

Patogeneza proliferacyjnej witreoretinopatii

Joanna Bogatko^{1,A,B,C,D}

ORCID: 0009-0005-3971-9551

Tadeusz Pietras^{2,C,E}

ORCID: 0000-0003-1771-3819

Tomasz Kędzierski^{1,A,B,C,D}

ORCID: 0009-0003-3869-5514

Weronika Łyszcz^{3,C,E,F}

ORCID: 0009-0006-5389-5970

Sławomir Cisiecki^{1,B,C,E}

ORCID: 0000-0002-6100-4991

Janusz Szemraj^{3,4,C,E,F}

ORCID: 000-0001-6052-3557

¹ Klinika Okulistyki, Miejskie Centrum Medyczne im. dr. Karola Jonschera w Łodzi;

² Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi;

³ Wydział Medyczny, Uczelnia Łazarskiego, Warszawa;

⁴ Zakład Biochemii Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych,

D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu

DOI: 10.26399/rmp.v29.4.2023.19/j.bogatko/t.kedzierski/s.cisiecki/t.pietras/w.lyszcz/j.szemraj

STRESZCZENIE

Patogeneza proliferacyjnej witreoretinopatii

Bogatko J.¹, Kędzierski T.¹, Cisiecki S.¹, Pietras T.², Łyszcz W.³, Szemraj J.^{3,4}

¹ Klinika Okulistyki, Miejskie Centrum Medyczne im. dr. Karola Jonschera w Łodzi; ² Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; ³ Wydział Medyczny, Uczelnia Łazarskiego, Warszawa; ⁴ Zakład Biochemii Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Witreoretinopatia proliferacyjna (PVR) uznawana jest za najczęstszą przyczynę niepowodzenia operacyjnego leczenia przedarciowego odwarstwienia siatkówki. Obecnie PVR porównuje się z procesem nieprawidłowego gojenia ran, powstawaniem i obkurczaniem błon komórkowych po obu stronach powierzchni siatkówki i w komorze ciała szklonego, a także zwłóknieniami śródsiatkówkowymi. W rozwoju PVR wyodrębnia się kilka etapów: fazę niedokrwienia, stan zapalny, apoptozę, fazę migracji, proliferacji i transformacji, obkurczania się błon. Kluczową rolę w całym procesie odgrywają komórki nabłonka barwnikowego siatkówki, które (stymulowane m.in. przez czynniki zapalne) ulegają transformacji, tracąc cechy komórek nabłonkowych na rzecz cech komórek mezenchymatycznych, przypominających fibroblasty. Trwają badania molekularne, mające na celu lepsze zrozumienie patofizjologii PVR, oraz badania kliniczne środków zapobiegających powstawaniu PVR.

Słowa kluczowe: proliferacyjna witreoretinopatia, przedarciowe odwarstwienie siatkówki, przejście nabłonkowo-mezenchymalne

ABSTRACT

Pathogenesis of Proliferative Vitreoretinopathy

Bogatko J.¹, Kędzierski T.¹, Cisiecki S.¹, Pietras T.², Łyszcz W.³, Szemraj J.^{3,4}

¹ Department of Ophthalmology, MCM Jonscher Lodz, Poland; ² Department of Pharmacology, Medical University of Lodz, Poland; ³ Faculty of Medicine Lazarski University, Warsaw, Poland; ⁴ Department of Medical Biochemistry Medical University of Lodz, Poland

Proliferative vitreoretinopathy (PVR) is considered the most common cause of failure in the surgical treatment of rhegmatogenous retinal detachment. Currently, PVR is compared to the process of abnormal wound healing characterized by the formation and shrinking of cell membranes on both sides of the retinal surface and in the vitreous body chamber, as well as intraretinal fibrosis. Several phases can be distinguished, i.e. the ischemic phase, inflammation, apoptosis, the phase of migration, proliferation and transformation, and the phase of membrane shrinking. A key role in the whole process is played by retinal pigment epithelial cells, which, stimulated, among other things, by inflammatory factors, undergo a transformation, losing the characteristics of epithelial cells in favor of those of fibroblast-like mesenchymal cells. Laboratory studies are underway for a better understanding of the pathophysiology of PVR, as well as clinical trials of various agents to prevent PVR.

Keywords: proliferative vitreoretinopathy, rhegmatogenous retinal detachment, epithelial-mesenchymal transition

Wstęp

Termin „proliferacyjna witreoretinopatia” (*proliferative vitreoretinopathy*, PVR) został utworzony przez Retina Society Terminology Committee w 1983 r. dla określenia procesu chorobowego występującego wtórnie do przedarciowego odwarstwienia siatkówki (*rhegmatogenous retinal detachment*, RRD) [1].

Proliferacyjna witreoretinopatia pozostaje jedną z głównych przyczyn niepowodzeń operacyjnego le-

czenia RRD – pojawia się w 5–10% oczu z RRD [2]. Polega na nieprawidłowym tworzeniu się błon niasiatkówkowych, śródsiatkówkowych i podsiatkówkowych w następstwie RRD. Błony te, obkurczając się, powodują trakcje ponownie odwarstwiające siatkówkę i tworzące nowe lub poszerzające już istniejące przedarcia siatkówki.

W grupie podwyższonego ryzyka progresji do PVR znajdują się pacjenci z:

– istniejącymi błonami PVR [3, 4],

- długim, zwykle kilkumiesięcznym, wywiadem nieleczonego RRD [3],
- występowaniem PVR w przeszłości [3, 4],
- dużymi (>3 średnice tarczy nerwu wzrokowego) podkowiastymi przedarciami odsłaniającymi dużo nabłonka barwnikowego siatkówki (*retinal pigment epithelium*, RPE) [3],
- licznymi otworami w siatkówce [3],
- jatrogennym lub wrodzonym brakiem soczewki [4],
- rozległym odwarstwieniem [3, 4],
- towarzyszącym odłączeniem naczyńki [3],
- agresywnym zapaleniem siatkówki [3],
- zapaleniem błony naczyniowej [3],
- wysoką zawartością białek w cieple szklistym [4],
- wylewem krwi do komory ciała szklistego [5],
- wieloletnim paleniem wyrobów tytoniowych w wywiadzie [6].

Do czynników okołoperacyjnych zwiększających ryzyko tworzenia błon PVR należą: krwotoki śródoperacyjne i pooperacyjne, witrektomia, retinotomia, kriopeksja, rozległy obszar laserokoagulacji, podanie powietrza do komory ciała szklistego [5].

Rozpoznanie kliniczne PVR opiera się przede wszystkim na badaniu dna oka w biomikroskopii i uwidocznieniu odwarstwienia siatkówki z utrwalonymi fałdami u pacjentów z wywiadem długotrwałego pierwotnego RRD (pacjent podaje trwające pogorszenie ostrości wzroku poprzedzone mętami, błyskami) lub niedawną operacją naprawczą tegoż (pacjent, zwykle 4–6 tygodni po operacji naprawczej RRD, zgłasza nagłe lub stopniowe pogorszenie ostrości wzroku). Fałdy te świadczą o trakcji siatkówki wywołanej obkurczaniem się błon PVR [7]. Czasem błony PVR przybierają formę kłębow z towarzyszącymi przymgleniem i pigmentem w szklisce. W PVR tylnego odcinka mogą pojawiać się fałdy promieniste, figury gwiazdy, błony nasiatkówkowe układające się linijnie; zwłóknienia mogą też przybierać formę pierścienia odwarstwiającego całą siatkówkę i pociągającego

za nią już przy tarczy nerwu wzrokowego. Proliferacyjna witreoretinopatia przednia powstaje na wysokości podstawy ciała szklistego. Najczęściej lokalizuje się w dolnych kwadrantach, choć może zajmować cały obwód siatkówki.

System klasyfikacji PVR został opublikowany w 1983 r. przez Retinal Society Terminology Committee i zaktualizowany w 1991 r. [1]. Kryteria z badania The Silicone Study poszerzają system klasyfikacji dokonując stratyfikacji poprzez:

1. lokalizację błony,
2. stopień zaawansowania klinicznego,
3. geometrię błony [8].

Uaktualniony system klasyfikacji, zdefiniowany przez Machemera w 1991 r., jest przedstawiony poniżej w tabelach 1 i 2.

Tabela 1. Stopnie zaawansowania proliferacyjnej witreoretinopatii na podstawie klasyfikacji Machemera

Stopień	Cechy
A	<ul style="list-style-type: none"> - zmętnienia w szklisce - zgrupowania barwnika w szklisce - skupiska barwnika na siatkówce wewnętrznej
B	<ul style="list-style-type: none"> - pomarszczenie powierzchni siatkówki wewnętrznej - sztywność siatkówki - krętość naczyń - nieregularne, zwinięte brzegi przedarcia siatkówki - zmniejszona mobilność szklistki
C P 1–12	<ul style="list-style-type: none"> - do tyłu od równika gałki ocznej - punktowe, rozproszone lub okrężne fałdy pełnej grubości siatkówki^a - podsiatkówkowe pasma zwłóknień^a
C A 1–12	<ul style="list-style-type: none"> - do przodu od równika gałki ocznej - punktowe, rozproszone lub okrężne fałdy pełnej grubości siatkówki^a - przemieszczenie przednie^a - podsiatkówkowe pasma zwłóknień^a - zgęszczenia w cieple szklistym z pasmowatymi zwłóknieniami

^a Wyrażone w godzinach zegarowych

Źródło: Machemer R. et al., 1991 [9], Glazer L.C. et al., 1993 [10].

Tabela 2. Stopień C zaawansowania proliferacyjnej witreoretinopatii w odniesieniu do typu obkurczania się błon

Typ	Lokalizacja	Cechy
Ogniskowy	przed lub za równikiem gałki ocznej	figura gwiazdy
Rozproszony	przed lub za równikiem gałki ocznej	zlewające się figury gwiazdy
Podsiatkówkowy	przed lub za równikiem gałki ocznej	<ul style="list-style-type: none"> - „obrączka na serwetkę” wokół tarczy n. II - „sznur od bielizny” - „materiał nadgryziony przez mole”
Okrężny	przed równikiem gałki ocznej	<ul style="list-style-type: none"> - obkurczenie się wzdłuż tylnego brzegu podstawy ciała szklistego z centralnym przemieszczeniem siatkówki - napięcie siatkówki obwodowej - promieniste fałdy siatkówki tylnej
Przednie przemieszczenie	przed równikiem gałki ocznej	<ul style="list-style-type: none"> - podstawa ciała szklistego przemieszczana ku przodowi przez proliferujące tkanki - peryferyjne odłączanie się siatkówki - napięcie wyrostków rzęskowych przez proliferację

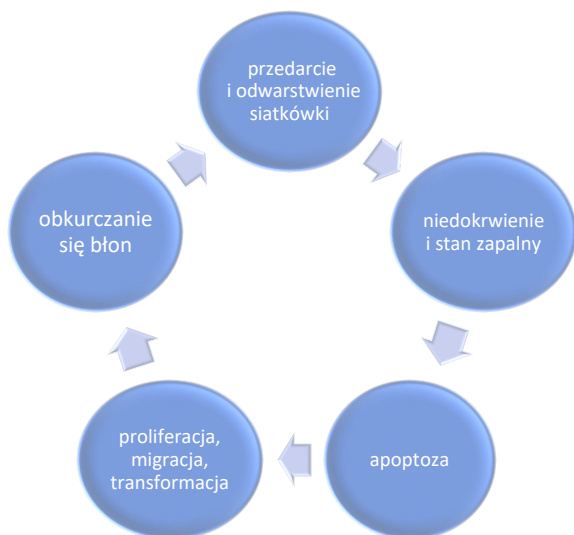
Źródło: Machemer R. et al., 1991 [9], Glazer L.C. et al., 1993 [10].

Ze względu na dramatyczne i często nie w pełni odwracalne skutki PVR dla pacjentów, wysiłki powinny być nakierowane nie tyle na metody leczenia czy usuwania błon PVR, co na sposoby zapobiegania ich powstawaniu. W związku z tym konieczne są nowe strategie terapeutyczne, aby zapobiec lub zatrzymać progresję PVR. W tym celu należy dokładnie poznać mechanizmy jej powstawania, czynniki biochemiczne, chemotaktyczne i enzymy biorące udział w tym procesie, aby znaleźć potencjalne punkty uchwytu dla leków, antymetabolitów czy inhibitorów.

Naprężenia mechaniczne w dotkniętym odwarstwieniem obszarze aktywują glej do uwalniania czynników stymulujących jego proliferację, a także procesy angiogenezy i fibrogenezy [11].

Komórki, które odgrywają najistotniejszą rolę w rozwoju PVR: RPE, glejowe Müllera, fibroblasty i makrofagi [12].

Proces PVR rozpoczyna się na krawędzi przedarcia. Można podzielić go na kilka faz, przypomina nieprawidłowe gojenie tkanki po przedarciu i odwarstwieniu siatkówki. Zauważono, że PVR nie występuje w wysiękowym odwarstwieniu siatkówki, można więc zakładać, że to przedarcie w RRD stanowi punkt startowy dla kaskady procesów prowadzących do powstania błon PVR. Natychmiast po odłączeniu się siatkówki neurosensorycznej od odżywiającej ją naczyniówki następuje niedokrwienie, miejscowe zapalenie i postępująca apoptoza fotoreceptorów. Dochodzi do przerwania bariery krew–siatkówka, co pozwala na swobodny napływ czynników chemotaktycznych i mitogennych, inicjujących przejście nabłonkowo-mezenchymalne komórek nabłonka barwnikowego (*epithelial-mesenchymal transformation*, EMT). W dalszej kolejności następuje nasilenie migracji i proliferacji, a w końcu procesy zwłóknieniowe i skurcz wytworzonych błon siatkówkowych (ryc. 1) [13].



Rycina 1. Schematyczne przedstawienie następujących po sobie kluczowych faz patogenezy PVR

Faza niedokrwienia

Wewnętrzne dwie trzecie siatkówki jest zaopatrywana przez naczynia pochodzące z tętnicy centralnej siatkówki, zewnętrzna jedna trzecia ze splotu naczyniówkowego przez dyfuzję. Po odwarstwieniu wewnętrzna część siatkówki pozostaje ukrwiona, podczas gdy zewnętrzne warstwy zaczynają być niedotlenione i przerwanie ulega bariera krew–siatkówka [14]. Szacuje się, że ok. 20% fotoreceptorów obumiera w ciągu 3 dni (martwica kaspazozależna, apoptoza, nekroptoza), a ponad połowa komórek umiera do 28. dnia od odwarstwienia siatkówki [15]. Ważnym czynnikiem wywołującym migrację i śmierć komórek jest indukowana niedotlenieniem kwasica mleczanowa [16].

Po odwarstwieniu siatkówki na kaspazy w komórkach zaczyna oddziaływać inhibitor kaspaz Z-VAD. Wówczas kinazy białkowe oddziałujące z receptorami 1 i 2 pośredniczą w głównych szlakach sygnałowych śmierci komórek fotoreceptorów [17]. Istnieje korelacja między ciężkością odwarstwienia a zakresem przerwania bariery krew–siatkówka [18].

Faza zapalenia

Poprzez przerwaną barierę krew–siatkówka dochodzi do zwiększenia aktywności chemotaktycznej i mitogennej w jamie ciała szklistej wtórnie do napływu cytokin, czynników wzrostu oraz komórek zapalnych z krążenia ogólnoustrojowego. Wchodzą one w interakcje z RPE, hialocytami oraz komórkami glejowymi i napędzana jest dalsza lokalna produkcja cytokin i czynników wzrostu [19].

W ciągu kilku godzin od odwarstwienia siatkówki miejsce to jest naciekane przez granulocyty obojętne, które uwalniają dodatkowe czynniki, mogące przyczynić się do śmierci fotoreceptorów. Poprzez rodzinę receptorów NOD-podobnych i białko zawierające domenę piryny-3 (*NOD-like receptor family pyrin domain containing 3*, NLRP3), np. interleukinę 1 β (*interleukin 1 β* , IL-1 β) [20], stymulują komórki RPE do zwiększonej regulacji cytokin zapalnych, m.in. IL-6 [21], a także czynnik wzrostu fibroblastów (*fibroblast growth factor*, FGF), który dodatkowo stymuluje napływ monocytów i ich różnicowanie w makrofagi [22].

Powstawanie błon podsiatkówkowych i nadsiatkówkowych PVR jest związane z lokalnym gromadzeniem się komórek zapalnych, w tym makrofagów M2 z ekspresją CD163/CD206. Mikroglej proliferuje i przenika przez siatkówkę w kilka dni po odwarstwieniu, regulując naciek makrofagów [23]. Te rozkładają resztki siatkówki i białka macierzy, zmieniając strukturę i właściwości siatkówki, wydzielają FGF i transformujący czynnik wzrostu β (*transforming growth factor β* , TGF- β) i tym samym stymulują akumulację i proliferację

rację komórek podobnych do fibroblastów w początkowych błonach PVR. Komórki T pomocnicze (*T-helper cells*, Th) uwalniają cytokiny antyfibrogenne, takie jak IL-10 i interferon gamma, które hamują syntezę kolagenu, a także profibrogenne – FGF, TGF- β , płytkopochodny czynnik wzrostu (*platelet-derived growth factor*, PDGF) i czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (*vascular endothelial growth factor*, VEGF). Zauważa się duże znaczenie odpowiedzi limfocytów Th we wczesnym PVR, chociaż w eksperymencie na myszach, mimo pozbawienia ich antygenowo-specyficznych limfocytów T i B, iniekcja doszkliskowa dyspazy nadal indukuje PVR [24].

Aktywacja makrofagów, komórek glejowych Müllera, astrocytów i mikrogleju prowadzi do stresu oksydacyjnego, który może przyczynić się do dalszego cytotoksycznego działania, szczególnie na fotoreceptory po odwarstwieniu siatkówki [25].

Liczne przeprowadzone badania donoszą o nadekspresji wielu czynników wzrostu i cytokin w cieple szklistym i płynie podsiatkówkowym pacjentów z PVR [26, 27].

Apoptoza

Apoptoza równoważy proliferację komórek i odbywa się za pośrednictwem wewnętrznych lub zewnętrznych szlaków sygnałowych inicjowanych przez wewnątrzkomórkowe wiązanie receptora śmierci, prowadząc do fragmentacji DNA i śmierci komórki. Apoptozę i PVR łączy wiele patogenetycznych szlaków sygnałowych. Na przykład TGF- β blokując apoptozę zwiększa przeżywalność komórek RPE, indukuje proliferację i obniża poziom indukującej śmierć cząsteczki sygnalizacyjnej FasL [28]. Proapoptotyczne Fas i ligandy indukujące apoptozę związane z czynnikiem martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor*, TNF) są regulowane w szklisce i w ustalonej błonie PVR, a polimorfizmy pojedynczego nukleotydu w TNF- α silnie wiążą się z ryzykiem PVR [29].

Uważa się, że TNF- α jest zaangażowany w rozwój PVR, a zatem może stanowić cel terapeutyczny. Inhibitory specyficzne dla TNF- α , takie jak infliksymab, potencjalnie mogą zapobiegać lub zmniejszać PVR. Obecnie trwa randomizowane kontrolowane badanie oceniające skuteczność doszkliskowego wstrzyknięcia infliksymabu jako adjuwantu w leczeniu operacyjnym RRD (ClinicalTrials.gov, Identifier: NCT04891991) [30].

Faza migracji i proliferacji

Komórki RPE i glejowe Müllera stanowią główne typy komórek biorących udział w patomechanizmie PVR. Zwykle po przerwaniu bariery krew-siatkówka, spowodowanym przewlekłymi patologiami, rozdarcie siatkówki, odwarstwieniem siatkówki lub pe-

netrującym urazem oka, komórki RPE aktywowane przez TGF- β nabierają cech miofibroblastów, umożliwiając im migrację i tworzenie kurczliwych błon występujących w PVR [31, 32, 33, 34, 35, 36, 37].

Proces ten, czyli EMT, może zachodzić zarówno w warunkach fizjologicznych, np. embriogenezie i gojeniu się ran, jak i w patologicznych – nowotworach i włóknieniu tkanek. Przejście nabłonkowo-mezenchymalne komórek nabłonka barwnikowego charakteryzuje się utratą biegunowości wierzchołkowo-podstawnej, zamianą ekspresji cytokeratyn na wimentynę oraz zwiększoną ruchliwością komórek i ich zdolnością do inwazji [36, 37, 38, 39, 40]. Komórki Müllera również odgrywają istotną rolę w rozwoju PVR, głównie poprzez wydzielanie cytokin i czynników wzrostu, prowadząc do glejozy i proliferacji [41]. Opisuje się, że przechodzą one również transformację glejowo-mezenchymalną pod wpływem TGF- β [42, 43].

Faza obkurczania się błon

Po odwarstwieniu transformowane w EMT komórki nabierają cech miofibroblastów. Synteza włókien pośrednich aktywnie stymulowana jest przez IL-1 i odbywa się w trakcie EMT. Alfa-aktyna mięśni gładkich jest stymulowana do wytwarzania filamentów, a następnie aneksyna A2 inicjuje skurcz włókien miofibroblastów. Aktywacja komórek Müllera prowadzi do wyraźnej glejozy w obrębie siatkówki, która prowadzi do jej zeszczywnienia i skrócenia [44]. Skracanie się błon PVR powiększa obszar odwarstwienia i uwalniając kolejne RPE do szkliski nasila tworzenie się nowych błon. W przeciwieństwie do skurczów miofibrów, miofibroblasty mogą utrzymywać skurcz przez dłuższy czas [37].

Efekt kurczliwości błon w PVR jest silnie skorelowany ze stężeniem aktywowanego TGF- β 2 w cieple szklistym (r 0,82, $P < 0,0001$) [45]. W trakcie prowadzonych hodowli tkankowych zauważono, że aktywność skurczowa zmniejsza się z wiekiem oraz po dłuższym czasie upływającym od początku rozwoju PVR, co sugeruje, że kurczliwość jest cechą przejściową po odwarstwieniu siatkówki [46].

Na podstawie licznych badań nad etiologią PVR postawiono hipotezę dotyczącą czynnika wzrostu i cytokin. Według niej nieprawidłowa ekspresja mediatorów stanu zapalnego napędza PVR. Czynniki wzrostu i cytokiny, których dotyczy hipoteza, to: TGF- β , PDGF, podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF), VEGF, IL-1 α , IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α , cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1 (ICAM-1), periostyna i in.

Obecność i stężenie czynników wzrostu, cytokin i chemokin mogą być potencjalnie wykorzystane jako biomarkery do przewidywania rozwoju i nasilenia PVR.

W tabeli 3 przedstawiono zestawienie wybranych czynników biorących udział w procesie PVR.

Tabela 3. Wybrane czynniki biochemiczne biorące udział w procesie proliferacyjnej witreoretinopatii

Transformujący czynnik wzrostu β	<ul style="list-style-type: none"> – kluczowy w procesie EMT – produkowany przez limfocyty Th i makrofagi M2, aktywowany przez trombospondynę-1 – hamuje apoptozę blokując promujący śmierć FasL [47] – stymuluje wytwarzanie czynników prozapalnych PDGF, IL-1R, IL-6R [48] – hamuje przeciwzapalną IL-10 [48] – stężenia korelują ze stopniem zwłóknienia siatkówki i obkurczania się błon [49] – zwiększa przeżywalność komórek RPE – przyspiesza proliferację – reguluje syntezę i degradację macierzy zewnątrzkomórkowej – stymuluje akumulację kolagenu i nasila włóknienie
Czynnik martwicy nowotworów α	<ul style="list-style-type: none"> – reguluje odpowiedź zapalną, apoptozę i proliferację komórkową [50] – poziomy TNF-α i jego rozpuszczalnych receptorów (sTNF-Rs, sTNF-RI, sTNF-RII) są podwyższone w cieleszklistym i są skorelowane z czasem trwania odwarstwienia siatkówki i stopniem nasilenia PVR [51] – reguluje adhezję i migrację komórek RPE do macierzy zewnątrzkomórkowej przez szlak kinazy aktywowanej mitogenami [52] – indukuje ekspresję metaloproteinaz macierzy przez aktywację sygnalizacji Akt/mTORC1 [53]
Płytkopochodny czynnik wzrostu i czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego	<ul style="list-style-type: none"> – działanie mitogenne i chemoatrakcyjne dla komórek mezenchymalnych i glejowych [54] – poziom VEGF może rosnać w surowicy pacjentów z PVR [55] – średnio 2x wyższe poziomy w płynie podsiatkówkowym u osób z PVR niż u tych, które ich nie tworzą [20] – receptor PDGFR-α jest pośrednio aktywowany przez VEGF, bFGF, EGF, insulinę i HGF [56]
Podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów	<ul style="list-style-type: none"> – stymuluje proces EMT – działa protekcyjnie na komórki RPE – promuje przezsiatkówkową migrację gleju [57]
Interleukina 6	<ul style="list-style-type: none"> – jej poziom koreluje z nasileniem PVR – ma właściwości profibrogenne i prozapalne – jest wytwarzana w odpowiedzi na IL-1, IL-17 i TNF-α przez komórki RPE, komórki śródbłonna, fibroblasty, neutrofile, monocyty i makrofagi [5] – promuje wytwarzanie białek ostrej fazy, VEGF, MMP, TIMP, proliferację limfocytów T, różnicowanie limfocytów B, produkcję immunoglobulin G, A i M – stymuluje proliferację komórek RPE wiążąc się z IL-6R lub jej formą rozpuszczalną [59] – niezbędna do bliznowacenia podsiatkówkowego w modelu mysim [60] – obecna w płynie podsiatkówkowym w wysokich mianach podczas RRD [19]
Interleukiny 1α i 1β	<ul style="list-style-type: none"> – działają jako silne cytokiny prozapalne, endogenne pirogeny – indukują proliferację i różnicowanie komórek – inicjują i nasilają odpowiedzi immunologiczne i zapalne [61] – przyczyniają się do śmierci fotoreceptorów poprzez NLRP3 [20] – pojawiają się w każdym typie odwarstwień siatkówki (niezależnie od późniejszego rozwoju PVR) – polimorfizm pojedynczego nukleotydu w antagoniście receptora IL-1 jest związany z ryzykiem PVR [62]
Interleukina 8	<ul style="list-style-type: none"> – reguluje odpowiedź zapalną i pośredniczy w angiogenezie – poziom IL-8 jest podwyższony w RRD i PVR, ale nie koreluje ze stopniem zaawansowania PVR [63] – istotnie koreluje z wielkością odwarstwowanego obszaru PVR [64] – produkowana przez monocyty, makrofagi, limfocyty T, neutrofile, fibroblasty, komórki śródbłonna i komórki RPE
Cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1 i cząsteczka adhezyjna komórek naczyniowych 1	<ul style="list-style-type: none"> – poziomy ich rozpuszczalnych form są podwyższone we wczesnych fazach tworzenia błon PVR – cząsteczki adhezji międzykomórkowej – up-regulowane przez sygnalizację apoptotyczną w fotoreceptorach i komórkach RPE [28]
Fas i FasL	<ul style="list-style-type: none"> – cząsteczki proapoptotyczne – odgrywają rolę w usuwaniu komórek – poziom w płynie podsiatkówkowym rośnie w ustalonym PVR i w oczach predysponowanych do rozwoju PVR [28]
Periostyna	<ul style="list-style-type: none"> – białko mitogenne – stymuluje EMT w komórkach nowotworowych, w gojących się ranach, a także tkankach objętych chorobami zwłóknieniowymi – powoduje chemotaksję zapalną komórek Th2 i makrofagów M2 [65] – w PVR poziomy periostyny w cieleszklistym i w błonach PVR są podwyższone [66]
Aneksyna All	<ul style="list-style-type: none"> – niezbędna do migracji RPE w obrębie ciała szklatego – jest wydzielana podczas apoptozy fotoreceptorów, uczestniczy w ich fagocytozie – rola w degeneracji macierzy zewnątrzkomórkowej [67] – pośredniczy w skurczu miofibroblastów

Alfa-aktyna mięśni gładkich	<ul style="list-style-type: none"> – marker fazy EMT – indukuje produkcję filamentów w miofibroblastach – jej ekspresja rośnie wraz ze zwiększeniem się poziomu TGF-β – wraz z aneksyną odpowiada za właściwości kurczliwe błon PVR [68]
Katepsyna S	<ul style="list-style-type: none"> – jej poziom w płynie podsiatkówkowym rośnie w pierwszych 24 godzinach RRD – produkowana przez RPE – reguluje lizosomalne trawienie rodopsyny – jej poziom koreluje z ryzykiem PVR, jej stopniem, a także z czasem trwania RRD [69]

Istnieje też hipoteza dotycząca autoimmunologicznego rozwoju PVR. Została ona poparta obserwacją, w której zauważono, że sekwencje przemian przypominających PVR można wywołać poprzez immunizację siatkówki autoantigenami, m.in. opsyną, antygenem S (S-Ag) i białkiem wiążącym retinoidy międzyfotoreceptorowe. Ponadto, w błonach siatkówkowych PVR można wykryć nacieki z komórek T CD4 i CD8, komórek B CD22 i makrofagów, złoży przeciwciał immunoglobulin G, A i E oraz fragmenty dopełniacza C1q, C3c i C3d. Komórki odpornościowe wykazują zwiększoną ekspresję ligandu CD95 i/lub cząsteczek HLA-DR, co sugeruje to ich aktywację [70]. Nie udało się dotychczas ocenić czy procesy autoimmunologiczne są przyczyną czy towarzyszącym skutkiem genezy PVR.

Zakończenie

W artykule przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat PVR. Znajomość patofizjologii tego procesu jest niezbędna w planowaniu potencjalnych metod terapeutycznych, mających zastosowanie w leczeniu omawianej choroby. Należy jednak pamiętać, że skuteczność terapii weryfikują wyłącznie wieloośrodkowe badania z podwójnie ślepą próbą. Mechanizmy patofizjologiczne choroby są tylko wskazówką zarówno dla grup badawczych projektujących potencjalne leki, jak i czynności zabiegowych stosowanych przez okulistów operatorów.

Piśmiennictwo

1. Hilton G., Machemer R., Michels R. et al.: The classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 1983; 90(2): 121-125.
2. Charteris D.G., Sethi C.S., Lewis G.P. et al.: Proliferative vitreoretinopathy – developments in adjunctive treatment and retinal pathology. *Eye* 2002; 16(4): 369-374.
3. Girard P., Mimoun G., Karpouzias I. et al.: Clinical risk factors for proliferative vitreoretinopathy after retinal detachment surgery. *Retina* 1994; 14(5): 417-424.
4. Kon C.H., Asaria, R.H., Occleston, N.L. et al.: Risk factors for proliferative vitreoretinopathy after primary vitrectomy: a prospective study. *Br J Ophthalmol* 2000; 84(5): 506-511.
5. Nagasaki H., Shinagawa K., Mochizuki M. Risk factors for proliferative vitreoretinopathy. *Prog Retin Eye Res* 1998; 17(1): 77-98.
6. Elliott D., Stryjowski T.P., Andreoli M.T. et al.: Smoking is a risk factor for proliferative vitreoretinopathy after traumatic retinal detachment. *Retina* 2017; 37(7): 1229-1235.
7. Thompson J.T.: The biomechanics of scleral bickles in the treatment of retinal detachment. In: Ryan S.J., Hinton D.R., Schachar A.P., Wilkinson C.P., ed. *Retina*. Elsevier; 2006. 2283-2309.
8. Lean J.S., Stern W.H., Irvine A.R. et al.: Classification of proliferative vitreoretinopathy used in the silicone study. The Silicone Study Group. *Ophthalmology* 1989; 96(6): 765-771.
9. Machemer R., Aaberg T.M., Freeman H.M. et al.: An updated classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1991; 112(2): 159-165.
10. Glazer L.C., Abrams G.W.: Proliferative vitreoretinopathy. In: Freeman W.R., ed. *Practical atlas of retinal disease and therapy*. New York: Raven Press; 1993. 279-297.
11. Garweg J.G., Tappeiner C., Halberstadt M.: Pathophysiology of proliferative vitreoretinopathy in retinal detachment. *Surv Ophthalmol* 2013; 58(4): 321-329.
12. Rodrigues M.M., Newsome D.A., Machemer R.: Further characterization of epiretinal membranes in human massive periretinal proliferation. *Curr Eye Res* 1981; 1(6): 311-315.
13. Yu D.Y., Cringle S.J.: Oxygen distribution and consumption within the retina in vascularised and avascular retinas and in animal models of retinal disease. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20(2): 175-208.
14. Kiel J.W.: *The ocular circulation*. San Rafael: Morgan & Claypool Life Sciences; 2011. 1-81.
15. Cook B., Lewis G.P., Fisher S.K. et al.: Apoptotic photoreceptor degeneration in experimental retinal detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36(6): 990-996.
16. Kubay O.V., Charteris D.G., Newland H.S. et al.: Retinal detachment neuropathology and potential strategies for neuroprotection. *Surv Ophthalmol* 2005; 50(5): 463-475.
17. Trichonas G., Murakami Y., Thanos A. et al.: Receptor interacting protein kinases mediate retinal detachment-induced photoreceptor necrosis and compensate for inhibition of apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(50): 21695-21700.
18. Takahashi S., Adachi K., Suzuki Y. et al.: Profiles of inflammatory cytokines in the vitreous fluid from patients with rhegmatogenous retinal detachment and their correlations with clinical features. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 4256183.
19. Ricker L.J., Kijlstra A., Kessels A.G. et al.: Interleukin and growth factor levels in subretinal fluid in rhegmatogenous retinal detachment: a case-control study. *PLoS ONE* 2011; 6(4): e19141.
20. Kataoka K., Matsumoto H., Kaneko H. et al.: Macrophage- and RIP3-dependent inflammasome activation exacerbates retinal detachment-induced photoreceptor cell death. *Cell Death Dis* 2015; 6(4): e1731.
21. Jaffe G.J., Roberts W.L., Wong H.L. et al.: Monocyte-induced cytokine expression in cultured human retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res* 1995; 60(5): 533-543.
22. Wiedemann P.: Growth factors in retinal diseases: proliferative vitreoretinopathy, proliferative diabetic retinopathy, and retinal degeneration. *Surv Ophthalmol* 1992; 36(5): 373-384.
23. Paschalis E.I., Lei F., Zhou C. et al.: Permanent neuroglial remodeling of the retina following infiltration of CSF1R inhibition-resistant peripheral monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115(48): E11359-E11368.
24. Zhang W., Tan J., Liu Y. et al.: Assessment of the innate and adaptive immune system in proliferative vitreoretinopathy. *Eye* 2012; 26(6): 872-881.
25. Idrees S., Sridhar J., Kuriyan A.E.: Proliferative vitreoretinopathy: a review. *Int Ophthalmol Clin* 2019; 59(1): 221-240.
26. Symeonidis C., Papakonstantinou E., Androudi S. et al.: Comparison of interleukin-6 and matrix metalloproteinase expression in the subretinal fluid and the vitreous during proliferative vitreoretinopathy: correlations with extent, duration of RRD and PVR grade. *Cytokine* 2014; 67(2): 71-76.
27. Rasier R., Gormus U., Artunay O. et al.: Vitreous levels of VEGF, IL-8, and TNF- α in retinal detachment. *Curr Eye Res* 2010; 35(6): 505-509.
28. Ricker L.J., Altara R., Goezinne F. et al.: Soluble apoptotic factors and adhesion molecules in rhegmatogenous retinal detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(7): 4256-4262.

29. El Ghrably I., Powe D.G., Orr G. et al.: Apoptosis in proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(5): 1473-1439.
30. Elnahry A.: Intravitreal infliximab for proliferative vitreoretinopathy (FIXER); <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04891991> (accessed 13.02.2024).
31. Ishikawa K., Kannan R., Hinton D.R.: Molecular mechanisms of subretinal fibrosis in age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2016; 142: 19-25.
32. Shu D.Y., Butcher E., Saint-Geniez M.: EMT and EndMT: Emerging roles in age-related macular degeneration. *Int J Mol Sci* 2020; 21(12): 4271.
33. Shu D.Y., Lovicu F.J.: Myofibroblast transdifferentiation: the dark force in ocular wound healing and fibrosis. *Prog Retin Eye Res* 2017; 60: 44-65.
34. Little K., Ma J.H., Yang N. et al.: Myofibroblasts in macular fibrosis secondary to neovascular age-related macular degeneration – the potential sources and molecular cues for their recruitment and activation. *EBioMedicine* 2018; 38: 283-291.
35. Tenbrock L., Wolf J., Boneva S. et al.: Subretinal fibrosis in neovascular age-related macular degeneration: current concepts, therapeutic avenues, and future perspectives. *Cell Tissue Res* 2022; 387(3): 361-375.
36. Yang S., Li H., Li M. et al.: Mechanisms of epithelial-mesenchymal transition in proliferative vitreoretinopathy. *Discov Med* 2015; 20(110): 207-217.
37. Tamiya S., Kaplan H.J.: Role of epithelial-mesenchymal transition in proliferative vitreoretinopathy. *Exp Eye Res* 2016; 142: 26-31.
38. Yang J., Antin P., Bex G. et al.: Guidelines and definitions for research on epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2020; 21(6): 341-352.
39. Dongre A., Weinberg R.A.: New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019; 20(2): 69-84.
40. Ribatti D., Tamma R., Annese T.: Epithelial-mesenchymal transition in cancer: a historical overview. *Transl Oncol* 2020; 13(6): 100773.
41. Eastlake K., Banerjee P.J., Angbohang A. et al.: Müller glia as an important source of cytokines and inflammatory factors present in the gliotic retina during proliferative vitreoretinopathy. *Glia* 2016; 64(4): 495-506.
42. Anderson D.H., Stern W.H., Fisher S.K. et al.: The onset of pigment epithelial proliferation after retinal detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 21(1): 10-16.
43. Kanda A., Noda K., Hirose I. et al.: TGF- β -SNAIL axis induces Müller glial-mesenchymal transition in the pathogenesis of idiopathic epiretinal membrane. *Sci Rep* 2019; 9: 673.
44. Hiscott P., Mudhar H.: Is vasoproliferative tumour (reactive retinal gliosis) part of the spectrum of proliferative vitreoretinopathy? *Eye* 2009; 23(9): 1851-1858.
45. Kita T., Hata Y., Arita R. et al.: Role of TGF- β in proliferative vitreoretinal diseases and ROCK as a therapeutic target. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(45): 17504-17509.
46. Hardwick C., Morris R., Witherspoon D. et al.: Pathologic human vitreous promotes contraction by fibroblasts. Implications for proliferative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1995; 113(12): 1545-1553.
47. Lee J., Choi J.-H., Joo C.-K.: TGF- β 1 regulates cell fate during epithelial-mesenchymal transition by upregulating survivin. *Cell Death Dis* 2013; 4(7): e714.
48. Chaudhary R., Scott R.A., Wallace G. et al.: Inflammatory and fibrogenic factors in proliferative vitreoretinopathy development. *Transl Vis Sci Technol* 2020; 9(3): 23.
49. Connor T.B. Jr, Roberts A.B., Sporn M.B., et al.: Correlation of fibrosis and transforming growth factor-beta type 2 levels in the eye. *J Clin Invest* 1989; 83(5): 1661-1666.
50. Zhao X., Lv C., Chen S., et al.: A role for the non-receptor tyrosine kinase ACK1 in TNF-alpha-mediated apoptosis and proliferation in human intestinal epithelial caco-2 cells. *Cell Biol Int* 2018; 42(9): 1097-1105.
51. Limb G.A., Hollifield R.D., Webster L. et al.: Soluble TNF receptors in vitreoretinal proliferative disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(7): 1586-1591.
52. Jin M., He S., Worpel V. et al.: Promotion of adhesion and migration of RPE cells to provisional extracellular matrices by TNF-alpha. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(13): 4324-4332.
53. Wang C.-H., Cao G.-F., Jiang Q. et al.: TNF- α promotes human retinal pigment epithelial (RPE) cell migration by inducing matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) expression through activation of Akt/mTORC1 signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 425(1): 33-38.
54. Holmes D.I., Zachary I.: The vascular endothelial growth factor (VEGF) family: angiogenic factors in health and disease. *Genome Biol* 2005; 6(2): 209.
55. Sydorova M., Lee M.S.: Vascular endothelial growth factor levels in vitreous and serum of patients with either proliferative diabetic retinopathy or proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmic Res* 2005; 37(4): 188-190.
56. Pennock S., Haddock L.J., Elliott D. et al.: Is neutralizing vitreal growth factors a viable strategy to prevent proliferative vitreoretinopathy? *Prog Retin Eye Res* 2014; 40: 16-34.
57. Romo P., Madigan M.C., Provis J.M. et al.: Differential effects of TGF- β and FGF-2 on in vitro proliferation and migration of primate retinal endothelial and Müller cells. *Acta Ophthalmol* 2011; 89(3): e263-e268.
58. Liu X., Ye F., Xiong H. et al.: IL-1 β induces IL-6 production in retinal Müller cells predominantly through the activation of p38 MAPK/NF- κ B signaling pathway. *Exp Cell Res* 2015; 331(1): 223-231.
59. Yamamoto H., Hayashi H., Uchida H. et al.: Increased soluble interleukin-6 receptor in vitreous fluid of proliferative vitreoretinopathy. *Curr Eye Res* 2003; 26(1): 9-14.
60. Sato K., Takeda A., Hasegawa E. et al.: Interleukin-6 plays a crucial role in the development of subretinal fibrosis in a mouse model. *Immunol Med* 2018; 41(1): 23-29.
61. Dinarello C.A.: Introduction to the interleukin-1 family of cytokines and receptors: drivers of innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev* 2018; 281(1): 5-7.
62. Rojas J., Fernandez I., Pastor J.C. et al.: Predicting proliferative vitreoretinopathy: temporal and external validation of models based on genetic and clinical variables. *Br J Ophthalmol* 2015; 99(1): 41-48.
63. Canataroglu H., Varinli I., Ozcan A.A. et al.: Interleukin (IL)-6, interleukin (IL)-8 levels and cellular composition of the vitreous humor in proliferative diabetic retinopathy, proliferative vitreoretinopathy, and traumatic proliferative vitreoretinopathy. *Ocul Immunol Inflamm* 2005; 13(5): 375-381.
64. Abu el-Asrar A.M., van Damme J., Put W. et al.: Monocyte chemoattractant protein-1 in proliferative vitreoretinal disorders. *Am J Ophthalmol* 1997; 123(5): 599-606.
65. Uchida M., Shiraishi H., Ohta S. et al.: Periostin, a matricellular protein, plays a role in the induction of chemokines in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012; 46(5): 677-686.
66. Yoshida S., Nakama T., Ishikawa K. Periostin in vitreoretinal diseases. *Cell Mol Life Sci* 2017; 74(23): 4329-4337.
67. Valapala M., Maji S., Borejdo J. et al.: Cell surface translocation of annexin A2 facilitates glutamate-induced extracellular proteolysis. *J Biol Chem* 2014; 289(23): 15915-15926.
68. Liu Y.Q., Zhang C., Li J.-W. et al.: An-luo-hua-xian alleviates carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis in rats through upregulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and downregulation of nuclear factor-kappa b/ikb α signaling pathway. *World J Tradit Chin Med* 2019; 5: 95-103.
69. Mazzoni F., Safa H., Finnemann S.C.: Understanding photoreceptor outer segment phagocytosis: use and utility of RPE cells in culture. *Exp Eye Res* 2014; 126: 51-60.
70. Tang S., Scheiffarth O.F., Wildner G. et al.: Lymphocytes, macrophages and HLA-DR expression in vitreal and epiretinal membranes of proliferative vitreoretinopathy. An immunohistochemical study. *Ger J Ophthalmol* 1992; 1(3-4): 176-179.

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów.

Adres do korespondencji:

Janusz Szemraj
Zakład Biochemii Medycznej
Katedra Biochemii Medycznej
Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Mazowiecka 6/8
92-215 Łódź
e-mail: janusz.szemraj@umed.lodz.pl