prof. dr hab. n. med. Jerzy Z. Nowak
mgr farm. Katarzyna Antoniak

Zakład Farmakologii UM w Łodzi
kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Z. Nowak

UDZIAŁ GENÓW W ETIOPATOGENEZIE ZWYRODNIENIA PLAMKI ZWIĄZANEGO Z WIEKIEM (AMD)

GENES PARTICIPATION IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION (AMD) ETIOPATHOGENESIS

Słowa kluczowe
Zwyrodnienie plamki żółtej, geny, środowisko, polimorfizm genetyczny, czynnik H dopełniacza.

Streszczenie

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) jest chorobą o wieloczynnikowym podłożu obejmującym wzajemne oddziaływania w obrębie kompleksu anatomiczno-funkcjonalnego składającego się z fotoreceptorów, komórek nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE), błony Brucha i choriokapilarów. Pomimo dużego postępu wiedzy w zakresie uwarunkowań AMD nadal istnieje wiele niewyjaśnionych kwestii dotyczących praprzyczyny choroby. W kształtowaniu się obrazu klinicznego AMD biorą udział między innymi czynniki genetyczne i środowiskowe, których mnogość i liczne wzajemne interakcje wpływają na heterogenność procesów patologicznych występujących w czasie choroby. Na podstawie wielu analiz genetycznych rodowodów osób z AMD oraz badań bliźniąt obciążonych tą chorobą stwierdzono, że podatność na AMD jest warunkowana genetycznie. Istnieją liczne dowody potwierdzające rodzinne występowanie choroby. W niniejszym artykule scharakteryzujemy dotychczas zidentyfikowane geny PLEKHA/LOC 387715/HTRA1, markery neowaskularyzacji choroidalnej oraz geny C2/BF i CFH, których obecność uznaje się za szczególnie istotną w rozwoju procesu zapalnego indukowanego nadaktywnością układu dopełniacza. Na uwagę zasługują również geny o hipotetycznym udziale w AMD, których związek z postacią suchą lub wysiękową choroby jest prawdopodobny, wymagający jednakże dalszych, bardziej jednoznacznych potwierdzeń. W artykule przedstawimy również metody badawcze stosowane do identyfikacji genów związanych z AMD, takie jak badania na modelach zwierzęcych choroby, analizę sprzężeń określonych miejsc chromosomowych związanych z występowaniem AMD, badania nad monogenowymi chorobami degeneracyjnymi siatkówki oraz analizę asocjacji polimorfizmów genowych. Poszukiwanie genów biorących udział w poszczególnych etapach AMD oraz rozszyfrowywanie mechanizmów jej dziedziczenia ma dopomóc w wyjaśnieniu nie do końca poznanej etiopatogenezy tego schorzenia, jak również w opracowaniu efektywniejszych strategii terapeutycznych, m.in. terapii genowej.

Key words
Macular degeneration, genes, environment, genetic polymorphism, complement factor H.

Summary

Age-related macular degeneration (AMD) is the most common cause of severe visual loss and blindness in the population over 60 years, especially in the developed world. Two types of AMD are distinguished: the dry – non exudative or atrophic form, 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 several genes have been described that significantly contribute to the etiopathogenesis of AMD: CFH, PLEKHA/LOC 387715/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 the development of AMD will improve our knowledge concerning new pathways and pathological mechanisms of the disease, as well as avenues for novel more effective treatments.

This article summarizes our current knowledge on AMD genetics and emphasizes the role of several selected genes in the pathogenesis of AMD.