



Marie Krogh Nielsen

Perifer immunologi ved geografisk atrofi sekundært til AMD

MARIE KROGH NIELSEN, LÆGE, PHD, ØJENAFDELINGEN, SJÆLLANDS UNIVERSITETSHOSPITAL

Geografisk atrofi (GA) sekundært til aldersrelateret makuladegeneration (AMD) er en hyppigt forekommende sygdom, der ses som atrofiske læsioner i makula involverende ydre fotoreceptorlag, det retinale pigment epithel (RPE) og choriocapillaris. GA læsioner opstår for det meste parafovealt og breder sig gradvist, til sygdommen også involverer fovea. Sygdommen er typisk bilateral og giver anledning til centrale skotomer. Derfor påvirker sygdommen i udtalt grad patientens daglige funktionsniveau og livskvalitet. På nuværende tidspunkt findes ingen behandling eller intervention, der kan bremse sygdommen eller gendanne det tabte retinale væv.

Den 14. januar 2019 forsvarede Marie Krogh Nielsen fra Sjællands Universitetshospital og Københavns Universitet PhD afhandling med titlen "Systemic immunological profile in geographic atrophy: implications for neurodegeneration and progression". Hittidig forskning har fundet væsentlige immunologiske ændringer hos patienter med neovaskulær AMD. Dette antyder, at en ændret immunologisk profil spiller en rolle i sygdomsudviklingen. Hovedparten af studier til dato er foretaget på patienter med neovaskulær AMD. Baggrunden for dette PhD projekt var at undersøge, om der findes systemiske immunologiske markører, der er specifikke for patienter med GA, og om disse er knyttet til morfologi og progression af GA.

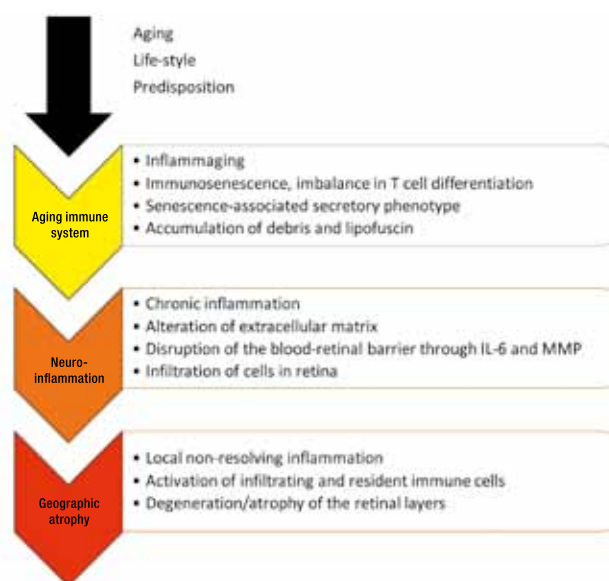
Afhandlingen er baseret på tre studier. Det første studie omhandlede kronisk inflammation hos patienter med GA sammenlignet med patienter med neovaskulær AMD og raske jævnaldrende. I dette fandt vi, at markører for kronisk inflammation i blodet var betydeligt øget i patienter med GA sammenlignet med raske, og at proinflammatoriske interleukin-6 var yderligere øget i patienter, der viste sig

at progrediere hurtigt i det følgende år (Invest Ophthalmol Vis Sci 2019;60:202-8).

I det næste studie fandt vi, at plasma niveau af matrix metalloproteinase (MMP) og tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) var ændret hos både patienter med GA og med neovaskulær AMD, men på forskellig vis. Patienter med GA havde markant forhøjet TIMP₁, hvorimod patienter med neovaskulær AMD havde lavere niveau af TIMP₃. MMP/TIMP-systemet regulerer extracellulær matrix i kroppen – sådan som Bruch's membran. Patienter med AMD har accelererede aldersrelaterede forandringer Bruch's membran med ændring i tykkelse og diffusionskapacitet, hvilket tyder på, at ubalance i MMP/TIMP systemet er involveret (Acta Ophthalmol 2019;97:84-90).

I det tredje studie fandt vi, at ekspresionen af det mikroglia regulatoriske molekyle CD200 på monocytter er øget hos patienter med GA sammenlignet med raske. Herudover havde patienter med GA og akkumuleret lipofuscin i nethinden (set som hyperfluorescens på fundus autofluorescens billeder) yderligere øget CD200 ekspresion, hvilket tyder på, at aktivering af mikroglia i retinalt væv med lipofuscin-ophobning spiller en rolle i forbindelse med progression af GA (Clin Exp Ophthalmol 2019;47:69-78).

Set i kontekst af aktuel viden antyder disse resultater en mulig rækkefølge af begivenheder, der fører til geografisk atrofi: Personer med høj alder udvikler



Figur 1. Mulig rækkefølge af begivenheder førende til geografisk atrofi.

en aldersafhængig grad af aldrende immunsystem. Genetisk disposition og livsstilsvalg fungerer som bidragende faktorer, og herved bliver denne aldring af immunsystemet overdreven og giver anledning til vedvarende systemisk non-symptomatisk kronisk inflammation. Dette bidrager til øget mængde pro-inflammatoriske cytokiner, så vel som MMP. Ændringer i MMP/TIMP-balancen fører til øget tykkelse og reduceret filtrationskapacitet. Yderligere kan øget mængde IL-6 føre til reduceret funktion af blod-nethinde-barrieren, førende til celle-infiltration og et proinflammatorisk miljø lokalt i nethinden, resulterende i mikroglia-aktivering og endeligt nedbrydning af væv (Figur 1).

Denne afhandling viser, at patienter med GA adskiller sig immunologisk fra raske jævnaldrende og giver en forståelse af sygdomsmekanismen, som på sigt kan bidrage til udvikling af behandling for denne invaliderende subtype af AMD. ■