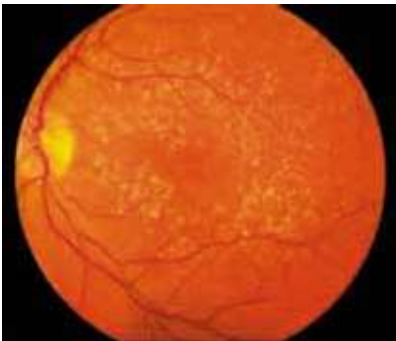




Mogens Holst Nissen
Læge, professor, dr.med.
Institut for Immunologi og Mikrobiologi
Københavns Universitet

Druser og AMD

Immunolog Mogens Holst Nissen har fået et legat af MEDIVIT og fortæller her om baggrunden for sine undersøgelser.



Et forsøg på at forstå sygdomsmekanismen ved Aldersrelateret Makula Degeneration

En række sygdomme ses overvejende hos ældre personer. Dette er atherosclerose, Alzheimer sygdom og AMD. Typisk for alle disse sygdomme er, at der forekommer udfældninger enten i karvæggen, hjernen eller under nethinden i den bagerste del af øjet. For en række af disse sygdomme kan der hos nogle påvises en helt tydelig familiær disposition til sygdommen, men for alle tre sygdomme gælder, at de først optræder sent i livet, så derfor må der være en række forhold, der medvirker til udviklingen af den enkelte sygdom, der er alders- eller miljøbettinget. Dette kan for eksempel være aldringsprocesser i celler og væv, øget oxidativt stress eller kronisk inflammatoriske tilstande i kroppen.

Vi er overbevist om, at det ved AMD skyldes et sammenfald af flere processer og faktorer og ikke kun et enkelt forhold. Derfor vil en endelig forebyggende behandling med sikkerhed være en kombination af flere enkelte elementer.

Udvikling af druser – udfældninger under nethinden – er et helt centralt kendetegn ved AMD. Den sker flere år før udvikling af selve sygdommen AMD. Det er sådan, at man godt kan udvikle druser uden at få AMD, men man kan ikke få AMD uden at have druser. Derfor er det et oplagt angrebepunkt ved forebyggelse af AMD at hindre udviklingen af druser, da druser er en forudsætning for udvikling af AMD.

Det vides, at udvikling af AMD har en tæt relation til stigende alder, samt at en genetisk forskel i et enkelt protein, der indgår som en del af vores biologiske forsvarssystem – immunsystemet – helt afgørende disponerer til sygdommen. Dette protein benævnes komplement faktor H, og udskiftningen af en enkelt aminosyre, bidrager til en seks gange øget risiko for at udvikle sygdommen, hvis man kun udtrykker den dårlige variant. Selvom dette genetiske forhold har været kendt i ti år, har man endnu ikke klarlagt den præcise årsag til, at AMD er forbundet med denne genetiske variant.

Ved aldring sker der forandringer i vores krop og organsystemer. Et

Forskningsprojektet har til formål at klarlægge de immunologiske forhold, der kan være involveret ved udvikling af AMD. En af de helt centrale mekanismer ved udvikling af AMD er dannelse af druser, som er udfældninger under det yderste lag af nethindens celler – det retinale pigment epithel. Dannelsen af druser sker flere år før udviklingen af AMD, og derfor er en forståelse af denne proces af helt central betydning for valg af behandlingsstrategi.

Vores forskning sigter på at identificere de celler og de faktorer, der er af betydning for dannelse af druser med henblik på valg af en målrettet behandlingsstrategi.

af de organsystemer, der undergår de mest betydelige forandringer, er vores immunsystem. Specielt den del af immunsystemet, der rummer hukommelsescellerne, som er den del, der danner antistoffer og dræber celler. Dette bevirker i praksis, at ældre kan have sværere ved at komme sig over infektioner med virus og bakterier sammenlignet med yngre personer. Ved undersøgelse af immuncellerne i blodet ses der således hos mange ældre flere 'gamle' T-celler og meget få 'nye' T-celler. Man kan også påvise, at mængden af immunologiske signalstoffer (IL-6, TNF- α) og inflammatoriske markører (CRP, C3a) er forøget i denne aldersgruppe som tegn på en øget kronisk inflammation.

Vores hypotese er, at de aldersbetingede ændringer i immunsystemet kan bidrage til udviklingen af druser og dermed AMD, ved at der findes et øget niveau af proinflammatoriske cytokiner i blodet, som påvirker cellerne i øjets bagerste segment. Øjet

vil her være tydeligt eksponeret for disse immunologiske signalstoffer.

Øjets årehinde er således det mest velforsynede væv, hvad angår blodforsyning pr. gram væv pr. minut i kroppen svarende til ca. 20 gange dets egen vægt pr. minut. Det overstiger således langt den blodforsyning, der findes i nyrer og hjerne, da synsprocessen er meget energi-krævende. Som følge af dette vil de celler, der indgår i dannelse af årehinden og ligger tæt på denne, være eksponeret for de komponenter, der er i blodet. Derfor vil selv lave niveauer af immunologiske signalstoffer kunne have en effekt på cellerne i øjets bagerste segment grundet den høje blodgennemstrømning.

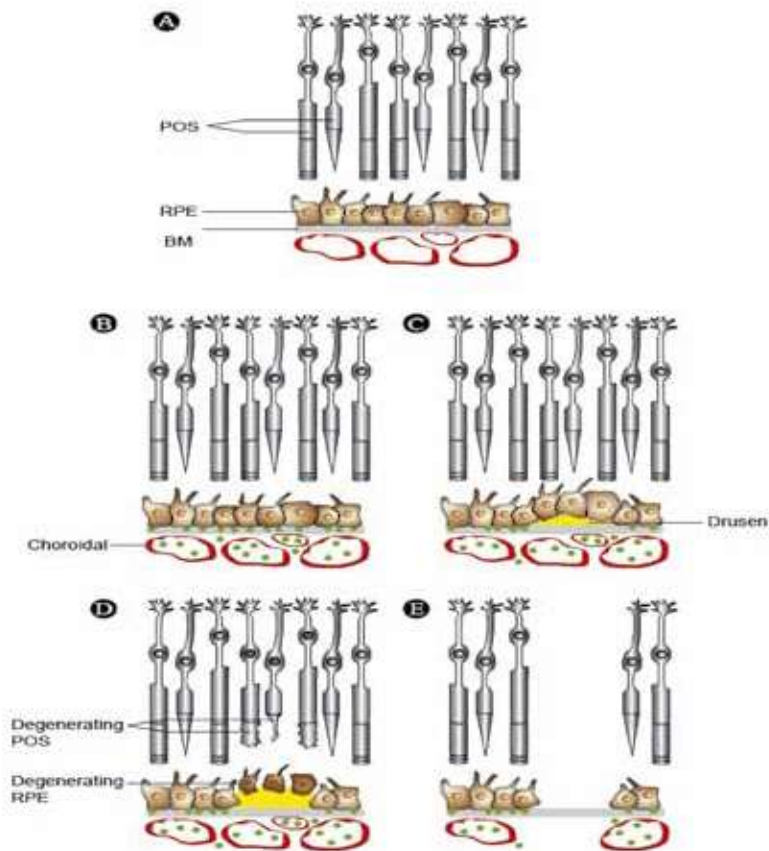
Den retinale pigmentepithel celle

Helt centralt for forståelsen af AMD er den retinale pigmentepithel. Dette er opbygget af celler, der primært har to funktioner, den ene er at fjerne de yderste 'brugte' dele af vores sanseceller, og den anden er at levere

næringsstoffer til opbygning af 'nye' dele af disse sanseceller. Hvis de retinale pigmentceller dør, medfører dette, at vores sanseceller, fotoreceptorerne vil uddø med efterfølgende tab af synsfunktion.

I relation til årehinden ligger det retinale pigmentepithel helt tæt på denne med relation til årehindens kapillærer netværk. Denne del af kapillærene er 'fenestrerede' eller åbne, så at molekyler med en vægt på under 40 kDa kan passere frit igennem. Dette vil tillade immunologiske signalstoffer at passere igennem og nå de retinale pigmentepithel-celler.

Vi har derfor undersøgt, på hvilken måde oxidativt stress og centrale immunologiske signalstoffer som IFN- γ og TNF- α påvirker RPE cellerne til produktion af proteiner, som kan påvises i druser. Disse undersøgelser viser, at de immunologiske signalstoffer specielt kan opregulere generne for en række af de proteiner, der kan påvises i druser.

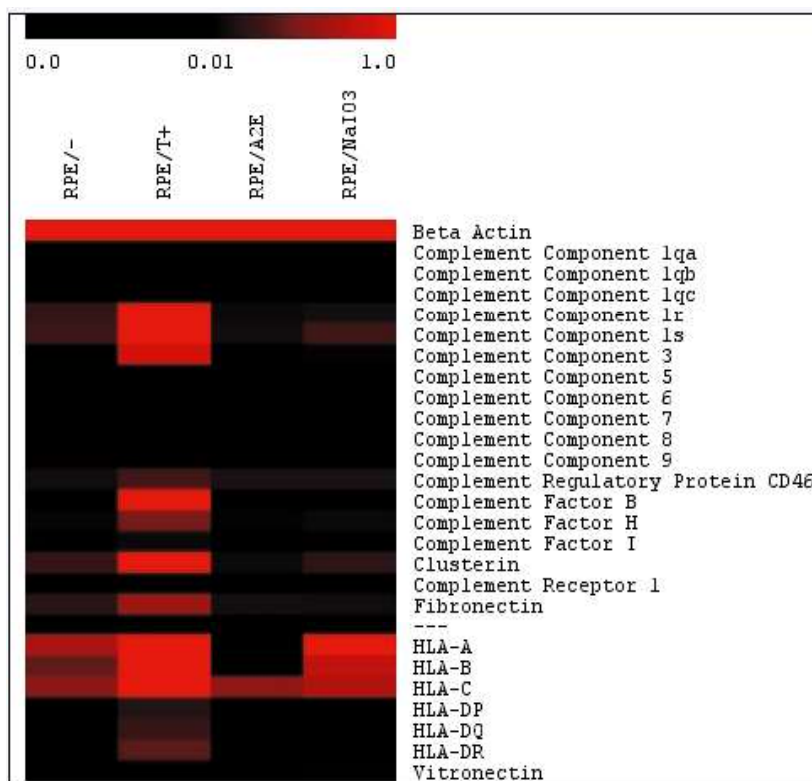


Skematisk fremstilling af hypotesen om, at signalstoffer deltager i processen, der fører til udvikling af druser og dermed AMD. A. En normal tilstand uden immunologiske signalstoffer i blodet. B. Immunologiske signalstoffer angivet som grønne pletter i choriocapillaris, som påvirker det retinale pigmentepithel. C. Udvikling af druser mellem RPE-cellerne og Bruchs membran. D. Kompromitteret nærings- og iltforsyning til RPE-cellerne grundet druser med efterfølgende død af RPE-cellerne. E. Slutstadiet med tab af både RPE-celler og fotoreceptorer.

Dette kunne tyde på, at RPE cellerne er under indflydelse fra signalstoffer i blodet, som stimulerer til dannelse af disse stoffer.

Derfor undersøgte vi, om der hos personer med AMD kunne spores ændringer i sammensætningen af cellerne i den del af immunsystemet, som rummer T- og B-cellerne, der kan bidrage til produktionen af disse cytokiner. Vi kunne her påvise, at hos gruppen af AMD-patienter sammenlignet med en alderssvarende kontrolgruppe uden AMD fandtes en ganske betydelig øget forekomst af 'gamle' T-celler hos AMD-patienterne. I andre undersøgelser har vi endvidere påvist, at der er tegn på øget inflammation hos AMD-patienter, da der kan påvises et øget niveau af en receptor, der er relateret til TNF- α benævnt TNFR1 i blodet hos AMD patienter. Dette tyder på, at der hos ældre med tegn på øget kronisk inflammation er en større risiko for at udvikle AMD uafhængigt af andre faktorer (alder, køn, genetik, vægt, rygning etc).

Tilsvarende undersøgelser er



Induktion af drusen relaterede gener i RPE-celler efter stimulation med supernatant fra aktiverede T-celler, A2E og blåt lys, oxidativt stress med Nalodate. Intensiteten af den røde farve angiver graden af genekspressionen. Sort angiver, at genet ikke er udtrykt. Gener analyseret er angivet til højre. Der ses det kraftigste udtryk af gener svarende til drusen relaterede proteiner ved stimulation med supernatant fra aktiverede T-celler.

udført på choroidale melanocytter, men her har vi ikke kunnet påvise et tydeligt sammenfald mellem genspressionsniveauet og de komponenter, der udgør druser. Men i egne undersøgelser har vi kunnet påvise, at både retinale pigmentepithelceller og choroidale melanocytter udskiller kemokiner, der er signalstoffer, der kan få immunceller til at vandre ind i lokalområdet og her udøve en effekt på både de retinale pigmentepithelceller og de celler, der findes i choroidea og være af betydning for udviklingen af AMD.

Resultaterne indikerer, at de komponenter, der udgør druser, primært kommer fra de retinale pigmentepithelceller og blodet, og at immunologiske signalstoffer enten produceret lokalt eller systemisk tilstede i blodet kan være af betydning for udviklingen af sygdommen. Fremkomsten af druser ses således umiddelbart at være relateret til et lavt niveau af kronisk inflammation, som afspejles

i en ændret cellulær sammensætning af vores immunsystem kombineret med en anden væsentlig faktor, der er tab og død af de retinale pigmentepithelceller grundet oxidativt stress med kompromitteret regenerativ kapacitet.

Kan den viden, som vi har opnået, bruges til at vælge behandlingsstrategi?

Øjet er på mange måder unikt i terapeutisk sammenhæng. Organet er anatomisk og fysisk velafgrænset og let tilgængeligt. Af samme årsag kan man anvende en lang række farmaka lokalt, hvorved der kan opnås en høj terapeutisk koncentration uden systemiske bivirkninger. I den sammenhæng har den intraokulære behandling med anti-VEGF anti-stoffer af våd AMD til blokering af kar-nydannelsen været et betydeligt fremskridt. Men der mangler stadig

effektive behandlingstilbud til tør AMD.

Da druser ikke altid er stationære, men kan ænders over tid, og hos enkelte kan forsvinde midlertidigt, er det et udtryk for en dynamisk proces, hvor dannelse og fjernelse af drusemateriale udgør en ligevægtssituation, så en behandlingsstrategi kan sigte på enten at stimulere til fjernelse af drusemateriale eller hæmme dannelsen af dette. De foreløbige undersøgelser giver indsigt i nogle af disse processer, hvor potentielle terapeutiske tiltag vil kunne involvere antistoffer rettet mod blokering af immunologiske signalstoffer med effekt på de retinale pigmentepithelceller eller signalstoffer, der leder til migration af immunceller ind i øjet. En eventuel behandling vil givetvis skulle kombineres med andre tiltag mod sygdomsprocessen herunder det øgede oxidative stress, hvor der bruges antioxidant i form af vitamintilskud. ■