkowych soczewki lub zmniejszenie się ich żywotności (30,32).

Ocena aktywności czynników stymulujących i sterujących procesem powstawania PCO może stanowić miernik przewidywalności stopnia rozwoju PCO. Hayashi i wsp. wykorzystali to jako metodę do porównania stopnia zagrożenia rozwojem PCO różnych grup pacjentów (33). Przeprowadzili immunohistologiczną ocenę interleukiny-1, wpływającej na wzrost faktora- β (TGF- β) i aktywności α mięśniówki gładkiej (α -SMA) w komórkach nabłonkowych diabetyków i osób bez cukrzycy. Metoda opierała się na badaniu torebek przednich pobranych w czasie operacji podczas kapsuloreksji. Były one badane, a następnie hodowane w hodowli kulturowej i po trzech dniach ponownie oceniane immunohistologicznie. W pierwszym badaniu interleukina-1 i TGF- β w komórkach nabłonkowych wykazywały niski poziom aktywności w obu badanych grupach. Po trzech dniach stwierdzono, że w torebkach chorych z cukrzycą komórki nabłonkowe uległy przekształceniu w komórki o wyglądzie wrzecionowatym, podobne do fibroblastów, w których występowało intensywne wybarwienie na aktywność interleukiny-1 i TGF- β . W torebkach osób zdrowych komórki nabłonkowe miały niezmienną morfologię lub zmienioną minimalnie i wykazywały słabe wybarwienie na interleukinę-1 i TGF- β . Hayashi i wsp. stwierdzili, że świadczy to o tym, że aktywność proliferacyjna komórek nabłonkowych w oczach diabetyków jest większa niż w oczach osób bez cukrzycy (33). Wynika z tego, że w oczach chorych z cukrzycą zmętnienie torebki tylnej w okresie pooperacyjnym będzie większe niż w oczach osób bez cukrzycy.

Według Apple'a i wsp., ponieważ o stopniu powstawania PCO decydują procesy metaplazji, migracji i proliferacji, te właśnie procesy mogą zostać stymulowane przerwaniami bariery krew-ciecz wodnista w wyniku stanu zapalnego i ten mechanizm może tłumaczyć większy stopień PCO w oczach po zapaleniach przedniego odcinka błony naczyniowej (1). Tetz podał w swoim doniesieniu, że większy stopień zmętnień torebki tylnej u osób po przebytych zapaleniach błony naczyniowej opisywali Krishna i wsp. oraz Dana i wsp. (34). Uwolnienie mediatorów zapalenia może stymulować aktywność cytokin i proliferację komórek. Takie mechanizmy tłumaczą częstsze występowanie

zmętnień torebki tylnej w oczach po przebytych stanach zapalnych i w zaćmach urazowych (1).

Patogeneza PCO jest więc złożonym procesem histologicznym komórek nabłonkowych soczewki, na który ma wpływ wiele czynników. Poznanie zarówno zasad tworzenia PCO, jak i mechanizmów nim sterujących jest ważnym źródłem wiedzy, która może odegrać istotną rolę w badaniach nad profilaktyką zmętnienia torebki tylnej soczewki.

Piśmiennictwo:

1. Apple DJ, Solomon KD, Tetz MR, Assia EJ, Holland EY, Leger UFC, Tsai JC, Castaneda VE, Hoggatt JP, Kostick AMP: *Posterior capsule opacification*. *Surv Ophthalmol* 1992, 37, 73-116.
2. Sawicki W: *Histologia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2008.
3. Meacock WR, Spalton DJ, Stanford MR: *Role of cytokines in the pathogenesis of posterior capsule opacification*. *Br J Ophthalmol* 2000, 84, 332-336.
4. Kurosaka D, Katsuhiko K, Nagamoto T: *Presence of a-smooth muscle actin in lens epithelial cells of aphakic rabbit eyes*. *Br J Ophthalmol* 1996, 80, 906-910.
5. Cobo LM, Ohsawa E, Chandler D, Arquello R, George G: *Pathogenesis of capsular opacification after extracapsular cataract extraction. An animal model*. *Ophthalmology* 1984, 91, 857-863.
6. Spalton DJ: *Posterior capsular opacification after cataract surgery*. *Eye* 1999, 13, 489-492.
7. Lasa MSM, Datiles MB III, Mango BV, Mahurkar A: *Scheimpflug photography and postcataract surgery posterior capsule opacification*. *Ophthalmic Surgery* 1995, Vol 26, No 2, 110-113.
8. Argento C, Zárate J: *Study of the lens epithelial cell density in cataractous eyes operated on with extracapsular and intercapsular techniques*. *J Cat Refr Surg* 1990 Mar, 16(2), 207-210.
9. Trivedi RH, Werner L, Apple DJ, Pandey SK, Izak AM: *Post cataract intraocular lens (IOL) surgery opacification*. *Eye* 2002, 16, 217-241.
10. Pandey SK, Apple DJ, Werner L, Maloof AJ, Milverton EJ: *Posterior capsule opacification – clinical studies and factors for prevention*. *Highlights of Ophthalmol* 2004, 32, 14-20.
11. Font RL, Brownstein S: *A light and electron microscopic study of anterior subcapsular cataracts*. *Am J Ophthalmol* 1974, 78, 972-984.
12. Nagamoto T, Miki E, Kurosaka D, Miyajima H: *Lens epithelial expansion rate onto the posterior capsule* (video). Presented at the annual meeting of the American Society of Cataract and Refractive Surgery, San Diego, California, April 1992.
13. McDonnell PJ, Zarbin MA, Green WR: *Posterior capsule opacification in pseudophakic eyes*. *Ophthalmology* 1983, 90, 1548-1553.
14. McDonnell P, Stark W, Green W: *Posterior capsule opacification: A specular microscopic study*. *Ophthalmology* 1984, 91, 853-856.
15. Meacock WR, Spalton DJ, Stanford MR: *Role of cytokines in the pathogenesis of posterior capsule opacification*. *Br J Ophthalmol* 2000, 84, 332-336.
16. Duncan G, Wormstone IM, Liu CS et al.: *Thapsigargin-coated intraocular lenses inhibit human lens cell growth*. *Nat Med* 1997, 3, 1026-1028.
17. Pasquale LR, Dorman-Pease ME, Luty GA et al.: *Immunolocalization of TGF-beta 1, TGF-beta 2, and TGF-beta 3 in the anterior*

- segment of the human eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 1993, 34, 23-30.
18. Hayashi N, Kato H: *The change of immunohistochemical localization of basic fibroblastic growth factor around the lens capsule after extracapsular extraction.* Acta Soc Ophthalmol Jpn 1991, 95, 621-624.
19. Wallentin N, Wickstrom K, Lundberg C: *Effect of cataract surgery on aqueous TGF-beta and lens epithelial cell proliferation.* Invest Ophthalmol Vis Sci 1998, 39, 1410-1418.
20. Nishi O, Nishi K, Fujiwara T et al.: *Effects of the cytokines on the proliferation of and collagen synthesis by human cataract lens epithelial cells.* Br J Ophthalmol 1996, 80, 63-68.
21. Nishi O, Nishi K, Imanishi M: *Synthesis of interleukin-1 and prostaglandin E2 by lens epithelial cells of human cataracts.* Br J Ophthalmol 1992, 76, 338-341.
22. Hirano T, Akira S, Taga T et al.: *Biological and clinical aspects of interleukin 6.* Immunol Today 1990, 11, 443-449.
23. Oharazaa H, Ibarakib N, Ohara K, Reddy VN: *Inhibitory effects of Arg-Gly-Asp (RGD) peptide on cell attachment and migration in a human lens epithelial cell line.* Ophthalmic Res 2005, 37, 191-196.
24. Ishibashi T, Hatae T, Inomata H: *Collagen types in human posterior capsule opacification.* J Cat Refr Surg 1994, 20(6), 643-646.
25. Cammarata PR, Spiro RG: *Lens epithelial cell adhesion to lens capsule: A model system for cell-basement membrane interaction.* J Cell Physiol 1982, 113, 273-280.
26. Kurosaka D, Kato K, Nagamoto T et al.: *Growth factors influence contractility and alpha-smooth muscle actin expression in bovine lens epithelial cells.* Invest Ophthalmol Vis Sci 1995, 36, 1701-1708.
27. Linnola RJ, Werner L, Pandey SK, Escobar-Gomez M, Znoiko SL, Apple DJ: *Adhesion of fibronectin, vitronectin, laminin, and collagen type IV to intraocular lens materials in pseudophakic human autopsy eyes. Part 1: histological sections.* J Cat Refr Surg 2000 Dec, 26(12), 1792-1806.
28. Liu J, Hales AM, Chamberlain CG et al.: *Induction of cataract-like changes in rat lens epithelial explants by transforming growth factor beta.* Invest Ophthalmol Vis Sci 1994, 35, 388-401.
29. Kato K, Kurosaka D, Nagamoto T: *Apoptotic cell death in rabbit lens after lens extraction.* Invest Ophthalmol Vis Sci 1997, 38, 2322-2330.
30. Dębowska-Weiss J: *Wyniki własne leczenia zmętnień torby tylnej w pseudofakii.* Praca doktorska – Katedra i Klinika Okulistyki AM w Bydgoszczy, 1996.
31. Oharazawa H, Ibaraki N, Matsui H, Ohara K: *Age-related changes of human lens epithelial cells in vivo.* Ophthalmic Res 2001, 33, 363-366.
32. Maltzman BA, Haupt E, Notis C: *Relationship between age time of cataract extraction and time interval before capsulotomy for opacification.* Ophthal Surg 1989, 20(5), 321-324.
33. Hayashi Y, Kato S, Maeda T, Kaiya T, Kitano S: *Immunohistologic study of interleukin-1, transforming growth factor-β, and α-smooth muscle actin in lens epithelial cells in diabetic eyes.* J Cat Refract Surg 2005, 31, 2187-2192.
34. Tetz MR, Nimsgern C: *Posterior capsule opacification. Part 2: Clinical findings.* J Cat Refr Surg 1999, 25, 1662-1674.

Praca wpłynęła do Redakcji 22.04.2009 r. (1120)
Zakwalifikowano do druku 30.10.2009 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Agnieszka Łukaszewska-Smyk
ul. Kozala 6/23
85-812 Bydgoszcz