

Sirpa Loukovaara, Erika Gucciardo, Ani Korhonen, Tiina Öhman ja Anu Kauppinen

Askeleita kohti verkkokalvon irtauman jälkeisen arven lääkkeellistä estoa

Verkkokalvon irtauma on näköä uhkaava sairaus, jossa solu- ja molekyyli-tason muutokset aiheuttavat akuutin tulehdusreaktion ja irtaantuneen verkkokalvon hapenpuutteen. Verkkokalvon irtauman hoidon kehitys perustuu edistyneen silmäkirurgian lisäksi lasiais- ja verkkokalvosairauksien solu- ja molekyyli-tason perusmekanismien ymmärtämiseen. Pitkittyneessä verkkokalvon irtaumassa syntyneen kollageenin ja muiden sidekudoskomponenttien hajotus häiriintyy ja kehittyy pysyvä kudosa-vaurio, proliferatiivinen vitreoretinopatia. Proteomiikkatutkimusten lisäksi transkriptomiikka, epigenomiikka ja metabolomiikka ovat lisänneet ymmärrystä verkkokalvon irtaumaan liittyvistä arpimuodostusmekanismeista. Tuoreet tutkimukset ovat osoittaneet, että kolesterolipitoisuutta pienentävät statiinit saattavat hillitä akuutin vaiheen tulehdusreaktioita, vähentää lasiaisen tulehduksellista sytokiini-tuotantoa ja parantaa verkkokalvon irtauman leikkausennustetta.

TIETOLAATIKKO. Kirjoituksessa esiintyviä lyhenteitä.

CLU = klusteriini

ELISA = entsyymivälitteinen immunosorbenttimääritys

GLUL = glutamaattiammoniakkiligaasi

GNGT1 = G-proteiinin alayksikkö gammatransdusiini 1

LYVE1 = imusuonen endoteelisoluille spesifinen hyaluro-nireseptori 1, mahdollistaa imusuonen tunnistamisen

MAPK = mitogeenien aktivoima proteiinikinaasi

MYH9 = myosiiniraskasketju 9

MYL = myosiinikevytketju

OCT = optinen koherenssitomografia eli verkkokalvon valokerroskuvaus, antaa tarkkaa tietoa makulan tilasta, turvotuksen määrästä ja tyypistä

OTX2 = otx-homeolaatikko 2 (orthodenticle homeobox 2)

RLBP1 = retinaalia sitova proteiini 1

SNCG = gamma-synukleiini

TGF = transformoiva kasvutekijä

TIMP = metalloproteiinaasin estäjä

TMEM119 = transmembraaniproteiini 119

TRPM1 = TRPM-kationikanava 1 (transient receptor potential cation channel subfamily M member 1)

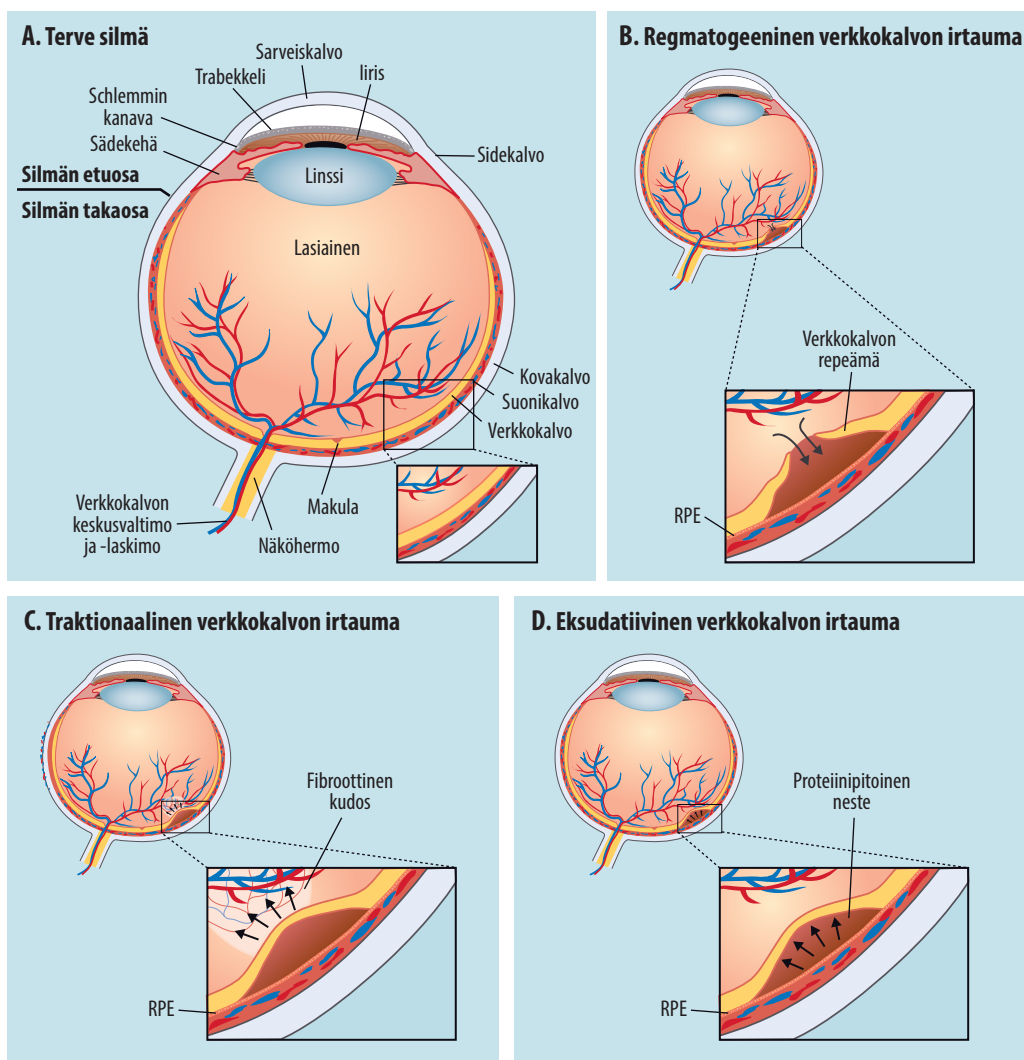
VEGF-A = endoteelikasvutekijä A, sitoutuu VEGFR-1 ja -2-reseptoreihin

WNT = wingless/integrated

hmisen silmä on keskushermoston osa ja toiminnallisesti kuin kamera. Verkkokalvo eli retina on aivojen jatke silmän takaosassa. Anatomisesti se on monimutkainen hermokudos, joka muodostuu yli 60 eri solutyypistä. Tämän herkän hermokudoksen vaurioituminen verkkokalvon irtauman takia on äkillinen näköä uhkaava tila, jonka ilmaantuvuus on 1:10 000 mutta joka lisääntyy muun muassa kaihikirurgian yleistymisen takia (1). Irtaumalle voivat altistaa myös muut silmään kohdistuneet leikkaukset, vammat ja tulehdukset sekä silmän vakava likitaittoisuus.

Verkkokalvon irtauman aiheuttamat rakenteelliset muutokset

Verkkokalvon irtaumaa edeltää tyypillisesti ikääntymiseen liittyvä lasiaisen irtauma ja sen seurauksena kehittynyt verkkokalvoreikä (regmatogeeninen irtauma). Se voi kehittyä myös tapaturman, muun silmäsairauden kuten diabeettisen proliferatiivisen retinopatian (PDR), keskosen retinopatian (ROP) tai verisuonitukoksiin liittyvän arpiprosessin tai silmäleikkauksen jälkeen (2). Verkkokalvon irtaumia



KUVA 1. A. Terveen silmän verkkokalvo on kiinni verkkokalvon pigmenttiepiteelikerroksessa (RPE), josta neuroretina irtautuu verkkokalvon irtaumassa. B. Regmatogeenisessä irtaumassa verkkokalvon alle pääsee verkkokalvoon syntyneen repeämän tai reiän kautta lasiaisnestettä, joka irrottaa neurosensorista verkkokalvoa pigmenttiepiteelistä. Irtaumaa edeltää tyypillisesti lasiaisen irtauma ja sen komplikaationa syntynyt verkkokalvovoreikä. C. Traktion aiheuttamassa vetojännitysirtaumassa lasiaiseen muodostunut fibroottinen kudος vetää supistuaan neurosensorista verkkokalvoa irti pigmenttiepiteelisolukerroksesta. D. Eksudaatiivisessa irtaumassa verkkokalvon ja pigmenttiepiteelisolukerroksen väliin kerääntyy nestettä ilman verkkokalvon repeämää esimerkiksi tulehduksen, tapaturman tai syövän takia (38).

on pääasiassa kolmea eri tyyppiä: regmatogeeninen, traktionaalinen vetojännitysirtauma ja harvinaisempi eksudaatiivinen irtauma (**KUVA 1** ja **TAULUKKO 1**). Lisäksi irtauma voi myös olla regmatogeenisen ja traktionaalisen irtauman yhdistelmä.

Verkkokalvon irtaumassa neuroretina irtautuu silmän verkkokalvon pigmenttiepiteelikerroksesta (RPE), jolloin näköaistinsolut eli

fotoreseptorit hajoavat osittain ja jäävät ilman happea ja ravintoa, ja niiden aineenvaihdunta häiriintyy (2). Irtaantuneen verkkokalvon alueella alkaa näköaistinsolujen ohjelmoitunut solukuolema (apoptoosi) ja degeneraatio jo muutaman tunnin kuluessa (2). Nämä muutokset kulmineituvat tyypillisesti 2–3 vuorokauden kuluttua verkkokalvon irtauman synnystä, jolloin ne alkavat olla korjaantumattomia

TAULUKKO 1. Verkkokalvon irtaumatyypit ja riskitekijöitä (2,38). Verkkokalvon irtauma voi olla myös regmatogeenisen ja vetojännitysirtauman yhdistelmä.

	Regmatogeeninen	Vetojännitys- eli traktioperäinen	Eksudatiivinen
Patogeneesi	Nesteytynyt lasiainen kulkee verkkokalvovoreiän kautta verkkokalvon alle	Proliferatiiviset arpijuosteet supistuvat ja vetävät verkkokalvoa	Nestettä vuotaa verkkokalvonalaiseen tilaan
Riskitekijöitä	lääkyys Myopia Silmävammat Aikaisempi silmäleikkaus Toisen silmän verkkokalvon irtauma Altistavat verkkokalvomuutokset (mm. lattice-degeneraatio, meridiaanaaliset poimut, verkkokalvotupsut eli tuftit, retinoskiisi) Sticklerin oireyhtymä Marfanin oireyhtymä Pseudofakia tai afakia Sairastettu virusretiiniitti	Vitreoretinopatiat (PVR, PDR, ROP, FEVR, Sticklerin oireyhtymä, Coatsin tauti, sirppisolutretinopatia, Norrien tauti) Verkkokalvon keskilaskimon tukos Uveiitit (toksokariaasi, inflammatio partis planae eli silmän sädekehän litteän osan tulehdus) Kasvaimet Penetroivat silmävammat	Aikaisempi kylmä- tai laserhoito Tulehdukset (uveiitit, skleriitit) Yleissairaudet (pahanlaatuinen kohonnut verenpaine, pre-eklampsia) Kasvaimet (etäpesäke, suonikalvohemangiooma ja -melanooma, retinoblastooma) Verisuoniperäiset (Coatsin tauti, verkkokalvovaltimon laajentuma) Makularappeumat

FEVR = familiaalinen eksudatiivinen vitreoretinopatia, PDR = proliferatiivinen diabeettinen retinopatia, PVR = proliferatiivinen vitreoretinopatia, ROP = keskosien retinopatia

ja johtavat pysyvään näkövaurioon etenkin, jos verkkokalvon irtauma on edennyt silmän takaosaan ja irrottanut makulan eli keskeisen tarkan näön alueen (fovea centralis) (**KUVA 2**).

Mikäli pieni verkkokalvovoreikä sijaitsee anteriorisesti lähellä ora serrataa, voi verkkokalvon irtaumaprosessi rajautua ja inaktivoitua spontaanisti etenkin nuorilla likinäköisillä ihmisillä, joiden lasiaiskudos on geelimäinen. Tällöin verkkokalvon irtauma rajautuu luontaisen RPE-solureaktion ansiosta ja sen eteneminen pysähtyy sairastuneen silmän näkökyvyn heikentymättä tai muuttumatta.

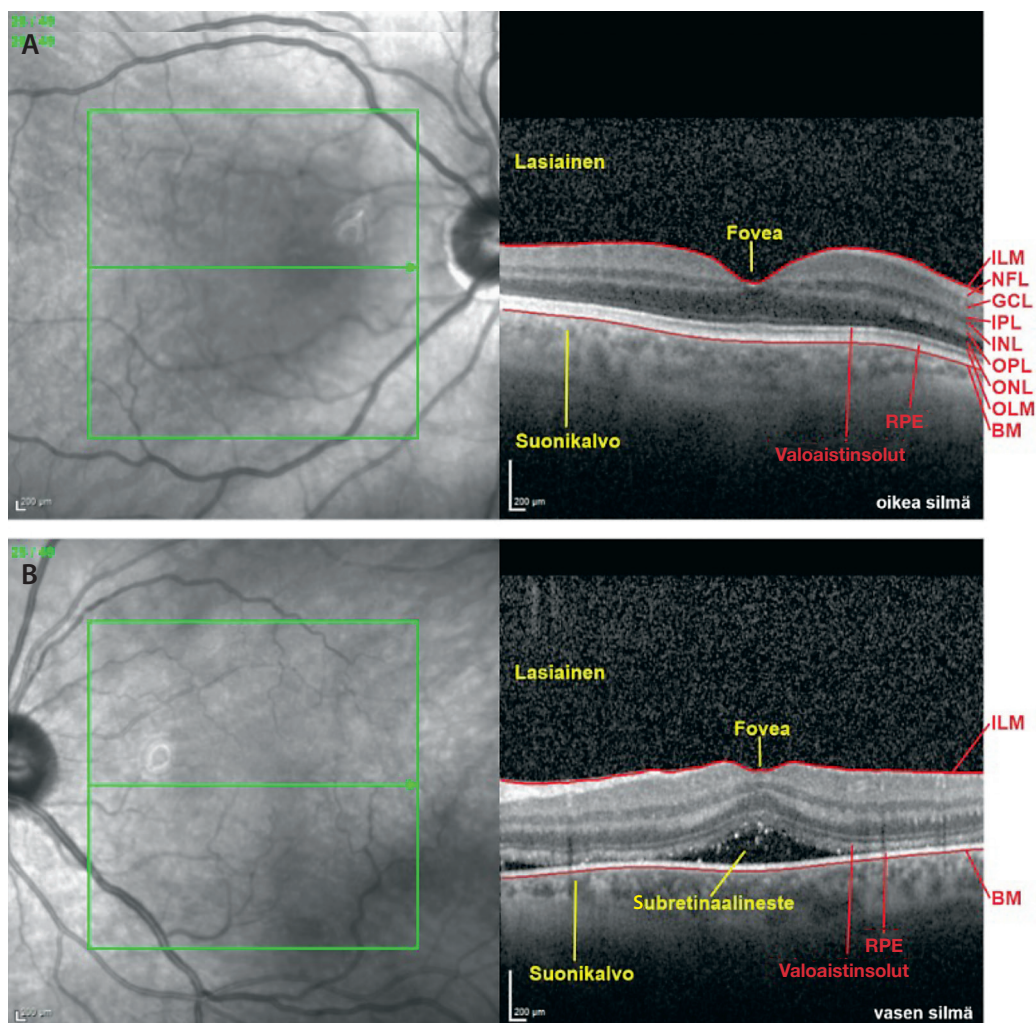
Jos lasiaisirtaumaan liittyvä reikä tai repeämä on suuri tai jos niitä on useampia, etenee verkkokalvon irtauma nopeasti etenkin keski-ään ylittäneillä ja kaihileikkauksen läpikäyneillä, joiden lasiaisen nestepitoisuus on lisääntynyt. Tällöin tilanne etenee pahimmillaan muuttaman päivän tai tunnin aikana näköä uhkaavaksi. Ilman leikkaushoitoa korjausprosessin seurauksena kehittyä silmänsisäinen arpi, silmän kutistuma (ftiisi) ja sairastuneen silmän näön menetys (3).

Kliinisesti verkkokalvon irtauman ensioireinä voi esiintyä valonvälähdyksiä sekä mustia pisteitä (nokisadetta), ja vähitellen näkökent-

tään ilmaantuu alkuun verhomainen, lopulta tumma varjo. Näöntarkkuus voi heikentyä huomattavasti, etenkin jos irtauma on suuri tai vaurioittanut tarkan näön aluetta. Verkkokalvon irtauma vaatii nopeaa hoitoon hakeutumista ja usein päiväystyyleikkausta.

Kehittyneen teknologian ansiosta komplisoitumattoman akuutin verkkokalvon irtauman kirurginen hoitoennuste on nykyisin varsin hyvä, ja arviolta 90 % silmistä paranee yhdellä leikkauksella (4). Jos verkkokalvon irtauma on komplisoitunut ja silmässä on esimerkiksi laaja tai täydellinen verkkokalvon irtauma tai jos verkkokalvon repeämä on iso (jättiruptuura) tai silmään on kehittynyt arpea, ovat leikkaus- ja näköennusteet kehittyneestä teknologiasta huolimatta rajalliset silmänsisäisen haitallisen arpimuodostuksen takia (5).

Verkkokalvon irtaumaa seuraavaan silmänsisäiseen haavan paranemiseen vaikuttavat monet yksilölliset ja paikalliset tekijät kuten verenkierto, ravinto, hapensaanti, yleissairaudet, lääkitys ja yksilöllisiin elintapoihin liittyvät epigeneettiset säätelijät kuten tupakointi (6,7). Myös kirurgiseen hoitoon liittyvä kudokäsittely voi vaikuttaa silmänsisäiseen haavanparanemisprosessiin.



KUVA 2. Valokerroskuvaus (optinen koherenssitomografia, OCT) osoittaa, että oikean silmän verkkokalvo on normaali (A). Vasemmassa (B) todettiin makulan keskialueelle ulottuva verkkokalvon irtauma ("makula-off"). Leikkauspäivänä 64-vuotiaan miehen oireet olivat kestäneet 3–4 päivää ja näöntarkkuus oli huonontunut lukemaan 0,4 (AR). Terveen oikean silmän näöntarkkuus oli 1,0 (AR). Vasemmassa silmässä neuroretina on vähän irtaantunut verkkokalvon pigmenttiepiteelikerroksesta (RPE), ja valkoiset pilkut subretinaalinessä ovat irrallisia hypertrofisia RPE-

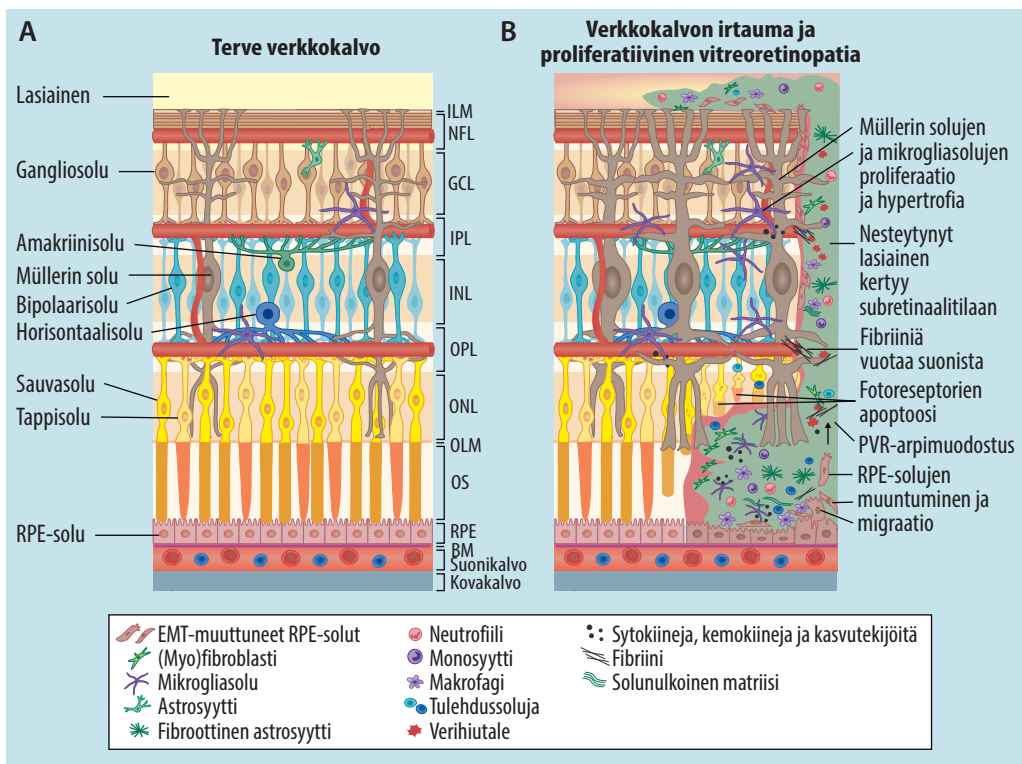
soluja tai niistä muodostuneita solukasoja. Kuvaan on merkitty punaisella värillä sisempi rajakalvo (internal limiting membrane, ILM) ja Bruchin kalvo (BM). Lisäksi kuvassa on osoitettu verkkokalvon kerrokset: hermosyykerros (NFL), gangliosolukerros (GCL), sisempi verkkomainen kerros (IPL, inner plexiform layer), sisempi tumakerros (INL), ulompi verkkomainen kerros (OPL), ulompi tumakerros (ONL), ulompi rajakerros (OLM, outer limiting membrane) ja RPE. Kuvat: Sonja Kiehälä (Heidelberg Engineering, Version 1.10.2.0, Heidelberg Engineering GmbH, 2017).

Proliferatiivinen vitreoretinopatia (PVR)

Pitkittyneessä verkkokalvonirtaumatilanteessa syntyneen kollageenin ja muiden sidekudoskomponenttien hajotus häiriintyy ja kehittyä pysyvä kudosaurio. Irttaantunut verkkokalvo

kutistuu ja jäykistyy, ja sen päälle tai alle muodostuu supistumiskykyisiä arpikudosuosteita eli PVR-arpia, minkä takia verkkokalvon toimintakyky heikkenee pysyvästi (KUVA 3) (8,9).

Biomikroskooppitutkimuksessa verkkokalvon irtauman tulehdusreaktio voi näkyä korostuneena etukammionesteessä ja lasiaisen etuosan



KUVA 3. Proliferatiivisen vitreoretinopatian (PVR) vaiheet. **A.** Terveessä silmässä verkkokalvo on kiinnittyneenä verkkokalvon pigmenttiepiteelisolukerrokseen (RPE). Verkkokalvon eri kerrokset on esitetty. Verkkokalvon uloin osa, mukaan lukien RPE ja fotoreseptorit, saa happea ja ravinteita suonikalvon verisuonista. Verkkokalvon verisuonet, jotka koostuvat kolmesta pleksuksesta, ravitsevat pinnallisia verkkokalvokerroksia. **B.** Verkkokalvolle syntyy reikä tai repeämä, joka irtauttaa neuroretinan RPE:stä ja verkkokalvon alaiseen subretinaalivälitalaan pääsee lasiaisnestettä. Hapen ja ravinteiden puute johtaa näköaistinsolujen ohjelmoituneeseen solukuolemaan ja degeneraatioon. Tulehdussoluista lasiaiskudokseen vaeltavat ensin neutrofiilit ja veren monosyytit, jotka erilaistuvat makrofageiksi. Aktivioituneet verihiutaleet degranuloituvat ja suonista vuotava fibriini käynnistää koagulaatiokaskadin. RPE-solut, verkkokalvon Müllerin solut ja kudoksen makrofagit (mikrogliasolut) lisääntyvät ja muuttuvat

hypertrofisiksi sekä vapauttavat kasvutekijöitä, kemokiineja ja sytokiineja. RPE-solut alkavat myös muuntua epiteeli-mesenkyymitransformaatio (EMT) -prosessin kautta mesenkyyimisoluiksi, ja samalla RPE-solut tai solurykelmät jakaantuvat ja siirtyvät repeämästä kohti lasiaista. Verkkokalvovoreiästä tai -repeämästä lasiaiseen kulkeutuneet irralliset muuttuneet RPE-solut jakautuvat ja tuottavat lasiaiseen matriisia. Verkkokalvon päälle muodostuu supistumiskykyistä PVR-arpikudosta, joka supistuu ja kiristyy vetäen kiinnittynyttä verkkokalvoa mukanaan ja pahentaen verkkokalvon irtauman laajuutta (2).

GCL = gangliosolukerros, ILM = sisempi rajakalvo, INL = sisempi tumakerros, IPL = sisempi verkkomainen kerros (inner plexiform layer), OLM = ulompi rajakerros (outer limiting membrane), ONL = ulompi tumakerros, OPL = ulompi verkkomainen kerros, NFL = hermosyykerros, RPE = verkkokalvon pigmenttiepiteeli

proteiinipitoisena valotienä, minkä on osoitettu korreloivan verkkokalvon irtauman vaikeuteen (10). Tyypillisesti se on havaittavain silmissä, joihin kehittyi verkkokalvon arpimuodostusta (11). Myös lasiaisen proteiinipitoisuus voi lisääntyä, jos verkkokalvon irtauman laajuus lisääntyy ja kesto pidentyy (12).

Biokemialliset solu- ja molekyyli-tason lasiaismuutokset

Verkkokalvon irtauma synnyttää solu- ja molekyyli-tason muutoksia, jotka aiheuttavat akuutin tulehdusreaktion ja irtaantuneen verkkokalvon hapenpuutteen. Irtaumassa verkkokalvon verisuonten endoteelisolujen tiiviit liitokset avau-

tuvat, niiden läpäisevyys lisääntyy sisemmän veri-verkkokalvoesteen vaurioitumisen takia ja endoteelin adhesiiviset sekä trombogeeniset ominaisuudet lisääntyvät (13).

Tulehdussoluista lasiaiskudokseen vaeltavat ensin neutrofiilit ja veren monosyytit, jotka erilaistuvat 2–3 päivän kuluessa makrofageiksi. Aktivoituneet verihiutaleet degranuloituvat, verkkokalvoreiästä lasiaiseen vaeltaneet RPE-solut, verkkokalvon Müllerin solut ja kudosa-makrofagit (mikroglia-solut) vapauttavat kasvutekijöitä (esimerkiksi VEGF, Ang-2, TGF-beeta), kemokiineja ja sytokiineja (14,15). Polarisoituneet makrofagit lisäävät osaltaan useiden tulehduksellisten sytokiiniin (esimerkiksi IL-1, -6 ja -8, TNF-alfa) määrää, mikä synnyttää lopulta sytokiini-myrskyn, ja aktivoituneet verihiutaleet johtavat komplementti- ja koagulaatiokaskadien sekä fibrinolyysiprosessin aktivaatioon.

Verkkokalvoreiästä tai -repeämästä lasiaiseen kulkeutuneet irralliset RPE-solut ja niiden rykelmät muuntuvat epiteeli-mesenkyymitransformaatio (EMT) -prosessin kautta supistumiskykyisiksi fibroblasteiksi, jakautuvat ja tuottavat solunulkoiseen väliaineeseen (lasiaiseen) kollageenia, proteoglykaaneja, fibronectiinia ja hyaluronihappoa (16). Verkkokalvon irtaumassa verkkokalvon mikroglia-solut muuttuvat aktivoituneiksi amebamaisiksi ja tuottavat lisää sytokiineja, kemokiineja, happiradikaaleja, typpioksidia ja matriksin metalloproteinaaseja, mikä pitää yllä haitallista arpimuodostukseen liittyvää silmänsisäistä noidankehää (Virchowin triadi) (17). Irrallisten RPE-solujen lisäksi myös Müllerin solut ja vaurioalueelle saapuneet valkosolut voivat muuntaa EMT-prosessin kautta myofibroblasteiksi, jotka tarttuvat solunulkoisen väliaineen fibronectiiniin ja kollageeniin integriinivälitteisesti ja käynnistävät silmänsisäisen näköä uhkaavan PVR-arpimuodostuksen (3,16).

Vaikka syntynyttä sidekudosta hajoaa verkkokalvonirtaumasprosessin aikana matriksin metalloproteinaasien (MMP-2 ja -9) ja niitä hillitsevien kudosestäjien (TIMP) avulla, on arpi-prosessi pahimmillaan niin aktiivinen, että arpea syntyy enemmän kuin sitä ehtii hajota (18). Ilman oikea-aikaista silmäkirurgia ja

onnistunutta verkkokalvon kiinnitysleikkausta silmänsisäinen homeostaasi ei yleensä palautu, vaan paikallinen tulehdusreaktio lisääntyy (maladaptaatio) ja pitkittyy.

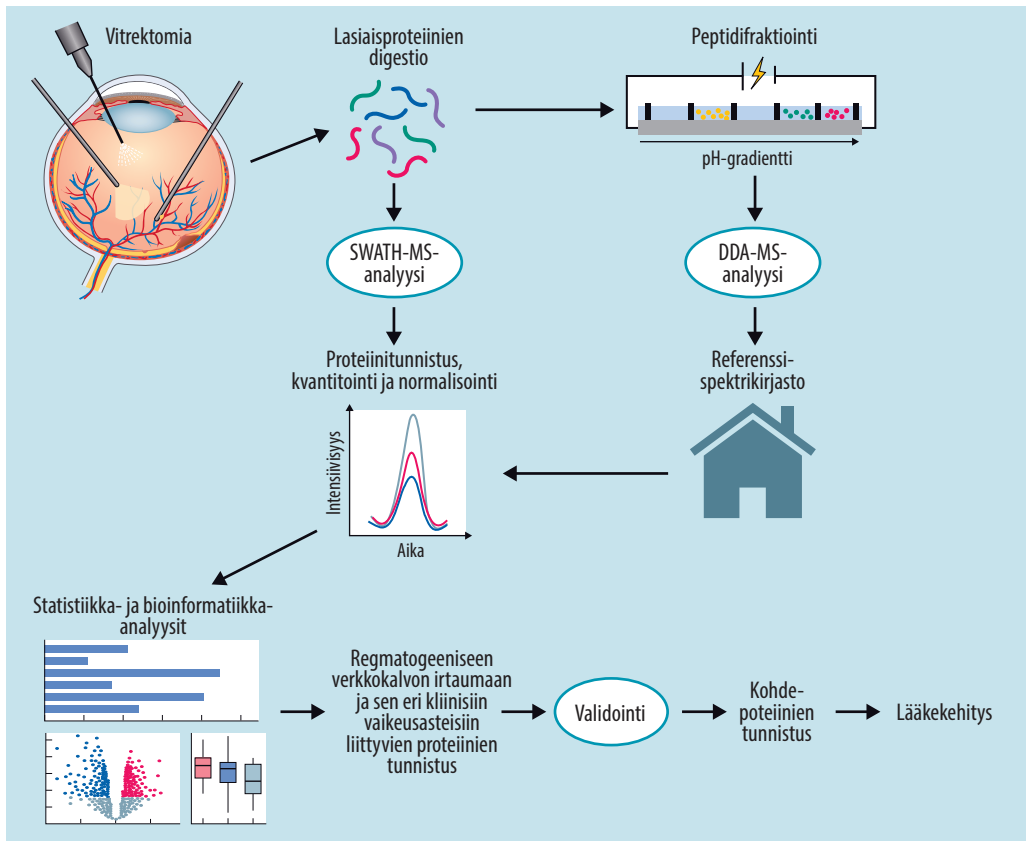
Omiikkatutkimukset

Verkkokalvon irtauman hoidon kehitys perustuu edistyneen silmäkirurgian lisäksi lasiais- ja verkkokalvosairauksien solu- ja molekyyli-tason perusmekanismien ymmärtämiseen. Omiikkatutkimusten aikakaudella etenkin laajat massaspektrometrialla (MS) tehdyt lasiaisen proteomiikkatutkimukset ovat valaisseet irtaumasprosessiin liittyviä biologisesti monimutkaisia tautimekanismeja (19,20).

Äskettäin julkaistu SWATH-MS-analyysi osoitti selviä eroja verkkokalvonirtaumapotilaiden lasiaisen koostumuksessa verrokkeihin nähden (ryppykalvo, makulareikä ja vaikea PDR) (KUVA 4) (12). Tutkimuksessa havaittiin, että merkittävä osa tunnistetuista lasiaisproteiineista liittyi proteolyyysiin, soluadheesioon, hapetus-pelkistysreaktioihin, verihiutaleiden degranulaatioon ja sisäsyntyiseen immuunivasteeseen (12). Mekanismeista rodopsiinivälitteinen signaalointi, glykolyysi ja solunsisäinen stressisignaalointi olivat aktivoituneet verkkokalvonirtaumasilmän lasiaisessa. Lisäksi prosessi aktivoi WNT- ja MAPK-signaalintireittejä sekä TNF-alfa-välitteistä signaalointia (12).

Myös LYVE1-proteiinin pitoisuuden on havaittu olevan verkkokalvonirtaumasilmissä 3,5-kertainen verrokkisilmisiin nähden (12). Lasiaisen LYVE1-löydökset vahvistavat aikaisempia havaintoja, joissa LYVE1-vasta-aineväryyksissä on todettu voimakas signaali makulan alueen lasiaisessa, ja lasiaisen cisternojen on ajateltu toimivan lymfaattisena kudoksena makulan alueen silmänsairauksissa (21).

Kudosvauriossa lasiaiseen vapautuneet histoniproteiinit lisäävät solukuolemaa ja oksidatiivista stressiä (22). Histonien ja niitä sitovien proteiinien määrät lisääntyivät lasiaisessa ja korreloivat selkeästi verkkokalvon irtauman vaikeuden kanssa (12). Yksittäisistä proteiineista erityisesti transtyretiiniproteiinin (TTHY) havaittiin ilmentyvän yleisesti, minkä vuoksi se voisi olla oksidatiivista stressiä ku-



KUVA 4. Esimerkki omiikkatutkimuksen työkulusta ja saadun tiedon mahdollisesta jatkokäytöstä (12). Vitrektomian aikana poistetuista keskilasiasinäytteistä eristetään proteiinit, jotka tunnistetaan ja analysoidaan. Verkkokalvon irtaumaan liittyvät proteiinit tunnistetaan ja validoidaan, jotta niiden pohjalta voidaan tehdä kohdennettuja jatkotutkimuksia tai lääkekehitystä.

DDA-MS = datasta riippuvainen massaspektrometrianalytiikka (data dependent acquisition mass spectrometry), SWATH-MS = datasta riippumaton massaspektrometrianalytiikka (sequential window acquisition of all theoretical mass spectra)

vastava biomerkkiaine verkkokalvonirtaumasilmissä.

Verkkokalvonirtaumasilmissä eksosomivälitteinen (EV) mekanismi on suhteellisen uusi mutta merkittävä havainto (23). SWATH-MS-analytiikalla verkkokalvonirtaumasilmien lasiasissa on havaittu runsaasti proteiineja, jotka liittyvät solujenvälistä vuoropuhelua välittäviin vesikkeleihin (60 % eli 708 proteiinia kaikista 1 177 tunnistetusta proteiinista) (12). Tämä vahvistaa aikaisempia havaintoja siitä, että kudosvaurion yhteydessä verkkokalvonirtaumasilmän retinan solut (mikroglia-solut, Müllerin solut, RPE-solut, fotoreseptorit, mesenkymaaliset kantasolut) erittävät soluvälitilaan solunulkoisia vesikkeleitä (23).

Toisin kuin verrokeilla, merkittävä osa verkkokalvon irtaumista SWATH-MS-analytiikalla tunnistetuista proteiineista oli solunsisäisiä ja kohdentui solulimaan, mitokondrioon, solulimakalvostoon tai Golgin laitteeseen. Tuoreet tutkimushavainnot osoittivat myös, että EV-proteiinit, ribosomit ja pigmenttigranulat liittyvät immuunireaktioihin, kudosvaurioon ja verkkokalvon irtauman patogeneesiin säätelyyn (12).

Proteomiikkatutkimusten lisäksi transkriptomiikka, epigenomiikka ja metabolomiikka ovat lisänneet ymmärrystä verkkokalvon irtaumaan liittyvistä arpimuodostusmekanismeista (9,24,25). Transkriptomiikka-analyysit ovat vahvistaneet, että ihmisen verkkokalvon irtaumassa tulehdusreaktio, fibroosi, fotoreseptori-

vaurio ja mesenkymaalisten solujen erilaistuminen ovat keskeisiä patofysiologisia prosesseja (24). Jatkossa on tarpeen selvittää lisää solujen ja solunulkoisen matriksin välistä solukommunikaatiota, jotta arpimuodostusprosessia voidaan ymmärtää paremmin ja mahdollisesti kehittää lääkkeitä, jotka vähentävät haitallista arpea.

RPE-solujen lisäksi myös muiden verkkokalvon solutyyppeiden geenien ilmentyminen on lisääntynyt vaikeassa arpeuttavassa verkkokalvon irtaumassa (26). Esimerkkejä näistä ovat Müllerin soluihin ja astrosyytteihin (CLU, GLUL, RLBP1), bipolaarisoluihin (TRPM1, OTX2), mikrogliasoluihin (TMEM119), verkkokalvon gangliosoluihin (SNCG) ja fotoreseptorisoluihin (GNGT1) liittyvät geenit.

Aikaisemmin on havaittu myös, että sileän lihaksen supistumiseen liittyvien geenien ilmentyminen (MYL9, MYL6), myosiini (MYH9) ja tropomyosiini ovat yleistyneet verkkokalvon irtaumasprosessissa, ja on ajateltu, että näihin geeneihin liittyvä kohdistettu hoito voisi estää arpimuodostusta (9). Etenkin solunulkoisen matriksin fibroblastit vaikuttaisivat olevan myofibroblasteja merkittävämpiä vaikeassa PVR-arpimuodostuksessa (26).

Tulehdukseen liittyvät tutkimukset

Verkkokalvonirtaumasilmiin liittyvät tutkimukset ovat osoittaneet, että kolesterolipitoisuutta pienentävät statiinit saattavat hillitä akuutin vaiheen tulehdusreaktioita, vähentää lasiaisen tulehduksellista sytokiinituotantoa ja parantaa silmien leikkausennustetta (7,27,28).

Tuoreessa tutkimuksessa ihmisen RPE-soluviljelmiin lisättiin simvastatiinia, atorvastatiinia tai rosuvastatiinia ennen tulehduksen kokeellista induktiota bakteeriperäisellä lipopolysakkaridilla (LPS). Tulehduksellisten sytokiiniin (IL-6 ja -8) sekä monosyyttien kemoattraktanttiproteiini 1:n (MCP-1) tuotanto määritettiin ELISA-menetelmällä, jolloin havaittiin, että kaikki tutkitut statiinit (pitoisuus 5 µmol/l) vähensivät LPS:n indusoimaa tulehdusreaktiota näissä soluviljelmissä (29).

Samassa tutkimuksessa lasiaisen simvastatiini-, atorvastatiini- ja rosuvastatiinipitoisuudet

Ydinasiat

- ▶ Verkkokalvon irtauma on näköä uhkaava sairaus, jos sitä komplisoi proliferatiivinen vitreoretinopatia (PVR).
- ▶ Verkkokalvokirurgian onnistuminen riippuu PVR-prosessista, ja leikkaustuloksia voidaan parantaa ymmärtämällä prosessiin liittyviä riskitekijöitä.
- ▶ Statiinit voivat lieventää RPE-solujen tulehdusreaktion vaikeutta ja mahdollisesti parantaa leikatun silmän näön ennustetta ehkäisemällä verkkokalvon irtaumaan liittyvää arpimuodostusta.

sekä näiden aineenvaihduntatuotteiden pitoisuudet määritettiin massaspektrometrilla 20 potilaalta, joista 16 oli käyttänyt suun kautta otettavaa statiinilääkitystä ennen lasiaisen poistoleikkausta. Lasiaisesta määritettyjen statiinien pitoisuudet olivat 6–316 ng/l, mikä vastaa tyypillisiä plasmasta mitattuja sitoutumattomia statiinipitoisuuksia. Kohdennetut tutkimukset osoittivat, että vain sitoutumaton lääke pääsee systeemiverenkierrosta silmän lasiaiseen (29). Kokeellisessa iskemia-reperfuusiovauriomallissa simvastatiinin on myös todettu parantavan neuroretinan solujen elinkykyä ja estävän haitallista PVR-arven kehitystä (30).

Verkkokalvon irtauman hoidosta

Verkkokalvon irtauman hoitotekniikoita on kehitetty 1920-luvulta lähtien (TAULUKKO 2). Nykyisin yleisimmin käytetyt leikkaustekniikat ovat vitrektomia, plombin ja silikonivyön asetus tai näiden eri yhdistelmät. Lasiais- ja verkkokalvokirurgia on kehittynyt valtavasti kymmenen viime vuoden aikana. Alkuperäiseen 20 gaugen vitrektomiaan verrattuna nykyisin käytetään teknisesti nopeita (7 500–16 000 cut/min) miniatyyrivitrektorijärjestelmiä (23 G, 25 G, 27 G). Silmänsisäinen valaistusvalikoima on pitkälle kehittynyt, samoin instrumentaatio ja laserjärjestelmät (31). Myös silmän sisällä käytettävät väriaineet ja raskaat hiilivedyt ovat kehittyneitä ja laajasti hyödynnettyjä.

TAULUKKO 2. Verkkokalvon irtauman hoitomuotoja (39–42). Nykyisin yleisimmin käytetyt leikkaustekniikat verkkokalvon irtauman hoidossa ovat vitrektomia sekä plombin tai silikoniwyön asetus tai näiden eri yhdistelmät.

Tekniikka	Lyhyesti	Aikakausi
Lämpökauterisaatio (ignipunktuura)	Reikä suljetaan kauterisoimalla (39).	1930-luku (39)
Plombiteknikka	Silikonityyny (plombi), -vyö (cerclage) tai molemmat asetetaan silmämunan ulkopuolelle ja ommellaan kiinni kovakalvoon siten, että se puristaa silmää ja pakottaa irronnutta verkkokalvoa takaisin normaaliin asentoonsa kiinni pigmenttisulkerrokseen.	1950-luku (40)
Pars plana -vitrektomia	Pars plana -alueen kautta silmään vietävien instrumenttien avulla poistetaan lasiaista (vitrektori) ja silmän takaosan arpimuutoksia sekä laseroidaan verkkokalvon repeämiä. Leikkauksessa biomikroskooppiin liitetään optinen laajakulmajärjestelmä (esimerkiksi BIOM), leikkauksen aikana voidaan käyttää valokerroskuvausta (OCT), ja paikoitellen kolmiulotteinen suuriresoluutioinen tietokonenäyttö on korvannut tavanomaiset leikkausmikroskoopit. Leikkauksen lopussa silmä yleensä täytetään joko kaasulla tai silikoniöljyllä, jotta verkkokalvo pysyisi paikoillaan parantuessaan.	1970-luvulta lähtien (41)
Pneumoretinopeksia	Reikä tai repeämä suljetaan kylmäädytysshoidolla (kryohoito), minkä jälkeen silmän sisään ruiskutetaan kaasukupla pitämään irtaantunutta verkkokalvoa oikeassa asennossa. Menetelmää käytetään nykyään lähinnä Yhdysvalloissa.	1980-luku (42)

Tuoreimmat edistysaskeleet verkkokalvokirurgiassa otettiin 2010-luvulla, jolloin käyttöön tulivat kehittyneet optiset laajakulmajärjestelmät (BIOM), leikkauksenaikainen valokerroskuvaus (optinen koherenssitomografia, OCT) ja tavanomaiset leikkausmikroskoopit paikoitellen korvannut kolmiulotteinen suuriresoluutioinen tietokonenäyttö (32).

Vitrektomialeikkauksessa käytetyt väriaineet, raskaat hiilivedyt, triamsinoloni-injektio, tehty laserhoito tai diatermia ja valittu endotamponaatio (kaasu tai silikoniöljy) voivat vaikuttaa verkkokalvon herkkien solujen ja kudosten toipumiseen. Leikkauksenaikainen tai -jälkeinen korkea silmänpaine voi vaikuttaa silmän verenkiertoon, ja verenkierron palautuessa iskemia-reperfuusiossa (esimerkiksi lääkkeellisesti silmänpaineen laskiessa) vapautuu reaktiivisia happiradikaaleja, jotka lisäävät verkkokalvon solujen oksidatiivista stressiä ja apoptoosia.

Tutkitut lääkehoitomahdollisuudet

Verkkokalvon irtauman käynnistämään silmänsisäiseen tulehdukseen on pyritty vaikuttamaan lääkkeellisesti jo pitkään. Monia lääkkeitä on kokeiltu, mutta kaikista ponnisteluista huo-

limatta vielä ei ole onnistuttu kehittämään toimivaa arpimuodostumisen estolääkitystä (**TAULUKKO 3**) (33). Tulevaisuudessa neuroprotektio ja immunomodulaatio ovat edelleen keskeisiä tutkittaessa verkkokalvonirtaumasairautta, ja etenkin liitännäislääkehoitoihin on asetettu toiveita.

Tuore tutkimuksemme antaa toivoa siitä, että statiinit voisivat lieventää RPE-solujen tulehdusreaktion vaikeutta ja mahdollisesti parantaa leikatun silmän näön ennustetta ehkäisemällä verkkokalvon irtaumaan liittyvää

TAULUKKO 3. Tutkittuja ja tutkittavia lääkkeitä verkkokalvon irtauman hoidossa (37,43–47).

Tutkittuja immunosuppressiivisia lääkkeitä:
mm. 5-fluorourasiili, hepariini, LMWH, glukokortikoidit (43,44)

Tutkittuja estolääkkeitä:
TNF:n esto (infliksimabi), ANG-2:n esto, ROS:n esto, komplementin esto, PDGFR:n esto (45,46)

Muita tutkittuja lääkkeitä:
IL-6 ja IL-10, integriinit, resveratrol (45–47)

Tutkittavia lääkkeitä:
RUNX:n estäjät, statiinit, nanolääkkeet (36,37)

ANG-2 = angiopoietini 2, IL = interleukiini, LMWH = pienimolekyylinen hepariini, PDGFR = verihäntäkasvutekijäreseptori, ROS = hapen reaktiiviset muodot (reactive oxygen species), RUNX = Runt-transkriptiotekijä (Runt-related transcription factor), TNF = tuumori nekroositekijä

arpimuodostusta (29). Farmakokineettisiin simulaatiomalleihin perustuva analyysi statiinien pääsystä lasiaiseen osoitti, että lasiaisen statiinipitoisuudet voivat säilyä kuukausia terapeuttisina (29).

Tulevaisuuden haasteena on kehittää lasiaiseen statiinia annosteleva implantti, joka voisi estää haitallista verkkokalvon arpimuodostusta silmäleikkauksen jälkeen ja vähentää uusintaleikkauksia. Selvää on, että tarvitaan myös aivan uusia tutkimusavauksia. Kohdennettuja jatkotutkimuksia etenkin solunulkoisten vesikkelien merkityksestä verkkokalvonirtaumasilmissä lienee hyödyllistä jatkaa.

Lopuksi

Tulevaisuudessa entistä vaikuttavampia hoitoja voitaisiin kehittää lasiaiskudoksesta tai silmänsisäisestä PVR-arpikudoksesta yksilöllisesti tehtävien merkkiaineprofilimääritysten avulla (34). Vielä pitkään aikaan täsmälääkkeitä ei ole tarjolla silmäkirurgiaan, vaikka erilaisia lääkeannostelumuotoja tutkitaankin silmätaudeissa laajalti (35).

Lupaavia uusia avauksia on tehty äskettäin, kun paikallisesti käytettävän nanoemulsio-muotoisen RUNX1:n estäjän havaittiin ehkäisevän EMT-prosessia varhaisen vaiheen verkkokalvonirtaumasprosessia selvittäneessä kanimallissa (36). Kohdennettuja nanolääkkeitä voidaankin pitää yleisesti ajatellen mahdollisina täsmälääkkeinä, ja niihin on asetettu suuria odotuksia (37).

Arpeuttavien silmän takaosan sairauksien määrä lisääntyy muun muassa väestön ikäntymisen seurauksena, ja globaalisti digitaalinen tietoyhteiskunta, jossa näkemiseen liittyvät työtehtävät ovat prioriteetti, asettaa vaatimuksia silmälääketieteen kehitykselle. Innovaatiot ja esimerkiksi statiineihin liittyvä lääkekehitystyö voisivat parantaa verkkokalvonirtaumasilmien näköennusteen lisäksi ennustetta muun muassa silmävammoissa, joihin liittyy PVR-prosessin riski. Tulevaisuuden silmälääkkeistä saattaisi löytyä apua myös glaukoomakirurgiaan, keskosien retinopatiaan, diabeettiseen retinopatiaan, arpeuttaviin silmän etuosasairauksiin, kosteaan ikärappeumaan sekä moniin harvinaisempiin silmäsairauksiin. ■

SIRPA LOUKOVAARA, LT, dosentti, apulaisprofessori, silmätautien erikoislääkäri, silmäkirurgian erityispätevyys

Yksilöllistetyn lääkehoidon tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto
Silmätautien klinikka, lasiais- ja verkkokalvokirurginen osasto, HUS

ERIKA GUCCIARDO, FT, tutkijatohtori

Yksilöllistetyn lääkehoidon tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto

ANI KORHONEN, filosofian ylioppilas, tutkimusavustaja

Yksilöllistetyn lääkehoidon tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto

TIINA ÖHMAN, FT, dosentti

Biokeskus Viikki, Helsingin yliopisto

ANU KAUPPINEN, FT, professori

Farmasian laitos, Itä-Suomen yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA

Annika Kalliokoski

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Nielsen BR, Alberti M, Bjerrum SS, ym. The incidence of rhegmatogenous retinal detachment is increasing. *Acta Ophthalmol* 2020;98:603–6.
- Ghazi NG, Green WR. Pathology and pathogenesis of retinal detachment. *Eye* 2002;16:411–21.
- Pastor JC, Rojas J, Pastor-Idoate S, ym. Proliferative vitreoretinopathy: A new concept of disease pathogenesis and practical consequences. *Prog Retin Eye Res* 2016;51:125–55.
- Dotan A, Johnson D, Kherani A, ym. Success rates for retinal detachment repair in Alberta: a physician learning program initiative. *Ophthalmologica* 2019;241:170–2.
- Adelman RA, Parnes AJ, Michalewska Z, ym. Clinical variables associated with failure of retinal detachment repair: the European vitreo-retinal society retinal detachment study report number 4. *Ophthalmology* 2014;121:1715–9.
- Kon CH, Asaria RH, Occlleston NL, ym. Risk factors for proliferative vitreoretinopathy after primary vitrectomy: a prospective study. *Br J Ophthalmol* 2000;84:506–11.
- Khan MA, Brady CJ, Kaiser RS. Clinical management of proliferative vitreoretinopathy: an update. *Retina* 2015; 35:165–75.
- Akhtar-Schäfer I, Wang L, Krohne TU, ym. Modulation of three key innate immune pathways for the most common retinal degenerative diseases. *EMBO Mol Med* 2018, julkaistu verkossa 10.10.2018. DOI: 10.15252/emmm.201708259.
- Boles NC, Fernandes M, Swigut T, ym. Epigenomic and transcriptomic changes during human RPE EMT in a stem cell model of epiretinal membrane pathogenesis and prevention by nicotinamide. *Stem Cell Reports* 2020; 14:631–47.
- Takahashi S, Adachi K, Suzuki Y, ym. Profiles of inflammatory cytokines in the vitreous fluid from patients with rhegmatogenous retinal detachment and their correlations with clinical features. *Biomed Res Int*, julkaistu verkossa 15.12.2016. DOI: 10.1155/2016/4256183.
- Pollreis A, Sacu S, Eibenberger K, ym. Extent of detached retina and lens status influence intravitreal protein expression in rhegmatogenous retinal detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:5493–502.
- Ohman T, Gawrylski L, Miettinen S, ym. Molecular pathogenesis of rhegmatogenous retinal detachment. *Sci Rep*, julkaistu verkossa 13.1.2021. DOI: 10.1038/s41598-020-80005-w.
- Limb GA, Chignell AH, Cole CJ, ym. Intercellular adhesion molecule-1 in proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:1043–8.
- Rashid K, Akhtar-Schäfer I, Langmann T. Microglia in retinal degeneration. *Front Immunol*, julkaistu verkossa 20.8.2019. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01975.
- Murakami Y, Ishikawa K, Nakao S, ym. Innate immune response in retinal homeostasis and inflammatory disorders. *Prog Retin Eye Res*, julkaistu verkossa 7.9.2019. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2019.100778.
- Shu DY, Lovicu FJ. Myofibroblast transdifferentiation: The dark force in ocular wound healing and fibrosis. *Prog Retin Eye Res* 2017;60:44–65.
- Bastiaans J, van Meurs JC, Mulder VC, ym. The role of thrombin in proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:4659–66.
- Loukovaara S, Lehti K, Robciuc A, ym. Increased intravitreal angiopoietin-2 levels associated with rhegmatogenous retinal detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;52:881–8.
- Yu J, Liu F, Cui SJ, ym. Vitreous proteomic analysis of proliferative vitreoretinopathy. *Proteomics* 2008;8:3667–78.
- Eastlake K, Heywood WE, Banerjee P, ym. Comparative proteomic analysis of normal and gliotic PVR retina and contribution of Müller glia to this profile. *Exp Eye Res* 2018;177:197–207.
- Sato T, Morishita S, Horie T, ym. Involvement of premacular mast cells in the pathogenesis of macular diseases. *PLoS One*, julkaistu verkossa 22.2.2019. DOI: 10.1371/journal.pone.0211438.
- Kawano H, Ito T, Yamada S, ym. Toxic effects of extracellular histones and their neutralization by vitreous in retinal detachment. *Lab Invest* 2014;94:569–85.
- Arroba AI, Campos-Caro A, Aguilar-Diosdado M, ym. IGF-1, inflammation and retinal degeneration: a close network. *Front Aging Neurosci*, julkaistu verkossa 5.7.2018. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00203.
- Delyfer MN, Raffelsberger W, Mercier D, ym. Transcriptomic analysis of human retinal detachment reveals both inflammatory response and photoreceptor death. *PLoS One*, julkaistu verkossa 9.9.2011 DOI: 10.1371/journal.pone.0028791.
- Kowalczyk L, Matet A, Dor M, ym. Proteome and metabolome of subretinal fluid in central serous chorioretinopathy and rhegmatogenous retinal detachment: a pilot case study. *Transl Vis Sci Technol*, julkaistu verkossa 18.12.2018. DOI: 10.1167/tvst.7.1.3.
- Korhonen A, Gucciardo E, Lehti K, ym. Proliferative diabetic retinopathy transcriptomes reveal angiogenesis, anti-angiogenic therapy escape mechanisms, fibrosis and lymphatic involvement. *Sci Rep*, julkaistu verkossa 22.9.2021. DOI: 10.1038/s41598-021-97970-5.
- Tuuminen R, Haukka J, Loukovaara S. Statins in rhegmatogenous retinal detachment are associated with low intravitreal angiopoietin-2, VEGF and MMP-2 levels, and improved visual acuity gain in vitrectomized patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253:1685–93.
- Loukovaara S, Sahanne S, Takala A, ym. Statin use and vitreoretinal surgery: findings from a Finnish population-based cohort study. *Acta Ophthalmol* 2018; 96:442–51.
- Mysore Y, Del Amo EM, Loukovaara S, ym. Statins for the prevention of proliferative vitreoretinopathy: cellular responses in cultured cells and clinical statin concentrations in the vitreous. *Sci Rep* 2021;11:980.
- Kawahara S, Hata Y, Kita T, ym. Potent inhibition of cicatricial contraction in proliferative vitreoretinal diseases by statins. *Diabetes* 2008;57:2784–93.
- de Oliveira PR, Berger AR, Chow DR. Vitreoretinal instruments: vitrectomy cutters, endillumination and wide-angle viewing systems. *Int J Retina Vitreous*, julkaistu verkossa 5.12.2016. DOI: 10.1186/s40942-016-0052-9.
- Agranat JS, Miller JB, Douglas VP, ym. The scope of three-dimensional digital visualization systems in vitreoretinal surgery. *Clin Ophthalmol* 2019;13:2093–6.
- Pennock S, Haddock LJ, Mukai S, ym. Vascular endothelial growth factor acts primarily via platelet-derived growth factor receptor α to promote proliferative vitreoretinopathy. *Am J Pathol* 2014; 184:3052–68.
- Lauwen S, de Jong EK, Lefeber DJ, ym. Omics biomarkers in ophthalmology. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, julkaistu verkossa 1.5.2017. DOI: 10.1167/iov.17-21809.
- Himawan E, Ekström P, Buzgo M, ym. Drug delivery to retinal photoreceptors. *Drug Discov Today* 2019;24:1637–43.
- Delgado-Tirado S, Amarnani D, Zhao G, ym. Topical delivery of a small molecule RUNX1 transcription factor inhibitor for the treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Sci Rep*, julkaistu verkossa 30.11.2020. DOI: 10.1038/s41598-020-77254-0.
- Rahikkala A, Santos HA. Kohdenneet nanolääkkeet voivat muokata tulevaisuuden terveydenhoitoa. *Duodecim* 2020; 136:1318–25.
- Kang HK, Luff AJ. Management of retinal detachment: a guide for non-ophthalmologists. *BMJ*, julkaistu verkossa 31.5.2008. DOI: 10.1136/bmj.39581.525532.47.
- Rumpf J, Jules Gonin. Inventor of the surgical treatment for retinal detachment. *Surv Ophthalmol* 1976;21:276–84.
- Schepens CL. Scleral buckling procedures. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1958;62:206–18.
- Machemer R, Buettner H, Norton EW, ym. Vitrectomy: a pars plana approach. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1971;75:813–20.
- Hilton GF, Grizzard WS. Pneumatic retinopexy. A two-step outpatient operation without conjunctival incision. *Ophthalmology* 1986;93:626–41.
- Sundaram V, Barsam A, Virgili G. Intravitreal low molecular weight heparin and 5-fluorouracil for the prevention of proliferative vitreoretinopathy following retinal reattachment surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, julkaistu verkossa 31.1.2013. DOI: 10.1002/14651858.CD006421.pub3.
- Gagliano C, Toro MD, Avitabile T, ym. Intravitreal steroids for the prevention of PVR after surgery for retinal detachment. *Curr Pharm Des* 2015;21:4698–702.
- Xie J, Zhu R, Peng Y, ym. Tumor necrosis factor- α regulates photoreceptor cell autophagy after retinal detachment. *Sci Rep*, julkaistu verkossa 7.12.2017. DOI: 10.1038/017-17400-3.
- Sveigard JH, Matsumoto H, Smith KE, ym. Inhibition of the alternative complement pathway preserves photoreceptors after retinal injury. *Sci Transl Med*, julkaistu verkossa 22.7.2015. DOI: 10.1126/scitranslmed.aab1482.
- Ishikawa K, He S, Terasaki H, ym. Resveratrol inhibits epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelium and development of proliferative vitreoretinopathy. *Sci Rep*, julkaistu verkossa 10.11.2015. DOI: 10.1038/srep16386.