

# Nye lovende behandlinger

## af arvelige øjensygdomme hos børn og unge



**Mette Bertelsen**

Læge, ph.d.  
Glostrup Hospital,  
Kennedy Centret og  
Københavns Universitet



**Michael Larsen**

Professor, dr.med.  
Glostrup Hospital og  
Københavns Universitet

Illustrationer:  
Mediafarm

**E**n del børn og unge er ramt af arvelige øjensygdomme, der har gjort dem svagsynede og i nogle tilfælde på vej til at blive blinde. Disse børn og unge har ikke tidligere kunnet behandles.

Arvelige øjensygdomme er en bred gruppe, der tilsammen udgør den hyppigste årsag til svagsynethed og blindhed hos børn og unge. Årsagen er ændringer i arvemassen og for nogle typer ses flere sygdomsramte personer indenfor samme familie. I langt de fleste tilfælde er det dog kun et enkelt familiemedlem, der er ramt. Sygdom-

mene, som ofte rammer nethinden eller synsnerven, har indtil nu været uhelbredelige. Men flere nye behandlinger har gennem en årrække været under afprøvning med lovende resultater.

De nye, overvejende eksperimentelle behandlinger for sygdommene i nethinden omfatter genterapi, vækstfaktorbehandling, stamcellebehandling og implantation af nethinde-proteser. Nedenfor beskrives et udpluk af de mest lovende behandlinger.

### **De arvelige nethindesygdomme**

Nogle af de hyppigste og mest alvorlige former for arvelige

øjensygdomme rammer øjets nethinde. Den mest udbredte form kaldes retinitis pigmentosa (RP) og er kendetegnet ved et langsomt tab af nethindens lysfølsomme celler (fotoreceptorer). Primært tabes de celler, der kaldes stave, som varetager nattesynet. Herefter rammes de celler, der kaldes tappe, som bruges til at se med i dagslys (Figur 1). Retinitis pigmentosa debuterer derfor med nedsat mørkesyn, der senere udvikler sig til en

gradvis synsfeltsindskrænkning. I nogle tilfælde ender det med et yderligere tab af det centrale skarpe syn. Ofte er sygdommen isoleret til øjet, men for en del personer med RP rammes også andre organer af sygdom. På nuværende tidspunkt kendes over 30 sådanne syndromer. For det hyppigst forekommende syndrom, kaldet Ushers syndrom, er synstabet kombineret med svær hørenedsættelse. Der kendes i øjeblikket over 165

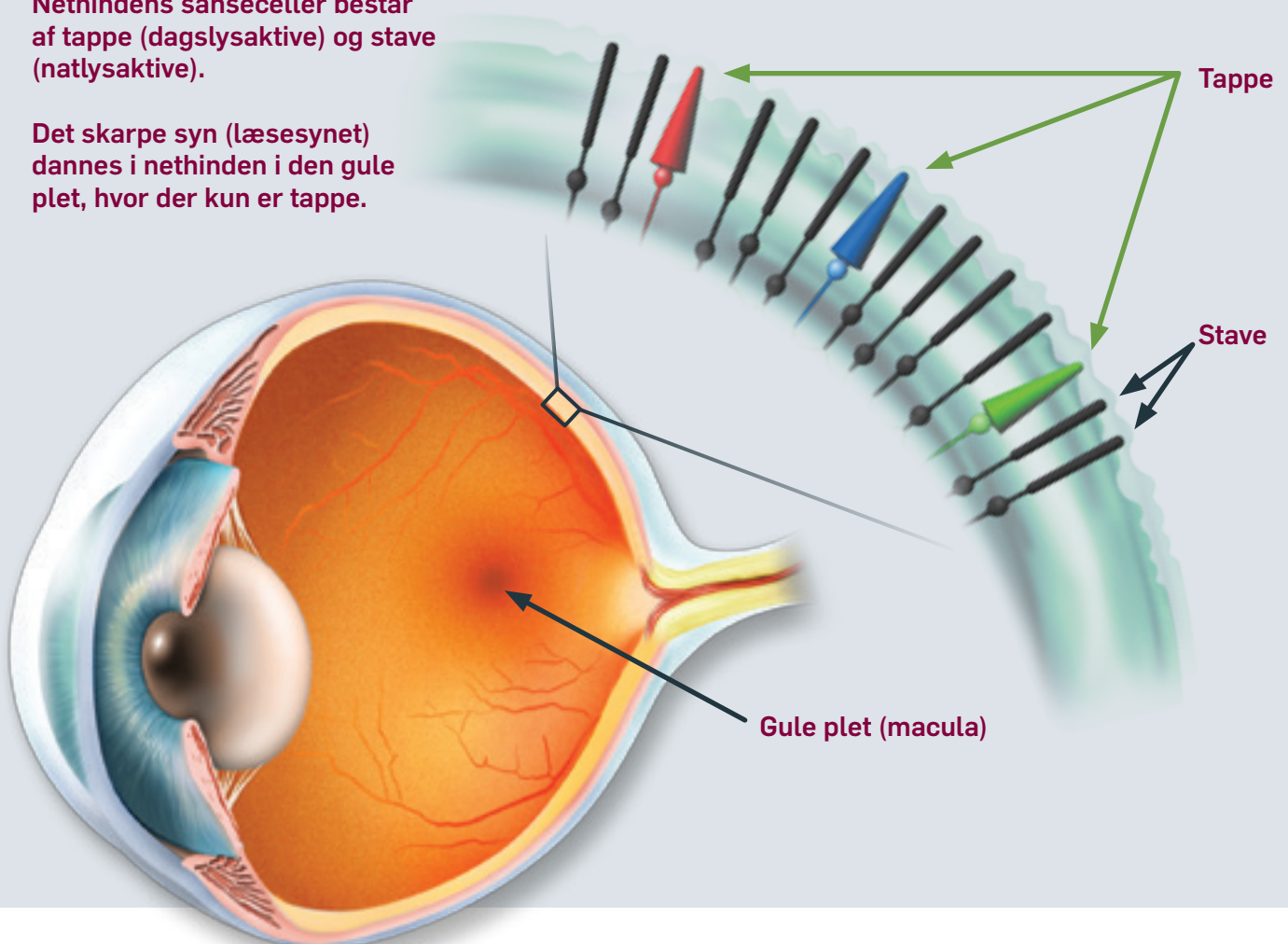
gener, hvori mutationer kan føre til nethindesygd. Det forklarer omkring halvdelen af de tilfælde, der gennemgår genetisk udredning. Mange gener og mutationer er altså fortsat ukendte.

Andre arvelige nethindesygdomme rammer primært nethindens tappe og debuterer derfor med tab af dagssyn og dermed også af farvesyn. De fleste debuterer i løbet af barndommen eller tidlig voksenalder, men enkelte former

## FIGUR 1

Nethindens sanseceller består af tappe (dagslysaktive) og stave (natlysaktive).

Det skarpe syn (læsesynet) dannes i nethinden i den gule plet, hvor der kun er tappe.



starter med et svært synstab allerede fra fødslen (Lebers medfødte blindhed).

### **Nethindeprotese erstatter funktionen af øjets nethinde**

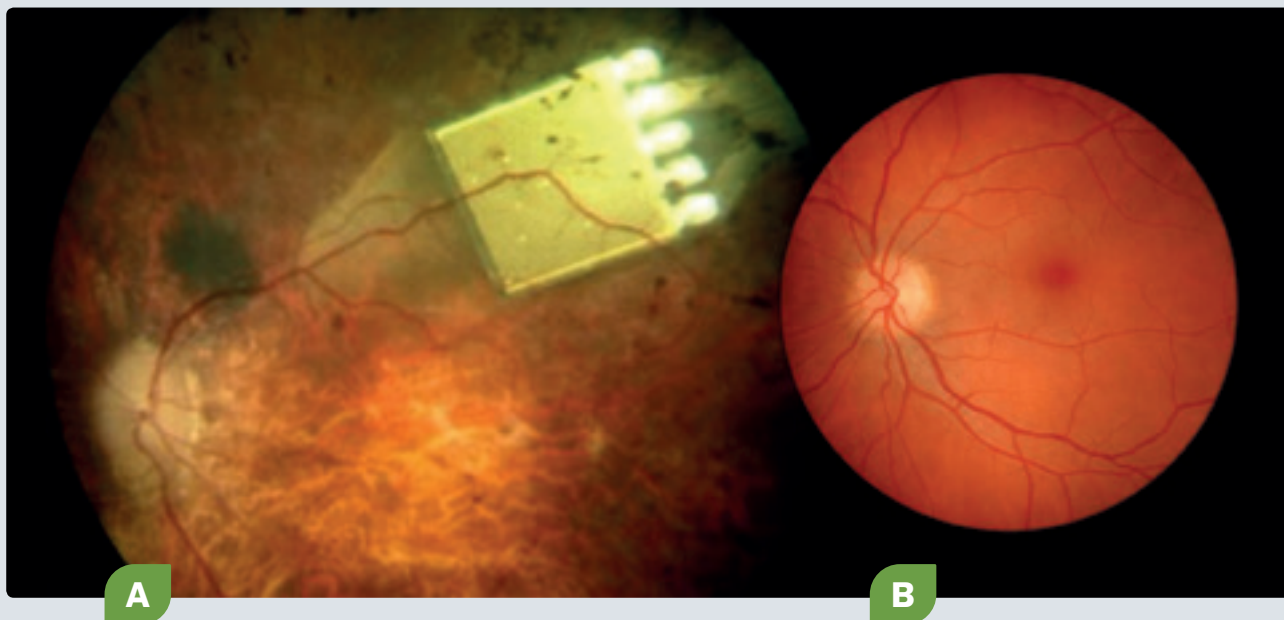
Den elektroniske nethindeprotese er en slags mikrochip, der indopereres i øjet foran eller under nethinden. Den omdanner lys til svage elektriske strømme, som løber gennem nethinden. Strømmene fremkalder kunstigt syn ved at stimulere de tilbageværende celler i nethinden, og et signal sendes derfra videre til hjer-

nen. Det syn, der kan opnås, er indtil videre grovkornet, begrænset til et snævert kik-kertsyn og uden farver. Man går kun langsomt og forsigtigt frem med lanceringen af disse nye proteser, fordi det ikke står helt klart hvilke patienter, der vil synes, at det er umagen værd at opnå et sådant begrænset syn. Foreløbig er ingen danske patienter blevet opereret.

Der findes flere forskellige typer af nethindeproteser, der varierer i forhold til, hvor protesen er placeret i øjet, opbygningen af apparatet samt

holdbarheden af det indsatte apparat. De to førende typer af proteser laves i Tyskland og USA. Den tyske protese indopereres under nethinden. Man har foreløbig ladet den ligge under nethinden i nogle måneder, hvorefter protesen er blevet fjernet, primært af forsigtighedshensyn (Figur 2). Man arbejder på at udvikle og afprøve systemet, så det kan holde i længere tid. USA-protesen indopereres foran nethinden, og er koblet til et udvendigt kamera. Denne type protese har været i drift i flere år. Flere publicerede studier

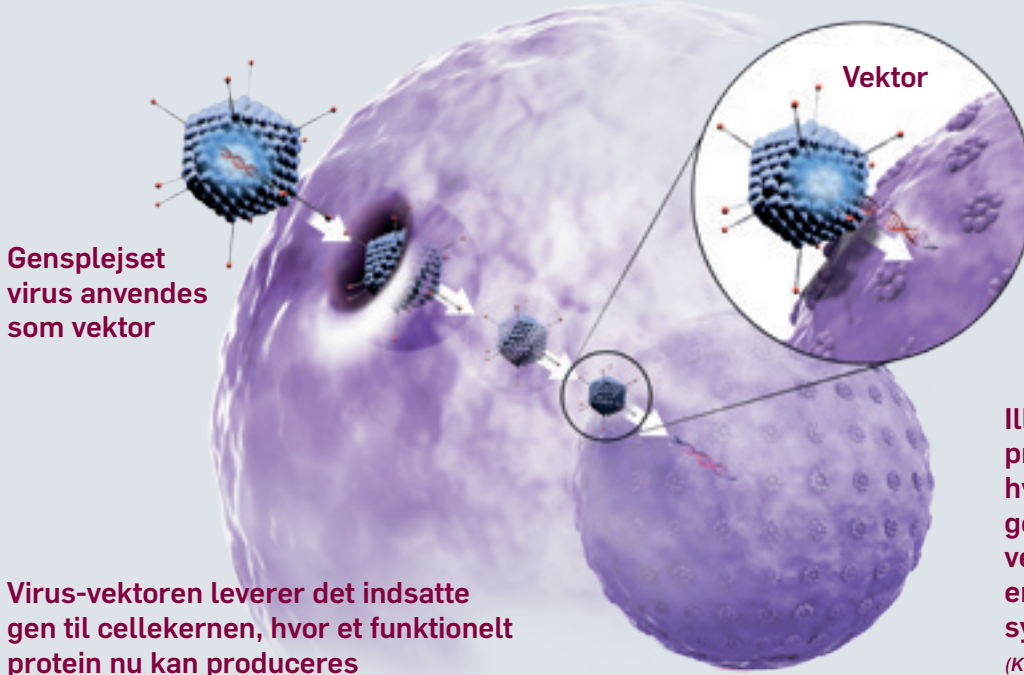
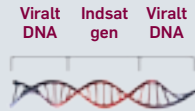
**FIGUR 2**



**Nethinden hos en patient med retinitis pigmentosa hvor der er indopereret en nethindeprotese fra Retinal Implant**

**Nethinde hos en øjenrask person**





Illustrativ fremstilling af princippet for genterapi, hvor der anvendes gensplejset virus som vektor, der kan levere en normal udgave af det sygdomsramte gen

(Kilde: National Institutes of Health, USA)

har vist, at forhenværende blinde personer med RP har kunnet lære at skelne større objekter, så som tallerkner, gafler, store bogstaver og bevægelige genstande, efter de har fået indopereret en nethindeprotese.

Behandling med nethindeprotese er kun attraktiv for det mindretal af personer med RP, der er blevet helt blinde. Har man blot en lille rest tilbage af sit skarpe syn eller synsfelt vil denne behandling ikke være relevant, da det syn, der opnås, stadig er sparsomt. Det vil også være et krav, at man tidligere har kunnet se i en længere periode, dvs. at man ikke er født blind. Det skyl-

des, at hjernen ellers vil have svært ved at bruge de signaler, den får fra øjnene.

På verdensplan har en del personer med RP nu, som led i forskningsprojekter, fået indopereret en nethindeprotese. Resultaterne er lovende, men et stort arbejde ligger stadig forude med at forbedre teknikken, funktionen og holdbarheden af apparaterne. Nethindeproteserne er nu blevet godkendt i Europa til behandling af egnede personer med RP udenfor forskningsforsøg. Da indgrebene er omfattende, vil det kræve grundig overvejelse at afgøre, om behandlingen bør udføres i Danmark eller om danske patienter bør

sendes til udlandet. Der skal være et tilstrækkeligt antal personer med RP, der både er interesserede i og egnede til at få indopereret protesen, ellers vil det være mere hensigtsmæssigt at sende egnede danske patienter til udlandet.

### Genterapi, stamceller og tabletbehandling

En særdeles lovende behandlingsmetode er genterapi, hvor det mutationsramte gen kan udskiftes med en normal udgave af genet. Det nye gen er båret af et svækket virus, der kan injiceres under nethinden i det behandlede øje (Figur 3). Især behandling af mutationer i det gen der kaldes RPE65,



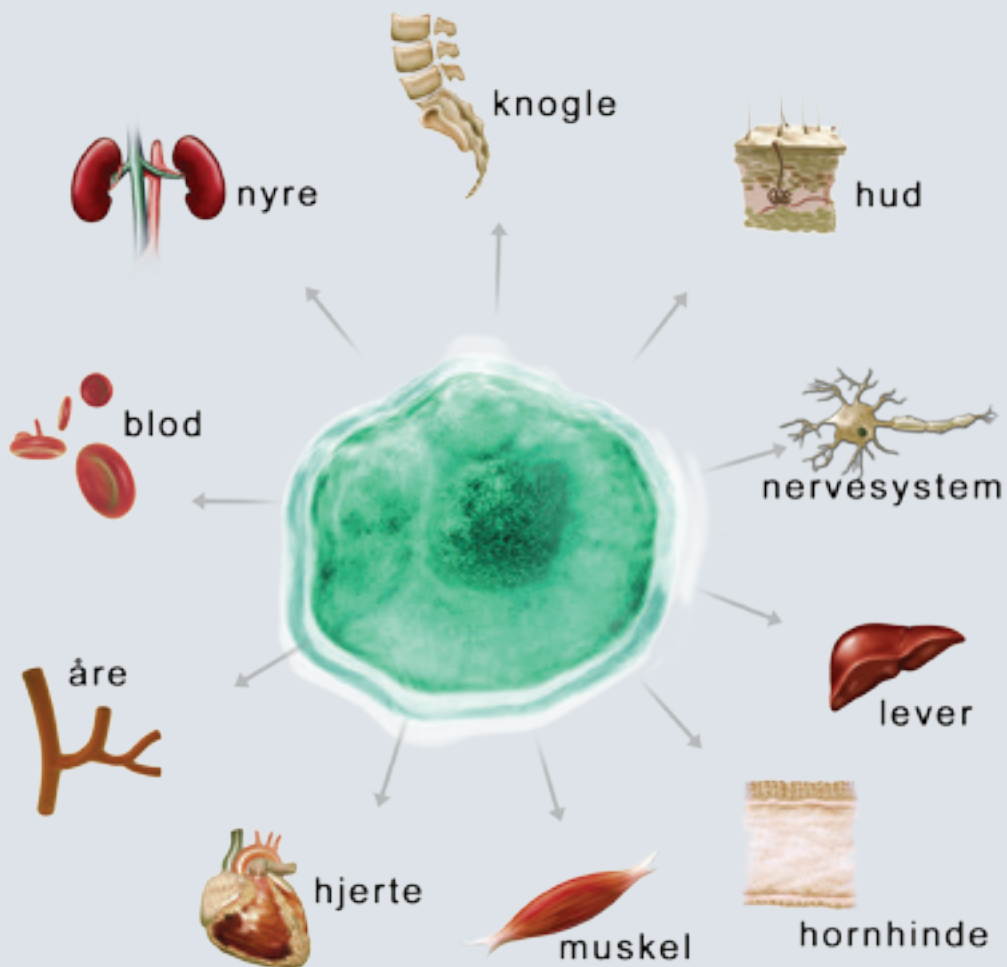
som medfører sygdommen Lebers medfødte blindhed, er langt fremme, og nu undervejs til at blive godkendt til

behandling af sygdommen i USA. Flere behandlingsforsøg har vist en bedring af især synsfelt og orienteringsevne

hos de behandlede børn og unge. Mange andre gener er på verdensplan genstand for igangværende behandlings-

## FIGUR 4

En stamcelle kan specialiseres til at fungere som en hvilken som helst type celle i legemet



forsøg, og antallet stiger år for år. Kennedy Centret har gensidige aftaler om, at danske patienter kan henvises til deltagelse i genterapiforsøg på Moorfields Eye Hospital i London.

Hvilken celle, der udvikles, afhænger af stimuli fra det omkringliggende miljø. Udvikling af stamceller til fuldt fungerende nethindeceller og integration af sådanne nydannede celler i det færdigudviklede øjes nethinde er en meget krævende proces, som man endnu ikke helt har fået til at lykkes. I dyremodeller har forskere dog vist, at det kan lade sig gøre at få stamceller til at dele sig til fotoreceptorer og andre former for nethindeceller. Det er dog ikke tilstrækkeligt at få dannet celler af den rigtige type, de skal også samarbejde med de andre celler i nethinden og indgå korrekt i det komplicerede netværk, der er med til at skabe syn. Hvis det lykkes at udvikle en behandling med stamceller, vil det i princippet kunne anvendes ved alle øjenlidelser, der medfører et tab af nethindens celler. Et andet håb er, at man vil kunne stabilisere døende celler ved implantation af celler, hvis opgave ikke er at se, men

blot at levere biokemiske overlevelseshænder til nethindecellerne i patientens øje.

Patienter, der lider af visse former for Lebers medfødte blindhed og RP, mangler på grund af en genetisk defekt et vigtigt stof i nethinden, der kaldes 11-cis retinal. Dette stof er en vigtig del af den proces, der omdanner lys til nerve-signaler i nethinden.

Mangel på stoffet medfører, at synet er meget svagt allerede fra fødslen. En ny pille indeholder et stof, der kaldes 9-cis-retinal, som kan erstatte funktionen af det 11-cis-retinal, som patienterne mangler. Indtil videre har man behandlet 14 børn og unge med en pille dagligt i 7 dage som led i et forsøg. Elleve af disse børn og unge oplevede med det samme en stor forbedring af især synsfeltet, og 6 af patienterne oplevede også en fremgang i synsstyrken, som stadig varer ved efter mere end et år uden fornyet behandling. Man ved endnu ikke, hvor lang tid effekten vil vare ved. I Danmark kender vi på nuværende tidspunkt 22 børn og unge personer med denne særlige form for Lebers medfødte blindhed. De vil altså potentielt kunne få glæde af

behandlingen. Vi arbejder på, at de kan komme med i behandlingsforsøg inden for den nærmeste fremtid.

## **Fremtidigt behandlingsperspektiv**

Der forestår et stort stykke arbejde med at justere de nye eksperimentelle behandlinger af arvelige øjensygdomme. Sikkerheden skal dokumenteres, og det skal fastlægges, hvilke patienter, der vil have gavn af behandlingerne. De fleste kliniske forsøg er rettet mod enkelte undertyper af øjensygdomme og dermed målrettet ganske små grupper af patienter. Der er dog taget afgørende skridt i retning mod etablering af helt nye behandlingstyper mod hidtil ubehandlelige sygdomme. Der er truffet seriøse forberedelser til, at sådanne behandlinger også vil kunne indføres i Danmark med afsæt i dansk deltagelse i behandlingsforsøg. Vi håber, at vores unge patienter og deres forældre vil være vel motiverede for at deltage i forsøgene. Når forsøgene nærmer sig den fase, hvor der skal rekrutteres frivillige forsøgsdeltagere, vil projekterne blive omtalt i blandt andet VÆRN OM SYNET. ■