

12 listopada 2008r.

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Z. Nowak  
Katedra Farmakologii i Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

## **Cenny wzrok – dlaczego niektórzy z nas muszą go tracić: rozważania na temat AMD**

Nota biograficzna  
Streszczenie wykładu



**Prof.dr hab.n.med. Jerzy Z. Nowak** jest pracownikiem Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, gdzie pełni funkcję Kierownika Katedry Farmakologii i Farmakologii Klinicznej oraz Zakładu Farmakologii. Specjalizował się w neurologii, jednakże jego zainteresowania naukowe dotyczą fizjologii i patologii całego obszaru układu nerwowego zarówno ośrodkowego jak i obwodowego, oraz zagadnień z zakresu chronobiologii i chronomedycyny. Odbył wiele długo i krótkoterminowych staży naukowych w renomowanych ośrodkach zagranicznych, m.in. we Francji, USA, Finlandii, Hiszpanii, Niemczech, Szwajcarii oraz na Tajwanie.

Profesor Jerzy Z. Nowak jest autorem blisko 300 publikacji naukowych; był i/lub jest członkiem Editorial Board czasopism: *Neurochemistry International*, *Journal of Pineal Research*, oraz *Pharmacological Reports* (wcześniej *Polish Journal of Pharmacology*), *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, i *Magazyn Lekarza Okulisty*. Jest współredaktorem (z prof. Jolantą B. Zawilską) dwóch książek: „Receptory – struktura, charakterystyka, funkcja” (PWN, 1997) oraz „Receptory i mechanizmy przekazywania sygnału” (PWN, 2004) oraz autorem wielu zawartych w nich rozdziałów.

Zainteresowania naukowe i działalność eksperymentalna profesora Jerzego Z. Nowaka w ostatnich dwóch dekadach koncentruje się głównie na roli neuropeptydów w funkcji mózgu i siatkówki, roli melatoniny i zegara biologicznego w fizjologii i niektórych stanach patologicznych człowieka (np. w zaburzeniach snu, depresji), uwarunkowaniach molekularnych oraz roli układu immunologicznego i zapalenia w procesach neurodegeneracyjnych w mózgu i siatkówce, a także aspektach chronofarmakologii w kontekście farmakoterapii schorzeń neurologiczno-psychiatrycznych i sercowo-naczyniowych. Szczególnie dużo miejsca w działalności naukowej Profesora zwłaszcza w ostatnim 5-leciu zajmują neurodegeneracyjne schorzenia okulistyczne prowadzące do ubytków widzenia i ślepoty (głównie zwyrodnienie plamki związane z wiekiem – AMD, jaskra), ich etiopatogeneza, a także poszukiwania nowych strategii terapeutycznych tych schorzeń.

## **Cenny wzrok – dlaczego niektórzy z nas muszą go tracić: rozważania na temat AMD**

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, nazywane wcześniej starczym zwyrodnieniem plamki, w języku obiegowym występuje pod skrótową nazwą AMD (Age-related Macular Degeneration), jest przewlekłą, postępującą chorobą centralnej części siatkówki (tj. plamki), przyczyniającą się początkowo do dyskomfortu, a następnie ubytków widzenia, a w zaawansowanych stadiach choroby całkowitego zaniku widzenia centralnego. Pacjenci w końcowym stadium choroby, nie mogąc podołać czynnościom życia codziennego, tracą możliwość normalnego funkcjonowania. Niewątpliwie AMD jest chorobą cywilizacyjną, jednakże w trochę innym tego słowa znaczeniu. Nie jest bezpośrednio związana z coraz szybszym tempem życia i trwania w ciągłym stresie, przeciwnie – jest wynikiem coraz dłuższego życia. Ujawnia się u ludzi zwykle po 60. roku życia. Badania epidemiologiczne dowodzą istnienia wyraźnej korelacji wzrostu liczby odnotowanych przypadków choroby z zaawansowanym wiekiem badanych. W skali całego globu liczbę zdiagnozowanych osób chorujących na różne postacie AMD ocenia się na co najmniej 20 mln, a według przybliżonych szacunków liczba cierpiących z tego powodu może być dwukrotnie wyższa. Dane statystyczne ze wszystkich rejonów świata są zgodne i pokazują wzrastającą tendencję zachorowań, co stawia problem AMD w grupie wiodących przyczyn nieodwracalnych ubytków widzenia i ślepoty.

Klinicznie wyróżnia się dwie postacie AMD: suchą – zanikową (80-90% wszystkich przypadków AMD) i mokrą – neowaskularną (10-15%). Istotą zaburzeń widzenia w postaci suchej jest postępujący zanik komórek nabłonka barwnikowego siatkówki (nbs) i wtórnie fotoreceptorów. Jest on konsekwencją tworzenia pomiędzy warstwą nabłonka barwnikowego a błoną Brucha, również w obszarze plamki, złogów nierozpuszczalnego materiału – tzw. druzów. Ostrość widzenia stopniowo się pogarsza, pacjenci skarżą się na niemożność czytania. Forma sucha AMD może, jednak nie musi, przeistoczyć się w najpoważniejszą w skutkach formę wysiękową, w której może dojść do krzywienia obrazu (metamorfopsje) i gwałtownej utraty widzenia. Morfologicznymi czynnikami ryzyka są: występowanie obok druzów „twardych” także druzów „miękkich” o niewyraźnych granicach oraz zlewające się druzo miękkie o średnicy  $>250\ \mu\text{m}$ . Zły stan ogólny pacjenta, w szczególności zaś niewyrównane nadciśnienie tętnicze, a także palenie papierosów, może sprzyjać progresji schorzenia. W badaniu formy wysiękowej AMD obserwuje się zazwyczaj sekwencje następujących po sobie zdarzeń: surowicze lub włóknisto-naczyniowe odwarstwienie komórek nbs, neowaskularyzacja podsiatkówkowa (której źródłem są naczynia warstwy choriokapilarnej) i tarczowata blizna. Nowo tworzone naczynia krwionośne są zwykle poskręcane, nie do końca wykształcone – a zatem słabe i nieszczelne, co często prowadzi do wysięku i krwotoków. Subiektywne

objawy towarzyszące tej postaci to – znaczne obniżenie ostrości wzroku, utrata wrażliwości na kontrast, pojawienie się ubytków w centralnym polu widzenia, metamorfopsje oraz zaburzenia adaptacji do ciemności. Pacjenci z pełno objawowym AMD właściwie są wyłączeni z normalnej aktywności.

Proces chorobotwórczy w AMD rozwija się podstępnie, jest skomplikowany i nie do końca poznany. Podkreśla się rolę czynników środowiskowych i genetycznych, a także szeregu anomalii metabolicznych i funkcjonalnych przebiegających w obrębie kompleksu anatomiczno-funkcjonalnego obejmującego: fotoreceptory, komórki nabłonka barwnikowego siatkówki (nbs), błonę Brucha i choriokapilary. Procesami najistotniejszymi dla rozwoju choroby są: (1) ipofuscynogeneza (przebiegająca w komórkach nbs i będąca pochodną fizjologicznych zależności na złączy: fotoreceptory-nbs i zależnej od wieku niewydolności metabolicznej komórek nbs), (2) druzogeneza (polegająca na odkładaniu się druzów pomiędzy warstwą komórek nbs a błoną Brucha), (3) chroniczne zapalenie dotyczące obszaru podsiatkówkowego zwłaszcza rejonu plamki), (4) neowaskularyzacja (nowotwórstwo naczyniowe - dotyczy postaci mokrej AMD).

Podkreśla się istotną patogenetyczną rolę układu immunologicznego, a zwłaszcza aktywacji drogi alternatywnej układu dopełniacza (która może wiązać się z uwarunkowaniami genetycznymi), i procesu zapalnego funkcjonalnie powiązanego z druzogenezą.

Dotychczas nie opracowano skutecznej terapii formy suchej AMD. W celach profilaktycznych zaleca się przyjmowanie preparatów zawierających antyoksydanty, wśród nich o istotnym znaczeniu są te, które specyficznie występują w rejonie plamki (luteina, zeaksantyna), oraz wielonienasycone kwasy tłuszczowe serii omega-3 (DHA, EPA). Formę neowaskularną AMD leczy się tzw. terapią fotodynamiczną (PDT) z zastosowaniem fotouczulacza – werteporfiny (Visudyne), oraz preparatami przeciwdziałającymi tworzeniu nowych naczyń poprzez selektywne unieczynnienie głównego czynnika proangiogenego jakim jest czynnik wzrostu śródbłonka naczyń – VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor); są nimi: fragment pełnego przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF ranibizumab (Lucentis) i aptamer anti-VEGF pegaptanib (Macugen). Macugen i Lucentis mają oficjalną rekomendację do ich stosowania w różnych stadiach neowaskularyzacji podsiatkówkowej w AMD i są przeznaczone do podań doszklistkowych. Innym preparatem antyangiogenym o właściwościach biologicznych i terapeutycznych podobnych do ranibizumabu jest bewacizumab (Avastin) – pełnej długości przeciwciało monoklonalne anti-VEGF; ten jednak ma oficjalną rekomendację onkologiczną, jednakże podany na zasadzie *off label* doszklistkowo wywiera efekt terapeutyczny identyczny jak Lucentis.