

GEN FUNNEN SOM GER SYNFÖRLUST HOS ÄLDRE

En amerikansk forskargrupp har funnit en gen associerad med åldersrelaterad makuladegeneration, den vanligaste orsaken till synförlust hos äldre. Genen, som kodar för ett membranassocierat transportprotein på fotoreceptorerna, är muterad hos 16 procent av patienter med åldersrelaterad makuladegeneration.

Åldersrelaterad makuladegeneration är den i västvärlden vanligaste orsaken till synnedsättning och blindhet hos personer över 50 år [1]. I Sverige har ca 50 000 personer allvarlig synnedsättning på grund av åldersrelaterad makuladegeneration, och ytterligare drygt 400 000 har tidiga tecken på sjukdomen.

Två kliniska former

Makula, den del av näthinnan som vi ser skarpt med, förstörs vid åldersrelaterad makuladegeneration, som förekommer i två olika kliniska former: en »torr» eller icke-exsudativ form och en »våt» exsudativ form. Den torra formen karakteriseras i huvudsak av tre förändringar: ansamling av celldebris under det retinala pigmentepitelet, ojämn pigmentering av det retinala pigmentepitelet och s k geografisk atrofi av pigmentepitelet, ett slutstadium. Dessa förändringar kan ses isolerat eller tillsammans.

Vid den exsudativa formen av åldersrelaterad makuladegeneration sker en serös pigmentepitelavlossning och/eller kärlinväxt under makula med blödning och fibros som följd. Den torra formen, som utgör 80 procent av fallen, leder vanligen till endast lätt eller måttlig

synnedsättning, medan patienter med geografisk atrofi ofta blir socialt blinda. Det är framför allt den exsudativa formen, som utgör 20 procent av fallen, som leder till blindhet.

Även om orsaken till åldersrelaterad makuladegeneration hittills varit okänd har stora studier visat att den är associerad med olika faktorer som rökning, diet och kolesterolnivåer. Genetiska faktorer har ansetts bidra till sjukdomen, men bilden har inte varit entydig på grund av den sena debuten och det komplexa förloppet.

Behandling vid åldersrelaterad makuladegeneration saknas i princip, även om man i utvalda fall uppnår viss förbättring med fotokoagulationsbehandling (laserbehandling) eller makulakirurgi.

Hereditära retinala dystrofier

Ett flertal hereditära makuladystrofier, mer eller mindre ovanliga, har beskrivits. Några uppvisar kliniska och histologiska likheter med åldersrelaterad makuladegeneration. En hereditär recessiv makuladystrofi, Stargardts sjukdom, påminner fenotypiskt om torr åldersrelaterad makuladegeneration, även om debutåldern är tidigare och förloppet snabbare. I en nyligen publicerad studie visade Allikmets och medarbetare att Stargardts sjukdom orsakas av mutationer i en gen på kromosom 1p21 [2].

Genen, som tillhör en superfamilj av adenosintrifosfat(ATP)-bindande kassettransportproteiner (ABC), benämns ABC-retina eller ABCR. Den är möjligen involverad vid omsättningen av fo-

Författare

ANDERS KVANTA
docent, ST-läkare

GÖRAN OLIVESTEDT
biträdande överläkare; båda verksamma vid S:t Eriks ögonsjukhus, Stockholm.

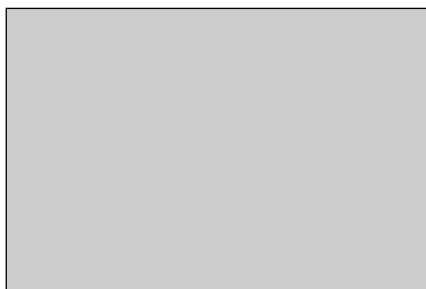
toreceptorernas ytterleder. Parallella studier av andra forskargrupper har nämligen visat att ABCR-proteinet uttrycks endast där [3, 4]. I normala fall bryter det retinala pigmentepitelet ned ytterlederna, men vid Stargardts sjukdom (liksom vid åldersrelaterad makuladegeneration) sker en ackumulering av odigererat material. En mutation av ABCR skulle således på något ännu okänt sätt åstadkomma denna ofullständiga nedbrytning och omsättning av ytterleder. Studien visade vidare att båda genkopiorna behöver vara muterade för att den snabba form av makuladegeneration som är typisk för Stargardts sjukdom skall uppstå.

Frågan man nu ställde sig var huruvida en mutation av endast den ena genkopian kan leda till ett långsammare och fördröjt förlopp som det vid åldersrelaterad makuladegeneration. Sådana mutationer av den ena ABCR-kopian bör finnas hos uppskattningvis ca 1 procent av befolkningen.

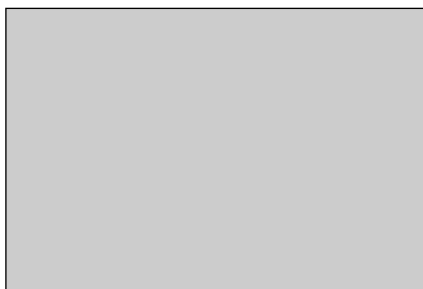
Mutationer i ABCR-genen

Med ledning av resultaten från studien på patienter med Stargardts sjukdom har nu Allikmets och medarbetare gått vidare och studerat en grupp patienter

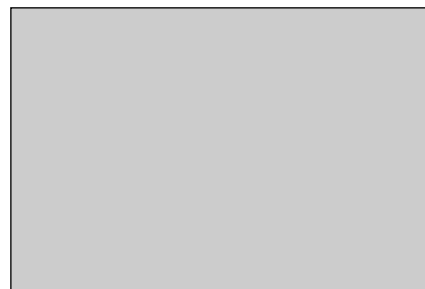
Normal fundus
med normal makula.



S k torr åldersrelaterad
makuladegeneration.



Exsudativ åldersrelaterad
makuladegeneration
med blödning och ödem.



med olika stadier av åldersrelaterad makuladegeneration. Två oberoende patientgrupper (96 patienter från Utah och 71 patienter från Boston) har studerats avseende mutationer i ABCR-genen [5].

I denna heterogena patientgrupp fann man att ABCR-genen på den ena allelen var aberrant hos 16 procent (26 patienter), en anmärkningsvärt stor andel. Endast en patient i den friska kontrollgruppen på 220 patienter uppvisade ABCR-mutation.

Mutationerna var av olika typ, vanligen missensmutationer, men vissa mutationer förekom hos flera individer. I patientgruppen ingick 134 patienter med torr makuladegeneration och 33 patienter med exsudativ makuladegeneration. Av patienterna med defekt ABCR-gen hade 25 (19 procent) någon form av torr makuladegeneration, medan endast en (3 procent) hade den exsudativa formen. Detta stöder tidigare teorier att torr respektive exsudativ åldersrelaterad makuladegeneration har olika etiologi.

Man fann däremot inget samband mellan förekomsten av ABCR-mutation och svårighetsgraden av torr makuladegeneration. Inte heller fann man att en viss mutation gav en specifik klinisk bild. Studien visar vidare att patienterna med aberrant ABCR-gen hade en signifikant större andel nära släktingar med åldersrelaterad makuladegeneration.

Kliniska och terapeutiska implikationer

Resultatet visar att en betydande andel av patienter med torr åldersrelaterad makuladegeneration uppvisar mutationer i ABCR-genen. Ett direkt resultat av detta blir att vi nu har möjlighet att screena högriskpatienter, vilket i sin tur möjliggör såväl profylaktiska åtgärder som tidigare diagnos och eventuell behandling. Resultatet är också ett stort steg på vägen mot att förstå hur torr åldersrelaterad makuladegeneration uppkommer. För detta krävs dock ytterligare studier både av ABCR-proteinets naturliga funktion och av hur mutationer av ABCR-genen påverkar omsättningen av fotoreceptorernas ytterleder. Teoretiskt kan man också tänka sig att i framtiden med genterapi kompensera för den skadade ABCR-genen.

Det är viktigt att understryka att endast få fall av torr och i princip inga fall av exsudativ åldersrelaterad makuladegeneration orsakas av ABCR-mutationer. Sorsbys fundusdystrofi, en heredi-

tär retinal dystrofi som fenotypiskt liknar exsudativ makuladegeneration, har också studerats med hjälp av molekylärgenetik. Den visades nyligen vara orsakad av mutationer i genen för en hämmare av metalloproteinaser (TIMP-3 eller »tissue inhibitor of metalloproteinases-3») [6].

Fyndet fick stor uppmärksamhet och man hoppades hitta liknande mutationer hos patienter med åldersrelaterad makuladegeneration. I två nyligen publicerade studier påvisades dock inga sådana mutationer. Fortsatt forskning behövs för att hitta ytterligare kandidatgener associerade med åldersrelaterad makuladegeneration.

Referenser

1. Seregard S, Algvere P. Makuladegeneration – en behandlingsbar sjukdom? *Läkartidningen* 1990; 87: 3079-81.
2. Allikmets R, Singh N, Sun H, Shroyer NF, Hutchinson A, Chidambaram A et al. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet* 1997; 15: 236-45.
3. Illing M, Molday LL, Molday RS. The 220-kDa Rim protein of retinal rod outer segments is a member of the ABC transporter superfamily. *J Biol Chem* 1997; 272: 10303-10.
4. Azarian SM, Travis GH. The photoreceptor rim protein is an ABC transporter encoded by the gene for recessive Stargardt's disease (ABCR). *FEBS Lett* 1997; 409: 247-52.
5. Allikmets R, Shroyer NF, Singh N, Seddon JM, Lewis RA, Bernstein PS et al. Mutations of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration. *Science* 1997; 277: 1805-7.
6. Weber BHF, Vogt G, Pruett RC, Stöhr H, Felber U. Mutations in the tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP-3) in patients with Sorsby's fundus dystrophy. *Nat Genet* 1994; 8: 352-6.

ÖVERVIKT



Särtryck av en serie i Läkartidningen 1996-1997

I rika länder blir allt fler allt fetare och riskerna med övervikt uppmärksammas allt mer. Samtidigt klarnar den genetiska bakgrunden och forskarna öppnar vägen för nya medel mot övervikt.

Lönar det sig att behandla övervikt? Vilka metoder fungerar? Hur verkar de nya läkemedel som är på väg in på den svenska marknaden?

Sådana centrala frågor belyses i *Läkartidningens* serie som nu finns som särtryck.

Häftet omfattar 16 artiklar på sammanlagt 50 sidor + färgomslag. Priset är 65 kronor. Vid köp av 11-50 ex 60 kronor och vid större upplagor 56 kronor/exemplar.

Beställer härmed

..... ex Övervikt

.....
Namn

.....
Adress

.....
Postnummer/Postadress

.....
Insändes till *Läkartidningen*,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet
»Övervikt«