

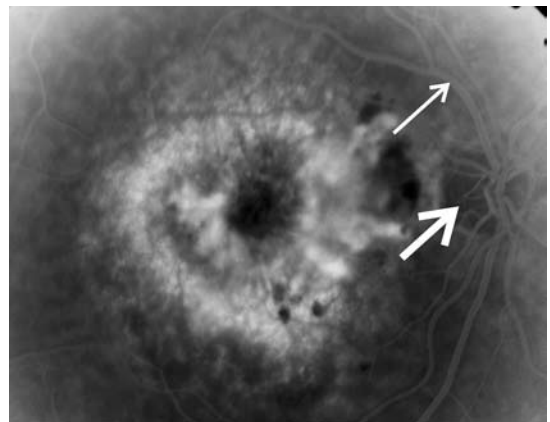
Uusia hoitomenetelmiä silmänpohjan nesteiseen ikärappeumaan

*Ensimmäinen
sairaus jota
voidaan hoitaa
geenihäirinnällä?*

Kliinisen silmälääketieteen suurimpia hoitongelmia on silmänpohjan rappeuma, joka on erityisesti vanhojen ihmisten sairaus. Lievittävääkään hoitoa ei ole tähän mennessä ollut tarjolla. Koska väestö vanhenee ja elinajanodote kasvaa länsimaissa kovaa vauhtia, silmänpohjan ikärappeumaa sairastavien määrä on tulevaisuudessa yhä suurempi. Joka kolmannella 70 vuotta täyttäneellä on merkkejä alkavasta silmänpohjan ikärappeumasta, ja osalla heistä sairaus etenee niin pitkälle, että näöntarkkuus heikkenee merkittävästi (Mukesh ym. 2004). Euroopan unionin väestötiedoista (Eurostat) ja sairastavuusluvuista (Friedman ym. 2004) voidaan laskea, että EU:ssa on nykyisin noin viisi miljoonaa 80 vuotta täyttänyttä, joilla on silmänpohjan ikärappeuman esiasteita, ja vuonna 2025 tällaisia potilaita on noin 8,8 miljoonaa.

Silmänpohjan rappeumasta noin 90 % on ns. kuivaa tyyppiä, jossa verkkokalvon keskeisen alueen solut tuhoutuvat hitaasti vuosien kuluessa. Tähän muotoon ei edelleenkään ole näköpiirissä hoitoratkaisuja. Sen sijaan taudin nesteisen muodon hoitoon on tullut uusia, lupaavia hoitovaihtoehtoja. Tässä tautimuodossa näkö voi heiketä muutamassa kuukaudessa. Ongelmat aiheutuvat verkkokalvon alla tapahtuvasta suonikasvusta (kuva). Nämä hennot uudissuonet rikkoutuvat ja vuotavat helposti, jolloin seurauksena on arpikudoksen kehittyminen keskeiselle verkkokalvolle. Arpikudos tuhoaa pysyvästi näkösolut, ja sairauden tässä vaiheessa potilas näkee tutkimuksessa vain kädenliikkeet.

Uusimmat, jo käyttöön otetut menetelmät, joilla silmänpohjan nesteistä ikärappeumaa voidaan tehokkaasti hoitaa, perustuvat endoteelikasvutekijän (VEGF) toiminnan estoon silmänsisäisillä ruiskutuksilla (Brown ym. 2006, Rosenfeld ym. 2006, Stone 2006). VEGF on verisuonten seinämän soluissa paikallisesti syntyvä valkuaisaine, jolla on kaikkialla elimistössä keskeinen rooli suonen kasvun säätelyssä. Uusilla lääkkeillä, jotka ovat molekyylibiologisin keinoin tuotettuja ja muokattuja VEGF:n vasta-aineita, voidaan estää VEGF:n vaikutukset ja näin hidastaa tai pysäyttää nesteisen rappeuman eteneminen. Osalla potilaista näöntarkkuus jopa paranee hoidon aikana. Kun VEGF:n vasta-



KUVA. Silmänpohjan nesteinen ikärappeuma varjoainekuvauksen (FAG) loppuvaiheessa. Keskellä silmänpohjaa oleva vaalea kehä kuvaa vuotavia uudissuonia. Paksumpi nuoli osoittaa näköhermon päätä, ohuempi verisuonta. (Kuva: LuK Kari Nummelin, TYKS:n silmätautien klinikka).

netta ruiskutettiin Gragoudasin ym. (2004) tutkimuksessa nesteistä ikärappeumaa sairastavien silmän sisään kuuden viikon välein, näöntarkkuus heikkeni merkitsevästi vähemmän kuin verrokkipotilailla. Nämä menetelmät ovat viemässä kliinistä silmätautioppia uuteen aikakauteen.

Vielä kokeellisella tasolla on ns. geeninhäirintä, jolla voidaan vaikuttaa VEGF:n tuotantoon (Caplen 2004, Stevenson 2004). Pitkään luultiin, että valkuaisynteesin kaikki yksityiskohdat tunnetaan jo tarkasti, mutta äskettäin löytyi uusi mekanismi, joka osallistuu valkuaisainesynteesiin. Jokaisessa solussa, sekä eläin- että kasvukunnassa, on kaksisäikeisiä RNA-molekyylejä (double stranded RNAs, dsRNAs), jotka säätelevät lähetti-RNA:n toimintaa. Solussa »dicer»-niminen entsyymi pilkkoo kaksisäikeisen RNA-molekyylin lyhyempiin pätkiin (small interfering RNAs, siRNAs), jotka sitten avautuvat kahdeksi RNA-säikeeksi. Nämä siRNA-molekyylit muodostavat vuorostaan kompleksin, joka sitoutuu valkuaisista koodaavaan lähettiin. Lähetti-RNA hajoaa ja valkuaisen tuotanto estyy. Ruiskuttamalla silmään VEGF:n siRNA:ta voitaneen tulevaisuudessa estää VEGF:n biologiset vaikutukset (Arjamaa 2006). Geeninhäirintään löytäjille myönnettiin tämän vuoden lääketieteen ja fysiologian Nobelin palkinto (Asikainen ym. 2006).

Geeninhäirintää voidaan käyttää hyvin erilaisten sairauksien hoitoon. Syöväntutkijat,

jotka yrittävät näännyttää pahanlaatuisia kasvaimia estämällä niitä ruokkivien verisuonten kasvun, ovat kiinnostuneet silmätautien hoidon edistysaskeleista. On helpompaa todeta hoitovaste silmässä kuin syvällä kehossa olevassa kasvaimessa. Lisäksi silmän tilavuus on pieni ja se muodostaa selkeän umpinaisen tilan, jonka rakenne tunnetaan erittäin hyvin. Verkkokalvon verisuonitusta voidaan helposti havainnoida oftalmoskoopilla tai fluoreseiiniangiografialla. Virusvektorin määrä, joka tarvitaan siRNA:n siirtoon silmään, on pieni, ja systeemisten haittavaikutusten riski on vähäinen, vaikka siRNA:n ruiskutus jouduttaisiin toistamaan.

On mahdollista, että silmänpohjan nesteinen ikärappeuma on ensimmäinen sairaus, jota voidaan menestyksellisesti hoitaa geeninhäirinnällä. Myös proliferatiivisesta diabeettisesta retinopatiasta, sarveiskalvon tulehduksellisesta uudissuonituksesta tai uudissuonituksen aiheuttamasta glaukoomasta kärsivät potilaat hyötynevät tästä menetelmästä (Campochiaro 2006).

Tulevaisuudessa tiedämme paremmin, saavutetaanko paras hoitotulos yksittäisellä menetelmällä vai yhdistelmähoidolla. Joillekin potilaille saattaa riittää muutama silmänsisäinen ruiskutus, kun taas osa tarvitsee säännöllisin välein toistettavia injektioita. Mutta tärkeintä on se, että silmänpohjan nesteiseen rappeumaan sairastaville on tarjolla vaikuttavia hoitomuotoja.

Kirjallisuutta

- Arjamaa O. Gene silencing in wet age-related macular degeneration. *Lancet* 2006;368:630–1.
- Asikainen S, Lakso M, Wong G. Sukkulamoto luikerteli jälleen Nobelin lääketieteen palkinnolle. *Duodecim* 2006;122:2563–5.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, ym. for the ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432–44.
- Campochiaro PA. Potential applications for RNAi to probe pathogenesis and develop new treatments for ocular disorders. *Gene Ther* 2006;13:559–62.
- Caplen NJ. Gene therapy progress and prospects. Downregulating gene expression: the impact of RNA interference. *Gene Ther* 2004;11:1241–8.
- Eurostat, New Cronos. Population and social conditions. <http://epp.eurostat.cec.eu.int/>.
- Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, ym. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564–72.
- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, ym. for the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805–16.
- Mukesh BN, Dimitrov PN, Leikin S, ym. Five-year incidence of age-related maculopathy: the Visual Impairment Project. *Ophthalmology* 2004;111:1176–82.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, ym. for the MARINA Study Group. Ranizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419–31.
- Stevenson M. Therapeutic potential of RNA interference. *N Engl J Med* 2004;351:1772–7.
- Stone EM. A very effective treatment for neovascular macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1493–5.

OLLI ARJAMAA, LT, FT, dosentti, silmä lääkäri
olli.arjamaa@utu.fi
Turun yliopisto, biologian laitos
20014 Turun yliopisto