

Silmänpohjan ikärappeumaan liittyvän geenivariaation vaikutukset

Y402H polymorphism of complement factor H affects binding affinity to C-reactive proteins

Matti Laine¹, Hanna Jarva^{1,2}, Sanna Seitsonen³, Karita Haapasalo¹, Markus J. Lehtinen¹, Nina Lindeman¹, Don H. Anderson⁴, Patrick T. Johnson⁴, Irma Järvelä^{5,6}, T. Sakari Jokiranta^{1,2}, Gregory S. Hageman⁷, Ilkka Immonen³, Seppo Meri^{1,2}

J Immunol 2007;178:3831–6

Näköpigmentin ja solujätteen heikentynyt poisto sekä siihen liittyvä tulehdus saattavat johtaa silmänpohjan ikärappeumaan. Silmänpohjan ikärappeuma eli makuladegeneraatio on yleisin näkövammaisuutta aiheuttava sairaus länsimaissa. Taudin syy pysyi tuntemattomana, kunnes hiljattain löydettiin merkittävä yhteys silmänpohjan ikärappeuman ja complementin oikoaktivaatiotien tärkeimmän liukoisen säätelijän tekijä H:n erään geenivariantin välillä. Tekijä H:n tehtävänä on suojella normaaleja solupintoja ja tyvikalvoja complementin aktivaatiolta. Kudostuhon yhteydessä tekijä H rajaa yhdessä C-reaktiivisen proteiinin kanssa vaurioituneita alueita syöjäsolujen syötäväksi.

Tässä tutkimuksessa oli tarkoituksena selvittää silmänpohjan ikärappeuman patogeneesiä kartoittamalla geenivariaation vaikutusta tekijä H:n toimintaan ikärappeumaa sairastavilla ja kaihihileikkauksessa olleilla verrokeilla.

¹Helsingin yliopisto, Haartman-instituutti, bakteriologian ja immunologian osasto, ²HUSLAB, ³HYKS:n silmätautien klinikka, ⁴Center for the Study of Macular Degeneration, Neuroscience Research Institute, University of California, Santa Barbara, USA, ⁵Helsingin yliopisto, lääketieteellisen genetiikan osasto, ⁶HYKS:n molekyyli-genetiikan laboratorio, ⁷Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of Iowa Center for Macular Degeneration, Iowa city, USA

Tulokset osoittivat, että poikkeavaa geenivarianttia kantaneilla henkilöillä muuntuneen tekijä H:n (402H) sitoutuminen C-reaktiiviseen proteiiniin oli selvästi heikentynyt verrattuna henkilöihin, joilla oli tekijä H:n variantti 402Y.

Koska tekijä H:n ja C-reaktiivisen proteiinin yhteisvaikutus edistää kudonvaurioalueen puhdistusta ja hillitsee siihen liittyvää tulehdusta, saattaa tekijä H:n heikentynyt sitoutuminen C-reaktiiviseen proteiiniin vaikeuttaa näköpigmentin jäänteiden ja solujätteen poistoa silmänpohjasta ja johtaa lisääntyneeseen paikalliseen tulehdukseen. Tyvikalvorakenne silmänpohjan tarkan näkemisen alueella on erityisen ohut ja tämän vuoksi poikkeuksellisen herkkä tekijä H:n vajaatoiminnalle, sillä tyvikalvojen suoja komplementtia vastaan on pelkästään tekijä H:n varassa.

Tekijä H:n molemmissa vastingeneissä riskialleelia kantavilla on todettu suomalaisväestössä peräti 9,8-kertainen sairastumisriski kahta normaali-alleelia kantaviin verrattuna. Ainoastaan noin 12 %:lla silmänpohjan ikärappeumaa sairastavista suomalaisista ei ole kyseistä riskialleelia. Aiemmin makuladegeneraation riskitekijöiksi on todettu muun muassa tupakointi ja ikä.

Tutkimuksen tuloksilla on käytännön merkitystä, sillä riskiryhmään kuuluvat henkilöt voidaan nyt löytää geenitestillä ja lisätieto silmänpohjan ikärappeuman syistä ja kulusta saattaa mahdollistaa tulevaisuudessa taudin syyhyn perustuvien lääketoimenpiteiden kehittämisen.