



Tor Paaske Utheim^{1,2,4}



Øygunn Aass Utheim³



Edward Messelt²



Sten Ræder⁴



Jon Roger Eidet¹

¹ Avdeling for medisinsk biokjemi, Oslo universitetssykehus

² Institutt for oral biologi, Universitetet i Oslo

³ Øyeavdelingen, Oslo universitetssykehus

⁴ Tørreøynelinikken, Oslo

Oral mukosa for behandling av blindhet

Blindhet forårsaket av limbal stamcellesvikt

Ved limbal stamcellesvikt, som skyldes skade av hornhinnens perifere (limbale) stamceller, vil konjunktiva og kar vokse inn over hornhinnen. Dette kan gi redusert syn og i alvorlige tilfeller blindhet og betydelige smerter. Som beskrevet i *Oftalmolog* i 2013, utgave nummer 4, kan limbal stamcellesvikt bli behandlet på tre fundamentalt forskjellige måter. Disse er 1) transplantasjon av dyrkede celler, 2) transplantasjon av celler som ikke er dyrket i laboratoriet og 3) alternative tilnærminger. Den siste gruppen inkluderer f.eks. keratoprotetiser og kjennetegnes ved at celler ikke brukes direkte i behandlingen. I denne utgaven av *Oftalmolog* er fokus rettet mot oral mukosa, da det er mer enn 100 år siden oral mukosa for første gang ble brukt i øyefaget.

Hva er status 103 år etter første transplantasjon av oral mukosa på øyet?

I 1912 ble oral mukosa med epitel og lamina propria for første gang transplantert til hornhinnen. Hensikten

var å dekke sår etter alvorlige etes-skader i håp om å unngå perforasjon. I de få tilfeller hvor transplantatet lot seg feste, unngikk pasienten perforasjon. Transplantatet ble imidlertid raskt vaskularisert og dermed ugjenomsiktig. Det er ti år siden transplantasjon av dyrket oral mukosa for første gang ble brukt i øyefaget for behandling av blindhet. Fordelen med dyrket vev fremfor ikke-dyrket vev er at selv en liten (ca 4 mm²) oral vevsbit er tilstrekkelig for å fremstille transplantater som dekker hele hornhinnen. Videre er det ved hjelp av dyrkning mulig å erstatte tapte epitelceller i hornhinnen hos pasienter med limbal stamcellesvikt med transplantat kun bestående av epitelceller. En ulempe er imidlertid at dyrkning før transplantasjon krever laboratoriefasiliteter og ekspertise innen cellekultur. Dette gjør behandlingen meget kostbar.

Ved bilateral limbal stamcellesvikt er det ikke anledning til å høste limbalt vev fra pasienten selv, hvilket betyr at vevet må høstes fra andre steder enn hornhinnen. Autologe kilder til transplantater er alltid å fore-

trekke fremfor allogene kilder, slik at immunsuppresjon kan unngåes. Det finnes en rekke kilder til autologt vev, men den eneste autologe kilden utenfor øyet som til nå er blitt brukt i kliniske studier, er oral mukosa. Siden 2004 er det blitt publisert tjue kliniske studier med transplantasjon av dyrket oral mukosa i Frankrike, Storbritannia, India, Japan, Singapore og Taiwan. Så langt er nesten 250 pasienter blitt inkludert i disse studiene, hvilket gjør at vi nå har et godt grunnlag for å uttale oss om potensielle fordeler og ulemper ved denne type regenerativ medisin. Etseskader var den vanligste årsaken til operasjon i disse studiene og inkluderte en tredjedel av pasientene, mens Stevens-Johnson syndrom utgjorde femti pasienter. De fleste pasientene hadde en oppfølgingstid på mellom ett og tre år. Definisjonen av klinisk suksess varierte blant studiene, dog en stabil hornhinneoverflate var det kriteriet som hyppigst gikk igjen. 72 % av de opererte øynene ble klassifisert som vellykkede etter endt oppfølgingstid. Til sammenlikning er det blitt beskrevet 74 % suksessrate

ved transplantasjon av limbale epitelceller dyrket i laboratoriet.

I motsetning til transplantasjon av dyrket limbalt vev forekom perifer neovaskularisering hyppig etter transplantasjon av dyrket oral mukosa. Neovaskulariseringen oppstod typisk etter noen få måneder og forble enten uendret eller avtok etter et halvt år. Flere komplikasjoner er beskrevet etter transplantasjon av dyrket oral mukosa. Den vanligste komplikasjonen (22 %) var persisterende epiteldefekter. Infeksjoner forekom hos 6 % av pasientene, mens høyt intraokulært trykk eller glaukom oppstod hos 9 %. Perforasjon ble rapportert hos ca 1,6 % av pasientene.

Kan behandling av limbale stamcellesvikt med oral mukosa komme enda flere pasienter til gode i fremtiden?

Flere teknologier innen regenerativ øyemedisin er blitt til ved å modifisere kjente prinsipper. Allerede i 1984 ble laboratoriedyrket hudvev benyttet til å behandle omfattende brannskade hvor mer enn 95 % av huden var affisert. I 1997 ble limbale celler dyrket for å behandle alvorlig etseskade av hornhinnen. Sju år senere ble metoden med laboratoriedyrket vev modifisert ved å dyrke oral mukosa. Etter dette er hele syv autologe celletyper blitt forsøkt for behandling av limbale stamcellesvikt. Alle celletypene har gitt gode resultater, men seks av dem er bare blitt forsøkt i dyremodeller med indusert stamcellesvikt. Det er verdt å merke seg at valg av celletype ser ut til å være av mindre betydning innen behandling av limbale stamcellesvikt.

I 2012 ble det for første gang vist at selv en liten vevsbit (4 mm²) med limbale celler dyrket direkte på pasientens hornhinne kunne behandle limbale stamcellesvikt. Metoden ble

betegnet SLET (simple limbale epitelial transplantasjon). Foreløpige resultater er lovende, dog er oppfølgingstiden (hovedsakelig under ett år) kortere enn ved transplantasjon av laboratoriedyrkede limbale celler (inntil 14,5 års oppfølging) og transplantasjon av laboratoriedyrkede orale celler (inntil 7,5 års oppfølging). Dersom SLET og transplantasjon av laboratoriedyrkede celler gir sammenliknbare langtidsresultater, er det sannsynlig at SLET vil bli foretrukket, siden denne metoden

er mindre komplisert. Fordelen med dyrkning i laboratoriet er muligheten til å manipulere cellene før transplantasjon. En publikasjon av Rama med medarbeidere i 2010 tyder på at slik manipulasjon kan optimalisere de kliniske resultatene (1). Det er ikke usannsynlig at SOMET (simple oral mucosal epitelial transplantasjon), hvor eneste endring i forhold til SLET er at oralt vev brukes i stedet for limbalt vev, også vil gi gode kliniske resultater (figur 1).

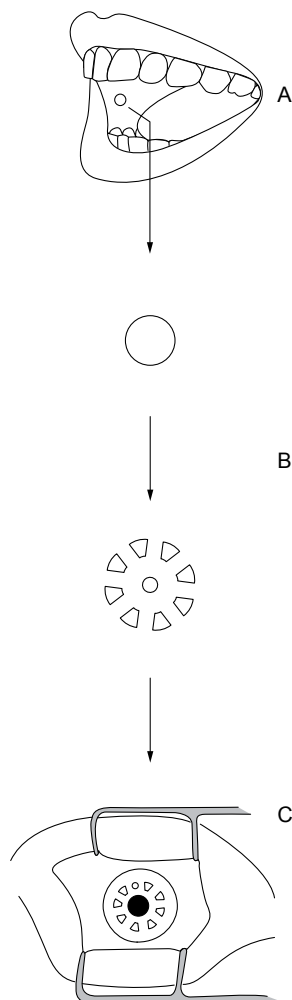
En slik tilnærming er imidlertid ennå ikke blitt publisert, men bør forsøkes på grunn av solid teoretisk støtte i den øvrige litteratur innen behandling av limbale stamcellesvikt.

Konklusjon

Oral mukosa er blitt brukt i øyefaget i over 100 år, mens dyrkning av oral mukosa i laboratoriet før transplantasjon for hornhinesykdom/hornhineskade har vært praktisert i 10 år. Bruk av oral mukosa har den fordel at dobbeltsidig limbale stamcellesvikt kan behandles uten bruk av immunsuppresjon. For de fleste pasientene er de kliniske resultatene gode. Ved å forenkle nåværende prosedyre kan behandlingen tenkes å komme langt flere pasienter til nytte de kommende årene. ■

Hovedkilder

- Rama P, Matuska S, Paganoni G et al. Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration. *N Engl J Med.* 2010;363:147-155 (referansenr. 1 i teksten)
- Utheim TP. Limbal epithelial cell therapy: past, present, and future, *Methods in Molecular Biology*;1014: 3-43
- Utheim TP, Lyberg T, and Raeder S. Culture of Limbal Epithelial Cells, *Methods in Molecular Biology*, 1014:103-29
- Utheim TP: Transplantation of Cultured Oral Mucosal Epithelial Cells for Treating Limbal Stem Cell Deficiency - Current Status and Future Perspectives. *Stem Cells* (in press).



Figur 1.
Oral mukosa for behandling av blindhet. En teoretisk tilnærming.

Illustrasjon: Helton Bauman