

W POSZUKIWANIU BIOMARKERÓW DLA ZWYRODNIENIA PLAMKI ZWIĄZANEGO Z WIEKIEM (AMD)

IN SEARCH OF BIOMARKERS FOR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION (AMD)

Słowa kluczowe

AMD, patogeneza, biomarkery genetyczne, biomarkery proteomiczne, kwas dokozaheksaenowy, karboksyetylpirol, addukt CEP-białko.

Streszczenie

Wczesna diagnoza zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem (AMD) i podjęcie działań profilaktyczno-terapeutycznych może mieć duże znaczenie dla powstrzymania bądź opóźnienia rozwoju choroby. Obecnie, z powodu braku wiarygodnych testów diagnostycznych nie stosuje się badań przesiewowych w celu dokonania selekcji pacjentów zagrożonych rozwojem AMD. Brak dobrych biomarkerów dla AMD wynika z niepełnej wiedzy nt. etiopatogenezy schorzenia. Poszukiwania genetycznych uwarunkowań rozwoju AMD doprowadziły do wyodrębnienia grupy genów (ARMS2, HTRA1, CFH, C3, CFB/C2), których określone polimorfizmy mają charakter pro-AMD, jednak nie ma obligatoryjnego przełożenia występujących aberracji genetycznych na patologiczne funkcje siatkówki.

Postęp w zrozumieniu molekularno-komórkowych podstaw patogenezy AMD doprowadził do ustalenia patogenicznej roli pewnych procesów metabolicznych w obrębie kompleksu: fotoreceptory-komórki nabłonka barwnikowego (RPE). Są one bezpośrednio związane z lipofuscynogenezą i stresem oksydacyjnym oraz druzogenezą. Wykazano, że występujące w fotoreceptorach i RPE w bardzo dużych ilościach wielonienasycone kwasy tłuszczowe, m.in. kwas dokozaheksaenowy (DHA), mogą – przy dużej podaży tlenu i niewystarczającej ochronie antyoksydacyjnej – ulegać peroksydacyjnej fragmentacji do 7-węglowych struktur, które następnie łatwo przyłączają cząsteczki białek tworząc addukty typu karboksyalkilopirrol-białko, a w przypadku DHA – cykliczny addukt karboksyetylpirol (CEP)-białko. Immunogeny addukt gromadzi się w ziarnach lipofuscyny w RPE i druzach, oraz przedostaje się do układu krwionośnego. Jego obecność stymuluje układ odpornościowy i produkcję specyficznych autoprzeciwciał.

Ostatnio wykazano, że oznaczanie adduktu CEP-białko i poziomów autoprzeciwciał „anty-addukt” w próbkach krwi pacjentów z AMD, w połączeniu z genotypowaniem (ARMS2, HTRA1, CFH, C3), posiada 80% wartość diagnostyczną pro-AMD, co wskazuje, że wspomniane parametry mogą być użytecznymi biomarkerami dla AMD. W pracy przedstawiono przegląd koncepcji nt. biomarkerów dla AMD i ich znaczenia dla diagnostyki i terapii tego schorzenia.

Key words

AMD, pathogenesis, genetic biomarkers, proteomic biomarkers, docosahexaenoic acid, carboxyethylpyrrole, adduct CEP-protein.

Summary

Early diagnosis of age-related macular degeneration (AMD) combined with prophylactic and therapeutic efforts may be of great importance in delaying or even halting AMD development. Due to lack of reliable diagnostic tests, we are unable to select patients being at high risk for AMD development. This is because of poor knowledge of AMD pathogenesis. Detailed search for genetic factors associated with AMD resulted in a selection of specific polymorphisms in several genes (ARMS2, HTRA1, CFH, C3, CFB/C2) that may contribute to but not obligatory evoke the disease.

Recent progress in understanding molecular and cellular events contributing to AMD pathogenesis led to the recognition of some disease-related pathophysiological processes occurring in the photoreceptor-retinal pigment epithelium (RPE) complex that are directly linked to lipofuscinogenesis and oxidative stress, and druzogenesis. Photoreceptor-RPE complex is rich in polyunsaturated fatty acids (PUFAs), with docosahexaenoic acid (DHA) being particularly abundant in this area. In the presence of high oxygen level and insufficient antioxidant defense, practically all PUFAs are capable of undergoing peroxidation with subsequent fragmentation of their structures, leading finally to generation of carboxyalkylpyrrole-protein adducts; in case of DHA – carboxyethylpyrrole (CEP)-protein adduct. CEP-protein adducts accumulate in lipofuscin granules and drusen, and also reach circulatory system. Due to its immunogenic character, CEP-protein adduct stimulates production of autoantibodies, whose titer in plasma – together with plasma CEP immunoreactivity – may be of diagnostic utility.

It has recently been shown that measurement in plasma samples of CEP-protein adduct level and CEP-driven autoantibodies titer, together with genotyping (ARMS2, HTRA1, CFH, C3), has an 80% pro-AMD diagnostic value, which indicates that the mentioned parameters may be useful biomarkers for AMD. This paper provides a survey of ideas on biomarkers for AMD and their significance for diagnosis and therapy of this disease.