

Niko Kivinen, Ali Koskela, Anu Kauppinen ja Kai Kaarniranta

## Silmänpohjan ikärappeuman patogeneesi – autofagian ja inflammasomien vuoropuhelua

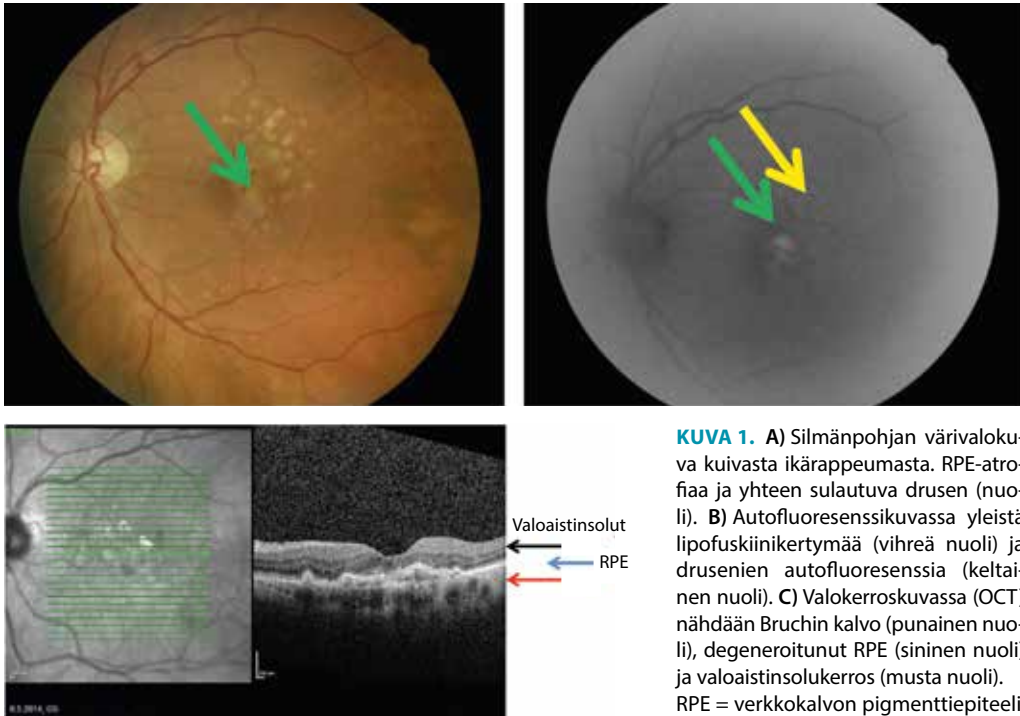
Silmänpohjan ikärappeuma on keskeistä näkökykyä rajoittava sairaus ja yleisin näkövammaisuuteen johtava syy länsimaissa. Tulehdus on jo pitkään liitetty sairauden patogeneesiin, ja nykytietämyksen mukaan tulehdus verkkokalvon pigmenttiepiteelisoluissa (RPE) on seurausta solunsisäisten puhtaana-pitojärjestelmien heikentymisestä. Tämä yhdistyy RPE-solujen degeneraatioon ja lopulta valoa aistivien solujen tuhoutumiseen. Vaikuttamalla solunsisäisen jättemateriaalin kertymiseen tai poistoon tai sen kertymisestä johtuvaan tulehdusreaktioon voidaan tulevaisuudessa mahdollisesti hidastaa taudin etenemistä, parhaassa tapauksessa jopa parantaa tauti.

Silmänpohjan ikärappeuma on yleisin näkövammaisuuteen johtava silmäsairaus länsimaissa (1). Näkövammaiseksi määritellään henkilö, jonka paremman silmän näöntarkkuus laseilla korjattuna on heikompi kuin 0,3, jonka näkökenttä on halkaisijaltaan alle 20 astetta tai jonka toiminnallinen näkö on jostain muusta syystä heikentynyt. Suomalaisista yli 65-vuotiaista näkövammaisista noin 60 %:lla on diagnosoitu silmänpohjan ikärappeuma (2). Elinajan odotteen pitenemisen ja ikääntyneiden lukumäärän lisääntymisen vuoksi silmänpohjan ikärappeuman esiintyvyys moninkertaistuu tulevina vuosina, mikä aiheuttaa terveydenhuollolle huomattavia lisäkuluja (3). Nykyisin ikärappeumasta aiheutuvien vuosikustannusten arvioidaan olevan maailmanlaajuisesti noin 350 miljardia dollaria (4). Silmänpohjan ikärappeuma on invalidisoiva sairaus, jota voidaan elämänlaadullisesti verrata muihin kroonisiin sairauksiin, kuten sydän- ja verisuonitauteihin sekä kroonisiin nivel- ja tulehdussairauksiin (5).

Silmänpohjan ikärappeuman oirekuvaan kuuluu lähi- ja kaukonäön heikkeneminen sekä muutoksia värinäössä ja kontrastiherkkydessä. Usein keskeiseen näkökenttään ilmaantuu

harmaa tai musta läiskä, jolloin kirjaimet eivät luettaessa yleensä erotu tai niistä puuttuu osia. Silmänpohjan ikärappeuma voidaan jakaa kahteen pääluokkaan: kuivaan ja kosteaan silmänpohjan ikärappeumaan. Kuiva muoto kattaa noin 80–85 % tapauksista (6). Kuivassa silmänpohjan ikärappeumassa nähdään RPE-solujen degeneraatiota, druseneiksi kutsuttuja RPE:n ja sen tyvikalvon eli Bruchin kalvon väliin muodostuvia rasva-proteiinikertymiä sekä autofluoresenssin lisääntymistä (KUVA 1). RPE-vaurio johtaa myöhemmin tappi- ja sauvasoluvaurioon ja näöntarkkuuden heikkenemiseen (7). Joidenkin potilaiden sairauden etenemistä on onnistuttu hidastamaan C- ja E-vitamiineja, ksantofylliiniä, tseksantsantiinia sekä sinkkiä sisältävillä ravintolisillä, mutta varsinaisia hoitokeinoja kuivaan tautimuotoon ei ole vielä olemassa (6,8,9). Kosteassa tautimuodossa suonikalvostosta kasvaa verkkokalvolle tai sen alle hauraita ja herkästi vuotavia verisuonia, jotka aiheuttavat verkkokalvolle turvotustilan (10). Endoteelikasvutekijä (VEGF) on yksi tärkeimmistä tekijöistä kostean silmänpohjan ikärappeuman synnyssä (11). Kuiva tautimuoto etenee yleensä hitaasti vuosien kuluessa, kun taas kostean tautimuodon oireet voimistuvat





**KUVA 1.** A) Silmänpohjan värivalokuva kuivasta ikärappeumasta. RPE-atrofiaa ja yhteen sulautuva drusen (nuoli). B) Autofluoresenssikuvassa yleistä lipofuskiinikertymää (vihreä nuoli) ja drusenien autofluoresenssia (keltainen nuoli). C) Valokerroskuvassa (OCT) nähdään Bruchin kalvo (punainen nuoli), degeneroitunut RPE (sininen nuoli) ja valoistinsolukerros (musta nuoli). RPE = verkkokalvon pigmenttiepiteeli

viikoissa, jopa päivissä (12). Hoitamattomana kostea silmänpohjan ikärappeuma johtaa pysyvään näkövammaisuuteen, mutta sen etenemistä voidaan useissa tapauksissa hidastaa silmän lasiaistilaan ruiskutettavilla VEGF:n estäjillä (13). Ruiskeiden väli on alkuvaiheessa 4–6 viikkoa ja sen jälkeen yksilöllinen (14).

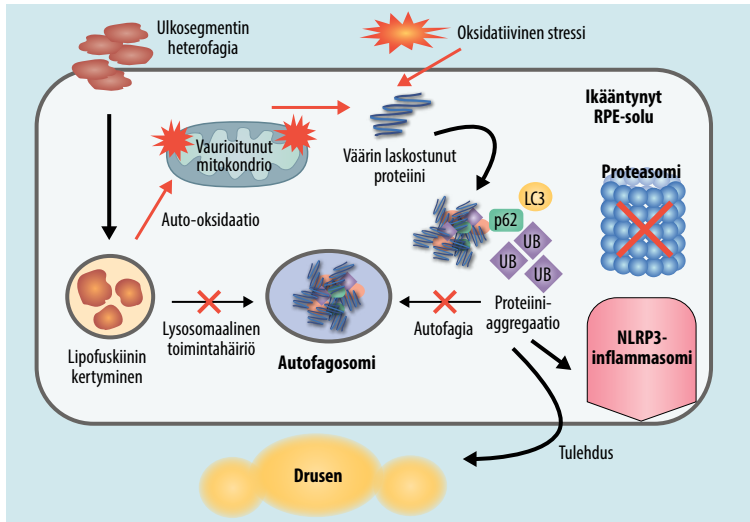
### Solubiologinen patogeneesi

Silmänpohjan ikärappeuma on monitekijäinen sairaus, jonka merkittävin riskitekijä on ikä. Muita sairastumisriskiä lisääviä tekijöitä ovat muun muassa tupakointi, runsas tyydyttyneiden rasvojen saanti ruokavaliosta, liikalihavuus sekä useat verisuonitaudit. Geneettisesti erityisesti komplementtijärjestelmään liittyvien geenien mutaatioilla on osoitettu olevan yhteys silmänpohjan ikärappeuman syntyyn (15). Esimerkiksi komplementin tekijä H:n polymorfismi Y402H aiheuttaa puhdistumisen toimintahäiriötä ja lisää tulehdusta (16).

Näköaistin kannalta oleellisen, valoistinsolujen eli tappi- ja sauvasolujen hallitseman neuroalisen verkkokalvon hyvinvoinnista huolehtii RPE-solukerros. RPE-solut sijaitsevat

verkkokalvon ja suonikalvon välissä ja rajoittuvat basaalisesti Bruchin kalvoon ja apikaalisesti valoistinsoluihin (KUVA 1 C). RPE huolehtii neuroalisen verkkokalvon hyvinvoinnista siirtämällä happea ja ravinteita suonikalvostosta sekä huolehtimalla valoistinsolujen ionitasapainosta. Lisäksi RPE-solut osallistuvat näkösyklin säätelyyn ottamalla A-vitamiinia suonikalvostosta ja huolehtimalla tappi- ja sauvasolujen aineenvaihduntatuotteiden puhdistuksesta fagosytoimalla niiden ulkosegmenttejä. Ulkosegmentin osat ohjautuvat RPE-soluissa heterofagiaksi kutsutussa prosessissa lysosomaaliseen hajotukseen (KUVA 2), jonka heikentyminen on yhdistetty silmänpohjan ikärappeuman patogeneesiin (6,17).

Verkkokalvon makulassa eli tarkan näkemisen alueella on pinta-alan suhteutettuna elimistön vilkkain verenkierto, mikä osaltaan lisää RPE-soluihin kohdistuvaa stressiä. Lisäksi niitä kuormittavat muun muassa jatkuva valoaltistus, voimakas aineenvaihdunta ja valoistinsolujen ulkosegmentin sisältämät tyydyttymättömät rasvahapot, jotka hapettuvat helposti haitalliseksi lopputuotteiksi. Ikääntymisen myötä suonikalvoston verenkierto heikkenee ja Bruchin



**KUVA 2. Silmänpohjan ikärappeuman solubiologinen patogeneesi.** RPE-solut altistuvat voimakkaalle oksidatiiviselle stressille, joka johtuu muun muassa ulkosegmenttien sisäänottamisesta soluihin sekä niiden lysosomaalisesta hajotuksesta (heterofagia) ja valokuormasta. Lipofuskiinin kertyminen lysosomeihin aiheuttaa mitokondriovaurioita ja lisää proteiinvaurioita. Lämpösokkiproteiinit pyrkivät korjaamaan vialliset proteiinit. Jos tämä ei onnistu, rakenne ohjautuu joko proteasomaaliseen tai autofagiseen hajotukseen. Merkittävässä roolissa molemmissa tapauksissa on p62-proteiini. Silmänpohjan ikärappeumassa sekä autofagia että proteasomaalinen proteolyyysi ovat häiriintyneet, mistä seuraa solunsisäinen proteiiniaggregaatio. RPE pyrkii eksosytoosin avulla vähentämään solunsisäistä proteiiniikertymää, mikä johtaa drusenien syntymiseen. Proteiiniaggregaatio johtaa NLRP3-inflammasomiaktivaatioon. RPE = verkkokalvon pigmenttiepiteeli

kalvo paksuuntuu, jolloin happi ja ravinteet eivät tavoita RPE-soluja riittävän tehokkaasti. Tämä lisää entisestään RPE-solujen proteiinvaurioita aiheuttavaa stressikuormaa (18).

Lämpösokkiproteiinit ovat kaitsijaproteiineja, jotka kykenevät palauttamaan väärin laskostuneiden proteiinien rakenteet oikeaan muotoon. Ne osallistuvat myös esimerkiksi proteiinien synteesiin huolehtimalla niiden laskostumisesta oikeaan muotoon (19). Lämpösokkiproteiinit jaetaan useisiin eri alaluokkiin kokonsa, toimintansa ja rakenteensa perusteella. Lämpösokkiproteiinipitoisuudet suurenevät stressitilanteissa, kuten kylmyyden, lämmön, toksiinien vaikutuksen, mekaanisen kulutuksen tai oksidatiivisen stressin seurauksena (20). Mikäli lämpösokkiproteiinit eivät onnistu viallisten proteiinien korjaamisessa, kohteet leimautuvat yhdellä tai useammalla ubikitiinipeptidillä ja ohjautuvat hajotettaviksi proteasomeiksi kutsuttuihin katalyyttisiin proteiini-komplekseihin (19). Proteasomeihin ohjautuvat yleensä lyhytikäiset ja liukoiset vialliset proteiinit (21). Silmänpohjan ikärapp-

peumanäytteissä on havaittu suurentuneita proteasomaalisten proteiinien ja lämpösokkiproteiinien pitoisuuksia (19). Suurentuneita ubikitiinipitoisuuksia pidetään yleisesti merkinä proteasomaalisen järjestelmän toimintahäiriöistä (KUVA 2) (22).

Suurempien proteiiniikertymien ja toimimattomien soluelinten poistamiseksi soluissa on autofagiaksi kutsuttu lysosomaalisten entsyymien toimintaan perustuva puhdistusjärjestelmä, joka aktivoituu myös proteasomaalisen hajotuksen epäonnistuessa (KUVA 2). Professori Yoshinori Ōsumi sai vuoden 2016 lääketieteen Nobelin palkinnon autofagiitutkimuksistaan (23). Autofagiolla tarkoitetaan kirjaimellisesti itsesyöntiä (kreikan autos = itse ja phagein = syödä), ja se jaetaan kolmeen eri tyyppiin: makroautofagiaan (jäljempänä pelkkä autofagia), mikroautofagiaan ja kaitsijaproteiinivälitteiseen autofagiaan. Mikroautofagia ei ole tyyppillistä eukaryooteille (24). Kahdessa jälkimmäisessä tyyppissä hajotettava materiaali ohjautuu suoraan lysosomeihin ilman autofagosomien muodostumista (25). Autofagia toimii soluissa pe-

### Ydinasiat

- ▶ Silmänpohjan ikärappeuma on yleisin näkövammaisuuden syy länsimaissa.
- ▶ Kostean ikärappeuman etenemistä voidaan hidastaa silmän sisään ruiskutettavilla endoteelikasvutekijän estäjillä.
- ▶ Keskeisessä osassa taudin patogeneesissa ovat oksidatiivinen stressi, proteiiniaggregaatio ja niiden seurauksena tulehdus.
- ▶ Tulevaisuudessa mahdollisia lääkeaineiden kohteita ovat autofagia ja tulehdussignaalointi.

rustasolla ja ylläpitää normaalia homeostaasia. Ravinnon ja energian puute, useat stressitekijät (muun muassa oksidatiivinen stressi), hormonit, polyfenoliset yhdisteet ja laaja kirjo lääkaineita aktivoivat tehokkaasti autofagiaa (26).

Autofagia voi olla hajotettavan kohteen mukaan joko selektiivistä tai ei-selektiivistä. Selektiivisessä autofagiassa hajotettava kohde leimautuu autofagireseptorilla, esimerkiksi SQSTM1/p62-proteiinilla (sequestosome-1). LC3-proteiini (microtubule-associated protein 1A/1B light chain 3) tunnistaa SQSTM1/p62:lla leimautuneen kohteen ja käynnistää kaksikerroksisen kalvon kietoutumisen hajotettavan kohteen ympärille (KUVA 2). Muodostuva autofagosomi ympäröi kohteen ja eristää sen täysin solulimasta. Tämän jälkeen autofagosomi yhtyy lysosomiin, jonka entsyymit päättävät hajotusprosessin pilkkomalla kohteen yksinkertaisiksi rakennusaineiksi, joita solu voi tarvittaessa käyttää uudelleen (27). Autofagosomin muodostumisesta ja liikkeitä ohjailee kymmeniä erilaisia proteiineja (22,28). Koko prosessia estävistä tekijöistä yksi merkittävimmistä on mTOR (sirolimuusin mekaaninen kohde) ja erityisesti sen proteiinikompleksi 1 (mTORC1), jonka toiminnan estäminen lisää autofagian määrää. Adenosiinimonofosfaattikinaasin (AMPK) aktivaatio on yksi tärkeimmistä solujen energia-aineenvaihdunnan säätelijöistä, joka myös aktivoi autofagiaa estämällä mTORC1:n toimintaa (29). Suomalaisilla silmänpohjan ikärappeumapotilailla tehty tutki-

mus on osoittanut, että adiponektiinireseptori 1:n geenivariantti liittyy ikärappeumaan. Adiponektiinin tiedetään vaikuttavan stimuloivasti AMPK:hon (30).

### Autofagia silmänpohjan ikärappeuman patogeneesissa

Ikääntymisen seurauksena monimuotoista proteiinin, rasvan ja hiilihydraatin kertymää eli lipofuskiinia alkaa kertyä lysosomeihin (18). Lipofuskiini estää lysosomaalisten entsyymien toimintaa, mikä heikentää merkittävästi proteiinikertymien ja toimimattomien soluelinten hajotusta sekä lisää happiradikaalien määrää (19). Myös hajottamatta jääneet vaurioituneet mitokondriot lisäävät RPE-solujen oksidatiivista stressiä (KUVA 2).

Lipofuskiinin lisäksi solun tyvipuolelle kertyy druseneksi kutsuttuja kertymiä. Sekä lipofuskiini että drusenit ovat autofluoresoivia, mikä mahdollistaa niiden kliinisen määrittämisen (KUVA 1). Niiden lisääntynyt määrä korreloi silmänpohjan ikärappeuman vaikeuteen. Useissa eri tutkimuksissa on osoitettu autofagisen järjestelmän toimintahäiriö silmänpohjan ikärappeuman yhteydessä. Ikääntymisen myötä RPE-solut altistuvat lisääntyvälle stressikuormitukselle, jolloin proteostaasia (proteiinihomeostaasi) ylläpitävien mekanismien toiminnan tulisi kiihtyä (22). Näin tapahtuu kompensatorisesti, mutta sairauden edetessä proteolyyysi heikkenee suhteessa stressikuormaan. Sekä terveiltä ikääntyneiltä otetuissa ihmisperäisissä että hiirinäytteissä onkin osoitettu lisääntynyttä autofagiaktiivisuutta ja vastaavasti silmänpohjan ikärappeumapotilaiden silmissä vähäisempää autofagosytoosia (31).

Omissa tutkimuksissamme havaitsimme ikärappeumapotilaiden näytteissä suurentuneita SQSTM1/p62-pitoisuuksia (32). SQSTM1/p62:n tulisi hajota autofagosytoosissa yhdessä hajotettavan rakenteen kanssa. Tämän vuoksi sitä pidetään autofagireseptorina, jonka määrän lisääntyminen kertoo autofagian heikentymisestä (33). Autofagian heikentyminen ja siitä johtuva proteiiniaggregaatio ja lisääntynyt oksidatiivinen stressi johtavat tulehdustilaan silmänpohjan ikärappeumassa.

## Autofagian heikentyminen RPE-soluissa käynnistää tulehdusreaktion

Lysosomeihin kertyvä lipofuskiini lisää reaktiivisten happiyhdisteiden tuottoa soluissa (KUVA 2). Pienet määrät reaktiivisia happiyhdisteitä ovat tärkeitä solun normaalille toiminnalle, mutta suurina määrinä ne vahingoittavat proteiineja, rasvoja ja nukleiinihappoja. Reaktiivisia happiyhdisteitä syntyy muun muassa mitokondrioiden energiansiirtoketjujen toiminnan sivutuotteena. Vanhat ja vialliset mitokondriot tuottavat suuria määriä happiradikaaleja, mikä on vaaraksi solulle, jos mitokondrioita hajottava autofagosytoosi ei toimi. Lisääntynyt oksidatiivinen stressi RPE-soluissa aiheuttaa tulehdusreaktion (34).

Soluilla on hahmontunnistusreseptoreiksi kutsuttuja sensoreita, jotka reagoivat solua uhkaaviin vaaratekijöihin aktivoimalla solunsisäisten signalointireittien välityksellä geenien luennan ja tarkoitukseen soveltuvien proteiinien tuoton. Tutkimuksemme oli ensimmäinen, jossa osoitettiin, että RPE-solu tunnistaa oksidatiivisen stressin NLRP3-reseptorilla (NACHT, LRR, and PYRIN domains-containing protein 3) (34). NLRP3:n aktivoituminen käynnistää inflammasomiksi kutsutun proteiini-kompleksin muodostumisen, minkä seurauksena kaspasi 1 -entsyymi pilkkoo tulehdusta edistävät IL-1 $\beta$ - ja IL-18-sytokiinit aktiiviseen ja eritettävään muotoon. Olemme hiljattain osoittaneet myös, että proteasomien ja autofagian toiminnan heikkeneminen ja siitä johtuva jättemateriaalin kertyminen aktivoivat NLRP3-välitteisen inflammasomiaktivaation ihmisen RPE-soluissa (35). Lisäksi puhtaanapitojärjestelmien toimimattomuus lisäsi solunsisäistä oksidatiivista stressiä ja vapautettu IL-1 $\beta$  aktivoi

tulehdusta edelleen käynnistämällä valkosoluja houkuttelevaa kemokiinituotantoa (35).

Lipofuskiini- ja drusenmateriaali on myös yhdistetty vahvasti NLRP3-aktivaatioon silmänpohjan ikärappeumamalleissa (36–40). Suora lysosomien toiminnan tuhoaminenkin riittää aktivoimaan inflammasomisignaloinnin ihmisen RPE-soluissa (41). Inflammasomiaktivaatio on liitetty sekä kuivan silmänpohjan ikärappeuman soluatrofiaan että kostean tautimuodon yhteydessä lisääntyneeseen VEGF:n tuottoon (37,42,43).

## Lopuksi

Silmänpohjan ikärappeuma on monitekijäinen sairaus, jossa keskeisessä osassa ovat lisääntynyt oksidatiivinen stressi, proteiiniaggregaatio ja tulehdus. Nämä johtavat RPE-solujen proteostaasin toimintahäiriöön, RPE-solujen degeneraatioon, tappi- ja sauvasolujen vaurioitumiseen ja näön heikkenemiseen. Kun patogeneettinen ymmärrys lisääntyy, voidaan tulevaisuudessa mahdollisesti ehkäistä ja hoitaa ikärappeumaa uusin lähestymistavoin, joissa autofagia ja tulehdussignalointi ovat lääkehoidon kohteena. ■

**NIKO KIVINEN, LL (väit.), silmätauteihin erikoistuva lääkäri, tohtorikoulutettava**

Keski-Suomen keskussairaala, silmätaudit  
Itä-Suomen yliopisto, silmätaudit

**ALI KOSKELA, FM, tutkija**

Itä-Suomen yliopisto, silmätaudit

**ANU KAUPPINEN, apulaisprofessori, akatemiutkija**

Itä-Suomen yliopisto, farmasian laitos

**KAI KAARNIRANTA, professori, ylilääkäri**

Itä-Suomen yliopisto ja Kuopion yliopistollinen sairaala, silmätaudit

### SIDONNAISUUDET

Niko Kivinen, Kai Kaarniranta ja Ali Koskela: Ei sidonnaisuuksia  
Anu Kauppinen: Apuraha (Emil Aaltosen Säätiö, Suomen Akatemia), työsuhde (UEF, Suomen Akatemia)

### SUMMARY

#### Pathogenesis of age-related macular degeneration – dialogue between autophagy and inflammasomes

Age-related macular degeneration is a condition affecting central vision, and is the leading cause of blindness and visual impairment in the western countries. For a long time, inflammation has been associated with the pathogenesis of the condition, and according to current knowledge, inflammation in the retinal pigment epithelial cells (RPE) results from an impairment of intracellular cleansing systems. In combination with the degeneration of RPE cells, this eventually leads to the destruction of light-sensing cells. By influencing the accumulation or elimination of waste material or the inflammatory reaction following its accumulation we may in the future possibly slow the progression of the disease or, in the best case, even cure it.

**KIRJALLISUUTTA**

1. Pascolini D, Mariotti SP, Pokharel GP, ym. 2002 global update of available data on visual impairment: a compilation of population based prevalence studies. *Ophthalmic Epidemiol* 2004;11:67–115.
2. Ojamo M. Näkövamma-diagnoosi. Julkaisussa: Näkövammarekisterin vuosikirja 2014. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, Näkövammaisten keskusliitto ry 2015, s. 24–31.
3. Rein DB, Wittenborn JS, Zhang X, ym. Forecasting age-related macular degeneration through the year 2050: the potential impact of new treatments. *Arch Ophthalmol* 2009;127:533–40.
4. Klein R, Cruickshanks KJ, Nash SD, ym. The prevalence of age-related macular degeneration and associated risk factors. *Arch Ophthalmol* 2010;128:750–8.
5. Williams RA, Brody BL, Thomas RG, ym. The psychosocial impact of macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:514–20.
6. Kaarniranta K, Seitsonen S, Paimela T, Immonen I. Silmänpohjan ikärappeuman patogeneesi. *Duodecim* 2009;125:145–53.
7. Cheung LK, Eaton A. Age-related macular degeneration. *Pharmacotherapy* 2013;33:838–55.
8. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2005–15.
9. Koskela A, Reinisalo M, Petrovski G, ym. Nutraceutical with resveratrol and omega-3 fatty acids induces autophagy in ARPE-19 cells. *Nutrients* 2016;8.
10. Mannermaa E, Urtti A, Kaarniranta K. Silmänpohjan nesteisen ikärappeuman uudet lääkkeet. *Duodecim* 2007;123:2229–37.
11. Al Gwairi O, Thach L, Zheng W, ym. Cellular and molecular pathology of age-related macular degeneration: potential role for proteoglycans. *J Ophthalmol* 2016;2016:2913612.
12. Kaarniranta K, Sihvola R, Salminen A, ym. Silmänpohjan ikärappeuma – vaikea ongelma sekä potilaalle että silmälääkärille. *Duodecim* 2003;119:935–42.
13. Klettner A. VEGF-A and its inhibitors in age-related macular degeneration – pharmacokinetic differences and their retinal and systemic implications. *J Biochem Pharmacol Res* 2014;2:8–20.
14. Kosteja silmänpohjan ikärappeuman (AMD). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Silmälääkäriyhdistyksen ja sairaanhoidopiirien silmätautien klinikoiden asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2016 [päivitetty 11.5.2016]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
15. Cascella R, Ragazzo M, Strafella C, ym. Age-related macular degeneration: insights into inflammatory genes. *J Ophthalmol* 2014;2014:582842.
16. Laine M, Jarva H, Seitsonen S, ym. Y402H polymorphism of complement factor H affects binding affinity to C-reactive protein. *J Immunol* 2007;178:3831–6.
17. Kaarniranta K, Sinha D, Blasiak J, ym. Autophagy and heterophagy dysregulation leads to retinal pigment epithelium dysfunction and development of age-related macular degeneration. *Autophagy* 2013;9:973–84.
18. Blasiak J, Petrovski G, Veréb Z, ym. Oxidative stress, hypoxia, and autophagy in the neovascular processes of age-related macular degeneration. *Biomed Res Int* 2014;2014:768026.
19. Kaarniranta K, Salminen A, Eskelinen EL, Kopitz J. Heat shock proteins as gatekeepers of proteolytic pathways – implications for age-related macular degeneration (AMD). *Ageing Res Rev* 2009;8:128–39.
20. Subrizi A, Toropainen E, Ramsay E, ym. Oxidative stress protection by exogenous delivery of rhHsp70 chaperone to the retinal pigment epithelium (RPE), a possible therapeutic strategy against RPE degeneration. *Pharm Res* 2015;32:211–21.
21. Ciechanover A. Intracellular protein degradation: from a vague idea thru the lysosome and the ubiquitin-proteasome system and onto human diseases and drug targeting. *Biochim Biophys Acta* 2012;1824:3–13.
22. Ferrington DA, Sinha D, Kaarniranta K. Defects in retinal pigment epithelial cell proteolysis and the pathology associated with age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2016;51:69–89.
23. Tsukada M, Ohsumi Y. Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Lett* 1993;333:169–74.
24. Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, Klionsky DJ. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature* 2008;451:1069–75.
25. Kaushik S, Cuervo AM. Chaperone-mediated autophagy: a unique way to enter the lysosome world. *Trends Cell Biol* 2012;22:407–17.
26. Kaarniranta K, Tokarz P, Koskela A, ym. Autophagy regulates death of retinal pigment epithelium cells in age-related macular degeneration. *Cell Biol Toxicol*, julkaistu verkossa 29.11.2016. DOI 10.1007/s10565-016-9371-8.
27. Kaarniranta K, Kauppinen A, Blasiak J, Salminen A. Autophagy regulating kinases as potential therapeutic targets for age-related macular degeneration. *Future Med Chem* 2012;4:2153–61.
28. Sinha D, Valapala M, Shang P. Lysosomes: regulators of autophagy in the retinal pigment epithelium. *Exp Eye Res* 2016;854:17–22.
29. Hyttinen JMT, Petrovski G, Salminen A, Kaarniranta K. 5'-Adenosine monophosphate-activated protein kinase – mammalian target of rapamycin axis as therapeutic target for age-related macular degeneration. *Rejuvenation Res* 2011;14:651–60.
30. Kaarniranta K, Paananen J, Nevalainen Y, ym. Adiponectin receptor 1 gene (ADIPOR1) variant is associated with advanced age-related macular degeneration in Finnish population. *Neurosci Lett* 2012;513:233–7.
31. Mitter SK, Song C, Qi X, ym. Dysregulated autophagy in the RPE is associated with increased susceptibility to oxidative stress and AMD. *Autophagy* 2014;10:1989–2005.
32. Viiri J, Amadio M, Marchesi N, ym. Autophagy activation clears ELAVL1/HuR-mediated accumulation of SQSTM1/p62 during proteasomal inhibition in human retinal pigment epithelial cells. *PLoS One* 2013;8:e69563.
33. Kivinen N, Hyttinen JMT, Viiri J, ym. Hsp70 binds reversibly to proteasome inhibitor-induced protein aggregates and evades autophagic clearance in ARPE-19 cells. *J Biochem Pharmacol Res* 2014;2:1–7.
34. Kauppinen A, Niskanen H, Suuronen T, ym. Oxidative stress activates NLRP3 inflammasomes in ARPE-19 cells – implications for age-related macular degeneration (AMD). *Immunol Lett* 2012; 147:29–33.
35. Piippo N, Korkmaz A, Hytti M, ym. Decline in cellular clearance systems induces inflammasome signaling in human ARPE-19 cells. *Biochim Biophys Acta* 2014;1843:3038–46.
36. Anderson OA, Finkelstein A, Shima DT. A2E induces IL-1 $\beta$  production in retinal pigment epithelial cells via the NLRP3 inflammasome. *PLoS One* 2013;8:e67263.
37. Doyle SL, Cambell M, Ozaki E, ym. NLRP3 has a protective role in age-related macular degeneration through the induction of IL-18 by drusen components. *Nat Med* 2012;18:791–8.
38. Liu RT, Gao J, Cao S, ym. Inflammatory mediators induced by amyloid-beta in the retina and RPE in vivo: implications for inflammasome activation in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:2225–37.
39. Zhao T, Gao J, Van J, ym. Age-related increases in amyloid beta and membrane attack complex: evidence of inflammasome activation in the rodent eye. *J Neuroinflammation* 2015;12:121.
40. Brandstetter C, Mohr LK, Latz E, ym. Light induces NLRP3 inflammasome activation in retinal pigment epithelial cells via lipofuscin-mediated photooxidative damage. *J Mol Med (Berl)* 2015;93:905–16.
41. Tseng WA, Thein T, Kinnunen K, ym. NLRP3 inflammasome activation in retinal pigment epithelial cells by lysosomal destabilization: implications for age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:110–20.
42. Tarallo V, Hirano Y, Gelfand BD, ym. DICER1 loss and Alu RNA induce age-related macular degeneration via the NLRP3 inflammasome and MyD88. *Cell* 2012;149:847–59.
43. Marneros AG. NLRP3 inflammasome blockade inhibits VEGF-A-induced age-related macular degeneration. *Cell Rep* 2013;4:945–58.