



Retinanytt 2022:4

Svenska RP-föreningen

Söker bot mot ögonsjukdomen Retinitis Pigmentosa

december-februari

Våra vetenskapliga hjältar

För inte så länge sedan sa en medlem till mig att “Jag visste inte att RP-föreningen hade ett medicinskt och vetenskapligt råd, det är ju fantastiskt att föreningen har ett sådant!” Självtillhör jag inventarierna i föreningen och har inte tänkt på att alla kanske inte känner till det. För att RP-föreningen ska få vara med i den internationella paraplyorganisationen Retina International krävs det att vi har ett medicinskt och vetenskapligt råd. Syftet med detta är att när vi informerar medlemmar om forskningsnyheter och medicinska nyheter ska de vara vetenskapligt förankrade annars finns risken att informationen skulle kunna vara felaktig eller direkt farligt för hälsan.

Vad gör då detta råd? När vi tar fram forskningsartiklar för Retinanytt så frågar vi dem ofta om råd, både om vilka som är de bästa och mest intressanta artiklarna, men också för att verifiera att vi förstått och översatt dem korrekt. När det är dags för våra vår- och hösthelger ställer de gärna upp och föreläser eller kommer med tips om bra föreläsare. Men även när medlemmar hör av sig till föreningen om olika behandlingar så stämmer vi av med rådet vad vi ska svara eller vem vi ska hänvisa medlemmarna till.

Vilka är då medlemmar i rådet? Fram till

i höst var det professor Sten Andréason och professor Fredrik Ghosh båda från Lund. De båda har varit fantastiska resurser för föreningen, men Sten vill pensionera sig från rådet och även Fredrik önskade att bli ersatt. Det finns dock ingen orsak att oroa sig över det, vi har fått inte mindre än tre nya eminenta medlemmar i rådet, Lotta Gränse och Ulrika Kjellström, båda överläkare vid ögonkliniken i Lund, vilka båda har gedigen erfarenhet av att möta retinitiker på kliniken i Lund, samt professor Anders Kvanta från Karolinska Institutet som är ögonkirurg och har varit involverad i Botniadystrofi.

Svenska RP-föreningen

Postadress:

Gotlandsgatan 44, 4 tr
116 65 STOCKHOLM

Besöksadress:

RP-föreningen
Gotlandsgatan 44, 4 tr

Administratör:

adm (snabel-a) retina-sweden.se

Plusgiro 62 21 08-9

Gåvor pg 24 75 19-2

Webbplats:

www.retinanytt.se
För att logga in på medlems-
sidorna gäller lösenordet
"Nyhet18".

Ansvarig redaktör:

Caisa Ramshage
tfn: 070-60 511 60,
caisa (snabel-a) retina-sweden.se

Karl-Fredrik Ahlmark,
karl-fredrik (snabel-a)
retina-sweden.se

I redaktionen:

Susanne Mirshahi,
tfn: 0730-68 18 80,
susanne (snabel-a)
retina-sweden.se



Retinanytt 2022:4

december-februari

Retinanytt utkommer i mars, juni, september och december. Manusstopp är den 15:e i månaden före utgivningsmånaden.

Innehåll

- 1 Ledare
- 3 Nya medlemsavgifter
- 4 Välkomna till vårdagarna 21-23 april 2023
- 5 Första mötet med RP-föreningen
- 6 Utveckling inom RP-forskning och behandling de senaste decennierna
- 8 RP-genetik och hur gentester tolkas
- 11 Syndromisk RP
- 12 Optogenetik
- 14 RP i barnår och skolåldern
- 16 På gång

Ansvarsbegränsning

Informationen i Svenska RP-föreningens tidning Retinanytt tillhandahålls som en service till läsaren utan någon som helst garanti. Svenska RP-föreningen har ingen möjlighet att i detalj bedöma riktigheten och relevansen i den medicinska information vi publicerar och vi har heller ingen möjlighet att ge medicinsk rådgivning i dessa frågor. Var och en måste själv, tillsammans med sin ögonläkare, bedöma om informationen är korrekt och tillämplig på den egna situationen.

På föreningens höstmöte utsågs Sten Andréasson efter enhälligt beslut till hedersmedlem i Svensk RP-föreningen. Vi tackar både honom och Fredrik Ghosh för deras mångåriga insatser för RP-föreningen. Vi är också oerhört glada att Lotta, Ulrika och Anders tackat ja till att vara vårt nya medicinska och

vetenskapliga råd och tror att de tre tillsammans med sina olika specialiteter kommer att kunna hjälpa oss framöver när vi behöver vägledning i den alltmer vildvuxna RP-forskningen!

Caisa Ramshage
Föreningsordförande

Nya medlemsavgifter

Föreningens utgifter har ökat, precis som för alla andra i samhället, bland annat för tryckningen och distributionen av Retinanytt. Kostnaderna för vår- och höstmötena har ökat och även hyran har höjts för den föreningslokal som vi använder för styrelsemöten och för att förvara dokument.

Vi i styrelsen försöker hitta sätt att hålla kostnaden nere, bland annat delar vi numera vår lokal och därmed kostnaden med ett företag, och allt fler medlemmar går över till att läsa Retinanytt digitalt vilket sänker kostnaderna för porto och tryck. Medlemsavgiften har dessutom inte höjts på över fem år.

Styrelsen föreslog därför på höstmötet i Helsingborg att höja avgiften för samtliga vuxna medlemmar från 275 SEK till 300 SEK, och till 150 SEK för barn under 18 år.

Vi slopar därmed den tidigare varianten där anhörig på samma adress hade lägre avgift. Tidigare har ett skäl att ha lägre avgift om man bor på samma adress varit att man då kan enas om samma tidning, men då fler och fler ändå

läser digitalt känns det mer rättvist att alla vuxna har samma avgift, oberoende av bostadsadress eller om man är anhörig eller stödjande medlem.

Ett annat skäl till att göra denna förändring är att det nu blir lättare för nya medlemmar att välja vilken medlemskategori de tillhör. De nya medlemsavgifterna röstades igenom enhälligt så nu finns nedanstående medlemskategorier och medlemsavgifter:

Personer som har RP eller en annan ärftlig degenerativ näthinnesjukdom: 300 kr/år

Barn under 18 år: 150 kr/år

Anhörig: 300 kr/år

Stödjande medlem (privat/juridisk person): 300 kr/år

Välkomna till vårdagarna 21-23 april 2023

Svenska RP-föreningen välkomnar medlemmar och andra intresserade till en hel vårhelg på Almåsa Havshotell i Stockholm. Under helgen kommer också föreningens årsmöte att äga rum.

Vårdagarna inleds på fredag kväll med middag. Det blir ett varierat program med både inbjudna föreläsare och gruppdiskussioner på olika teman. Detaljer om vårdagarnas program kommer senare.

Vi kommer ordnar en busstransfer mellan Centralstationen och Almåsa hotell båda fredag och söndag.

Mer information och detaljer om helgen kommer i Retinanytt nummer 1 2023. Håll även utkik på föreningens hemsida, där information kommer att publiceras.

**Köp RP-föreningens böcker
“Att leva med RP” och
“Mitt liv en berg- och dalbana”!
Medlemspris 100kr resp. 75kr
+ 40kr i porto per bok.**

**Båda böckerna är tryckta i stor stil
och innehåller även en ljudbok i
daisy-format.**

Första mötet med RP-föreningen

Av: Eva-Lena Lethin

Jag är ny medlem i RP-föreningen sedan bara några månader tillbaka och mitt första möte med föreningen blev höstdagarna på Sundsgården i Helsingborg.

Folkhögskolan ligger vackert till, alldeles i närheten av havet. Meteorologiskt var det fortfarande sommar och på lördagen gick temperaturen upp till hela 15 plusgrader. Programmet var digert och både kroppen och knoppen fick sitt. Det var föredrag om stress och stresshantering, träning, forskning och gentester. Inte bara föredrag om träning förresten utan vi tränade faktiskt, man fick lite träningsvärk i några ryggmuskler som förmodligen inte används så frekvent som de borde, men är viktiga för en bra hållning.

Föreningen hade också höstmöte och ett företag hade visning av hjälpmedel. Alla programpunkter hade intressanta inslag och lärdomar jag kunde ta med

mig.

Eftersom jag tidigare inte träffat någon med RP var det dock gruppdiskussionerna och samtalen under måltider och mingel med retinitiker och deras anhöriga som var allra mest givande för min del. Jag fick ny energi av att höra andras erfarenheter av hur det kan vara att leva med den här typen av synned-sättning och många tips på hur man kan hantera de svårigheter som kan uppstå. Det var befriande att få prata med människor som förstår precis vad man menar och att känna igen sina egna upplevelser hos andra. Jag ser fram emot nästa träff på Almåsa till våren och vill uppmuntra alla som har möjlighet att delta!



Foto på våra nya medlemmar i vårt medicinska och vetenskapliga råd Ulrika Kjellström (längst till vänster) och Lotta Gränse (längst till höger) och i mitten vårt tidigare medicinska och vetenskapliga råd Sten Andreasson.

Utveckling inom RP-forskning och behandling de senaste decennierna

Av: Susanne Mirshahi

Professor Sten Andréasson från ögonkliniken i Lund gästade höstdagarna i Helsingborg och gav en liten exposé över hur vård, behandling och forskning utvecklats under den tid han har arbetat inom RP-området.

Han började med att exemplifiera med en patient han haft på 80-talet som hade RP. Killen kom till ögonkliniken och ville veta mer om sin sjukdom, om han kunde få körkort, vad var orsaken till sjukdomen, hur såg ärftligheten ut, fanns det någon behandling och hur var framtidsmöjligheterna. Det tråkiga var att då fanns egentligen inga svar att ge på någon av hans frågor. Hade han kommit till läkare idag 2022 hade svaren varit betydligt fylligare.

Mycket har hänt sedan 80-talet. Idag vet vi betydligt mer och ett bra samarbete nationellt och internationellt inom forskningen har varit viktigt för att komma vidare. I Lund började man tidigt bygga upp ett RP-register, vilket har varit betydelsefullt för forskningen.

Sten lyfte även fram ett bra samarbete med RP-föreningen, vilket givetvis var roligt att höra. Han har många gånger kunnat hänvisa patienter till föreningen och till vad som skrivits i Retinanytt.

RP-registret startades 1990 av Berndt Ehinger, professor emeritus. Vid ögonkliniken i Lund är numera ett stort antal läkare involverade i behandling och forskning avseende ärftliga retina degenerationer, IRD. Det finns även ett flertal specialutbildade ögonsjuksköterskor, även forskningssjuksköter-

skor, som är vana vid tekniken och de undersökningsverktyg som finns.

Idag är cirka 3800 personer med i RP-registret, många från Skåne förstås, men Sten trodde nog att patienter från de flesta regioner i Sverige finns med i registret. Registret är ett forskningsregister och alla som finns med har lämnat personligt godkännande att finnas med i registret. När uppgifter i registret används i studier används inte personuppgifter, utan dessa är då utbytta mot koder. Det finns mycket strikta regler kring hur ett dylikt forskningsregister får användas. Bara personen själv kan få utdrag ur registret, och andra kliniker kan t.ex. inte få tillgång till uppgifter. Det finns möjlighet för kliniken att kontakta en person som finns med i registret med en fråga om att delta i en studie.

Ett annat område där det sker utveckling är objektiva undersökningsmetoder, som t.ex. elektrofyysiologi för att mäta näthinnans funktion och OCT för att undersöka näthinnans struktur. Även här sker mycket internationellt utbyte av kunskap för att lära mer om hur undersökningsmetoderna används på bästa sätt och hur de kan utvecklas. Sten kom sedan in på hur man kan lära mer om hur man förklarar sjukdomen för andra. T.ex. kanske det inte alltid

fungerar att säga att en person med RP ser dåligt i mörker. Många med RP saknar ledsyn i mörker, vilket förklarar mer än att bara säga "ser dåligt i mörker". Motsvarande gäller avseende bländning, där det är svårt att veta vad bländningskänslig innebär för någon med RP jämfört med en normalseende. Det krävs fortfarande mycket kunskaps-spridning kring vad syn och synfunktion är. Synfunktion är ju så mycket mer än synskärpan, där för någon med RP ett förminskat synfält kan ha betydligt större effekt på synfunktion än den nedsatta synskärpan. Detta är så viktigt att få fram i t.ex. olika intyg som man som retinitiker kan behöva. Synskärpan är ju bara en av flera delar av synen i sin helhet. Ett talande RP-citat: "Man kan se när bussen kommer i mobilen, men man ser inte bussen när den kommer".

Ett område där det hänt otroligt mycket under Stens tid inom RP-forskningen är DNA-diagnostiken. Den första genen som kunde orsaka RP identifierades 1990 av professor Ted Dryja i Boston. Några år senare identifierades första familjen i Norden med denna genotyp. Efter detta genombrott har det kontinuerligt utvecklats, och idag finns 351 gener identifierade, som vi vet kan orsaka sjukdomen.

Sten avslutade sin exposé med att ge lite exempel på behandlingar som har

testats genom tiderna, där man trott att det skulle kunna ha effekt, men senare visat sig helt utan effekt. T.ex. trodde man att THX skulle kunna ha effekt. THX var ett extrakt av kalvbräss som även troddes kunna ha effekt mot cancer och för att stärka immunförsvaret, men någon effekt mot RP hade det ju inte. Andra metoder som man trott på var Kubametoden och placentainjektion, även dessa helt utan effekt. Epilepsiläkemedel som valproinsyra har testats mot RP, men utan effekt, likaså visades dokosahexaensäyra som testats vid könsbunden RP vara utan effekt. Mycket forskning har gjorts på stamceller, men ännu har man inte nått fram till någon fungerande behandling. Däremot finns det flera oseriösa kliniker som erbjuder stamcellsbehandling till höga kostnader, där man som patient riskerar inte bara ekonomin, utan även synen. Andra metoder som har testats är ekrostimulering, akupunktur och akupressur. Här har man inte sett skadliga effekter, men inte heller någon positiv effekt.

Det forsknings-spår som hittills rönt störst framgång är genterapi, där det finns många lovande studier på gång, för flera olika genetiska varianter av IRD (ärfvliga retinala degenerationer). Den första genterapin, Luxturna, finns som godkänd produkt och har hittills getts till en person i Sverige.

RP-genetik och hur gentester tolkas

Av: Caisa Ramshage

Ulrika Kjellström, överläkare och docent vid ögonkliniken Lund, tog oss med på en tur i genernas värld och förklarade för oss retinitiker på föreningens höstdagar hur gentest tolkas.

Kroppen byggs upp av 22 000 gener och generna byggs upp av DNA. DNA bestämmer hur proteiner tillverkas, vilket görs genom att DNA översätts till något som kallas budbärar-RNA (mRNA). Inne i cellen finns det en maskin som producerar proteiner, den läser av budbärar-RNA som om det var ett recept och tillverkar proteiner efter det. Finns det fel i DNA så följer det med till budbärar-RNA och då blir också proteinet fel. Ibland blir det så fel att proteinet inte ens tillverkas.

I varje cell i kroppen så organiseras DNA till strukturer som kallas kromosomer. Människan har 23 kromosompar, där den ena i paret kommer från mamma och den andra från pappa.

De delar av genen som innehåller receptet på hur ett protein ska tillverkas kallas exon, andra delar av genen talar om hur man ska läsa DNA och de delarna kallar man introner. Om man tänker sig DNA som en stor kokbok, så är exonerna recepten och intronerna är stycken mellan recepten som talar om att nu börjar ett nytt recept på sidan 70 och det slutar på sidan 75.

Mutationer är när genen inte blev som den skulle, det kan vara deletion, när en del av receptet har fallit bort, det finns inget socker i sockerkaksreceptet. Det kan vara en substitution när en del har

bytts ut mot något annat, det står att det ska vara salt i sockerkakan istället för socker. Det kan också vara en insertion, när det har tillkommit något som inte ska vara där, det står plötsligt att det ska vara lax i sockerkakan. Det finns också andra sätt det kan gå tokigt på, större delar av kromosomer kan falla bort, komma till, byta plats eller hamna i omvänd ordning.

Genfel kan ärvas på olika sätt, de tre vanligaste sätten är recessivt, dominant eller könsbundet. Ungefär 50-60% av ärftliga näthinnesjukdomar ärvs recessivt, då måste båda föräldrarna ha samma genfel, men de behöver inte ha sjukdomen. Statistiskt sett riskerar en fjärdedel av barnen att få sjukdomen, en fjärdedel blir helt friska och två fjärdedelar eller hälften av barnen blir anlagsbärare även om de själva inte har sjukdomen.

Vid dominant ärftlighet så räcker det att den ena föräldern bär på anlag för sjukdomen och då riskerar hälften av barnen att få sjukdomen. Av alla ärftliga näthinnesjukdomar så är cirka 30-50% dominant ärftliga.

Könsbunden ärftlighet förekommer i cirka 5-15% av fallen. Då sitter anlaget på X-kromosomen som kvinnor har två av och män har en av. Om en mamma är bärare av anlaget så har barnet, om det är en pojke, 50% risk att få sjuk-

domen och om det är en flicka så är det 50% risk att de blir bärare av sjukdomen, men vanligtvis blir de inte själva sjuka, eller så får de lindrig form av sjukdomen. Om det är pappan som har sjukdomen och han får en pojke så blir pojken varken sjuk eller bärare eftersom pojken ärver endast Y-kromosom från pappa, men samtliga döttrar blir bärare eftersom de ärver sin pappas X-kromosom som har anlag för sjukdomen.

Sedan är genetik alltid mer komplicerat när man dyker djupare i det. Även om två syskon får samma genfel så kan det yttra sig olika för att man kan ha andra gener i kroppen som skyddar. Det som beskrivits ovan gäller bara när felet sitter i en enda gen, men det kan finnas fel i flera gener och då blir allt mycket mer komplicerat. Antalet barn som beskrivs i exemplen ovan är bara statistik som gäller på större grupper, föräldrar som båda bär på samma genfel för en recessiv form kan i verkligheten få fyra barn som alla får sjukdomen eller om slumpen vill annorlunda så får de inte ett enda barn som har genfelet.

När man börjar utreda vad för gen det är som orsakar ens RP så börjar läkaren alltid med att fråga hur familjeträdet ser ut för att få en ledtrådtill ärftlighetsgången. Har morfar haft RP och mostrarnas söner har RP kan man misstänka att det är en könsbunden sjukdom.

Det finns olika sorters gentest. Om man själv har RP och vet vad för genfel man har så kan man undersöka om ens partner har samma genfel, då gör man ett singel gentest. Om man ska ta reda på vad för gen det är som orsakar ens RP då använder der man sig av så kallade

NGS-paneler som är specialiserade för näthinne degenerationer, i nuläget cirka 350 olika gener.

Det går också att använda sig av något som heter hel-exom-sekvensering; då får man svar på alla genetiska sjukdomar man kanske bär på, därför är det viktigt att endast titta på de som rör ärftliga näthinnesjukdomar, man kanske inte vill veta vilken risk man har att drabbas av t.ex. cancer. Problemet med dessa är att de endast tittar på exoner och inte på fel som kan ligga i intronerna.

Den sista varianten används framför allt inom forskning och heter hel-genom-sekvensering. Den används för att hitta nya genetiska fel som orsakar sjukdomar och den tittar både på exoner och introner.

När man söker igenom hela genomet så hittar man alltid genetiska varianter, men det behöver inte betyda att de leder till sjukdom. Genfelen klassificeras från klass 1 som anses vara godartade/benigna, över klass 3 oklar, till klass 5 säkert sjukdomsframkallande. För de retinitiker som gör gentest hittar man den bakomliggande genetiska defekten i 60-70% av fallen, men hos 30-40% förblir alltså den genetiska orsaken oklar. Dessa siffror gäller såväl i Sverige som internationellt.

För varje anlag har vi en allel (allel är en plats på kromosom) från vardera föräldern. En biallelisk genetisk sjukdom innebär att det finns en patogen variant på båda allelerna. Om man fått exakt likadant sjukdomsanlag från båda föräldrarna då säger man att det är homozygot, eller så kan man få två olika

genfel på de två allelerna, då säger man att det är sammansatt heterozygot, eller så har man bara ett genfel på den ena allelen och då kallar man det för heterozygot.

Exempel på gensvar är:

Patienten är heterozygot för RPE65 c.1543C>A p.(Arg515Trp) som sannolikt patogen (klass 4). Patienten är heterozygot för RPE65 c544C>T p.(His182Tyr) som är patogen (klass 5).

Det tolkas som patienten är sammansatt heterozygot för två patogena varianter i genen RPE65. Stämmer med att retinal dystrofi associerad med varianter i RPE65 vanligtvis nedärvs autosomt recessivt. Fenotyp och genotyp stämmer. Fenotypen utgör den kliniska bilden, den bild man får av mätningar av synfält, ERG, synskärpa, bilddiagnostik m.m.

Det finns många orsaker till att det är viktigt med genetiken. För att ställa rätt diagnos, för att ge bäst rådgivning vad gäller ärftlighetsmönster och rådgivning vid familjebildning, Vid eventuell pre-implantationsdiagnos där man väljer ut det befruktade ägg som ska

sättas in vid IVF utifrån status på genetik. Det är också viktigt nu när det kommer behandlingar för RP, behandlingarna som nu finns i kliniska försök fungerar endast för vissa genfel.

Luxturna-behandlingen

Den hittills enda godkända behandlingen för RP heter Luxturna. För att kunna få den måste man ha bialleliska mutationer i genen RPE65, båda genfelen måste vara klass 4 eller 5. Dessutom måste man ha tillräckligt mycket levande fotoreceptorer kvar. Utöver det har NT-rådet beslutat att behandlingen måste godkännas av ett behandlingssråd, dock är detta råd ännu inte tillsatt vilket stoppar behandlingar.

Det finns ett antal pågående studier med genterapier för olika retinala degenerationer. Det finns större pågående studier för fem olika genetiska varianter av Retinitis Pigmentosa, och därutöver studier vid t.ex. X-bunden juvenil retinoschis, choroideremi, Stargards sjukdom och akromatopsi. Genterapin för RPE65 finns som godkänd behandling, Luxturna, och det pågår en studie i Sverige för genen RLBP1, för det som kallas Botniadystrofi.

**Vill du starta studiecirkel om RP?
Kontakta RP-föreningens kansli för
att få hjälp och stöd på telefon
08 – 702 19 02 eller skicka
e-post till
adm@retina-sweden.se**

Syndromisk RP

Av: Susanne Mirshahi

Professor Helene Dellfus från Strasbourg, Frankrike pratade på konferensen Retina International på Island i juni om olika syndrom som involverar retinala dystrofier. Syndromisk RP har uppmärksammats mer och mer på senare år och man tror att nästan 30 procent av all RP ingår i ett syndrom, dvs. en sjukdom som involverar ett eller flera organ, utöver ögat och näthinnan.

Vissa gener som är involverade i RP kodar för proteiner som även är viktiga för andra organ, som till exempel njurar eller hörselorganen. Syndromen namnges ofta efter den läkare som först identifierat tillståndet. Tre stora grupper av syndrom med RP är Ushers syndrom (som innefattar flera typer), ciliopatier (ex. Bardt-Biedls syndrom) och metabola syndrom.

Ushers syndrom involverar näthinna samt inneröra. Vanligen får personen en hörselnedsättning redan i unga år, medan synnedsättningen kan komma senare, lite beroende på vilken typ av Ushers syndrom man har (typ 1, 2 eller 3). Typ 1 och 2 är vanligast och man känner idag till ett drygt tiotal gener som kan vara involverade i Ushers, och flera olika mutationer i varje gen.

Ciliopatier är en annan grupp av syndrom, som involverar RP och dessutom cilier eller flimmerhår som finns i många organ i kroppen. Ett syndrom är Bardt-Biedl, som ger problem med njurar, övervikt, ibland extra fingrar och tår med flera symtom. Man känner idag

till 24 olika gener som kan vara involverade i Bardt-Biedl. Ett annat syndrom i denna grupp är Alströms, där man endast känner till en enda gen. Alströms syndrom ger en sjukdom med tidig debut och den medför utöver RP vanligen diabetes, övervikt och kardiomyopati (hjärtsjukdom).

För barn som drabbas av IRD måste man alltid ha i åtanke att det kan vara en del i ett syndrom. En tidig diagnos på syndromet är viktig, för att identifiera alla olika symtom och involverade organ, för att barnet ska få bästa möjliga hjälp. Ett multiprofessionellt omhändertagande är nödvändigt när det handlar om syndrom med RP.

En sak som är viktig att känna till är att om en person med IRD har en mutation i en gen som kan vara involverad i ett syndrom, behöver det inte betyda att hen kommer att få även extraokulära manifestationer (symtom utanför ögat), utan det kan ändå vara isolerad RP i det enskilda fallet. Detta är ytterligare ett tecken på hur svårt det är med kopplingen fenotyp och genotyp.

Optogenetik

Av: Karl-Fredrik Ahlmark

Under RI-konferensen hölls två föredrag om optogenetik, ett av John Flannery från Berkely och ett av Isabelle Audo från INSERM i Paris.

De flesta genmutationer som orsakar ärftliga retinala degenerationer (IRD) skadar stavarna. De celler i näthinnan som är ljuskänsliga är fotoreceptorerna, alltså tappar och stavar, varför man vid IRD nästan alltid förlorar i ljuskänslighet. Men även om man mist ljuskänslighet har många kvar en andrahandsfunktion i fotoreceptorerna, som teoretiskt sett kan återaktiveras. Man kan säga att näthinnecellerna inte kan respondera på ljus, men skalet runt dem finns kvar.

Optogenetik är i grunden en typ av genterapi där man introducerar ett genetiskt material hos en målcell. En virusvektor används som i princip kan vara vilken näthinnecell som helst. Man har utvecklat alger som är ljuskänsliga på liknande sätt som näthinnecellerna, vilka kan öppna en kanal och ordna en mekanisk förändring i cellen. Två typer av protein kan användas: fotopigment som kan respondera på ljus, eller olika typer av opsiner, vanligen kanalrodopsin.

Grundtanken med dessa optogenetiska projekt är att man kan använda genterapi för att förbättra ljuskänsligheten hos andra celler, exempelvis ganglionceller, som därefter kan ersätta fotoreceptorerna. Har man bibehållna fotoreceptorerna anses genterapi, såsom utvecklad av t.ex. Spark Therapeutics

(Luxturna) som den bästa metoden, men för dem som tappat nästan alla fotoreceptorer eller där degenerationen gått långt, kan optogenetik vara aktuellt för att göra nya celler ljuskänsliga. I stället för att sätta in en ersättningsgen är tanken med optogenetik att ge genen en ny funktion.

I dagsläget är utveckling av genspecifika metoder mycket kostsamt (varje metod kan kosta hundratals miljoner), varför de presenterade projekten har för avsikt att vara genoberoende, och alltså fungera för flera olika genmutationer.

En stor nackdel med mikrobiologiska opsiner för att återskapa näthinnans ljuskänslighet är att det kräver mycket hög ljusintensitet för att aktivera kanalrodopsin, vilket krävs för ljuskänslighet. En väg runt detta är att använda opsiner med högre ljuskänslighet men med tillräckligt snabb kinetik för användbar syn. Metoden, som John Flannery använder, är ny för att leverera ett ljuskänsligt protein medelst en virusvektor till specifika andrahandsneuroner för att göra dem ljuskänsliga. Denna adderar en ljusmottaglighet hos de ljuskänsliga neuronerna i näthinnan som finns kvar efter att fotoreceptorerna förtvinat. Denna så kallade GPCR-strategi är att få fotoreceptorernas inre segment att bli ljuskänsliga efter att de

förlorat funktionaliteten i yttre segmenten.

Ljusreceptorn använder antingen retinala eller syntetiska ljusomkopplare "photo switchers" som levereras intravitrialt, vilket har fördelen att undvika en subretinal operation. Cellerna, där receptorn placeras, börjar svara på ljus genom en förändrad neural aktivering, vilket kompenserar för deras förlust av input från fotoreceptorerna, återskapar ljuskänslighet hos näthinnan och sänder synsignaler till hjärnan.

Hittills har de receptorer som använts varit relativt okänsliga för ljus eller responderar alltför långsamt för att kunna stödja funktionell syn. Den nya strategin använder sig av naturliga förstärkninsegenskaper hos GPCR-signaler för att förstärka ljuskänsligheten och hastigheten. GPCR-signaler finns naturligt i tappar och stavar liksom i ganglionceller. Fördelen med detta är att försökspersoner inte ska behöva använda sig av högkänsliga glasögon.

Än så länge har dessa försök gjorts på möss, med användning av RD-musen, och Novartis hoppas att projektet ska leda till kliniska försök med människor inom två år.

I Isabelle Audos projekt, vilket teoretiskt bär stora likheter med Flannerys, används en virusvektor som bär med sig rodopsinet Crimson-R, till ganglioncell-

erna (som är de yttre segmentcellerna). Detta fotopigment är inte tillräckligt ljuskänsligt för att vara användbart, så för att få dem att respondera måste patienterna använda ett par glasögon som omvandlar ljussignaler och stimulerar de nya fotopigmenten i ganglioncellerna. Dessa glasögon bygger på Al-teknik och transformerar ljus och när stimulansen sker i ganglioncellerna, aktiveras ljusseende.

Här pågår redan en fas 1-studie med tre kliniker (Paris, Pittsburgh och London) och deltagarna är personer med långt gången RP men de måste ha en bibehållen synnerv (dvs tillräckligt många levande ganglionceller). Resultaten hittills ger vid handen att deltagare efter injektionen kunnat identifiera vissa objekt med synen medelst glasögonen. Det innebär att personer som i princip varit helt blinda nu kan se vissa saker.

En annan studie med möjlighet att undvika glasögon pågår också, även denna på fas 1-stadiet. Att glasögon kan undvikas beror på att målcellerna inte är ganglionceller utan choroid-celler i bakre näthinnesegmentet och då fotoreceptorerna genom denna injektion i sig själva blir ljuskänsliga.

Man utvecklar samtidigt bättre virusvektorer som ska minska risken för inflammationer samt utveckling av opsiner och metoder för att kunna slippa behov av glasögon för dem som får terapi.

RP i barnår och skolåldern

Av: Susanne Mirshahi

Lotta Gränse är barnoftalmolog (barnögonläkare) och berättade på höstdagarna om diagnostik av RP hos barn och unga. Det är otroligt viktigt att barn får både tidig och korrekt diagnos, för att så tidigt som möjligt få tillgång till den hjälp och rehabilitering som de behöver och har rätt till.

Lotta har jobbat mycket med elektrofysiologiska undersökningar på barn, och har även disputerat inom området.

Synen kan liknas vid en webbkamera som är kopplad till hårddisken, hjärnan. Synen är inte färdigutvecklad hos riktigt små barn, utan det blir den först i 8-10-årsåldern. Vissa delar av synen kan fortsätta utvecklas ända in i tonåren. Därför är synkontroller så viktiga under barnens uppväxt. Vid 4-årskontrollen kontrolleras synskärpa, men man ska även ha observans på annorlunda synbeteende. Vid avvikelser ska barnen remitteras till ögonklinik.

Vid misstanke om sviktande funktion i näthinnan kan elektrofysiologiska undersökningar vara till stor hjälp för små barn, som inte själva kan beskriva vad de ser och inte ser. Genom att titta i ögonbotten kan man se en del, men hos barn med retinala degenerationer kan ögonbotten se normal ut ganska länge, varför elektrofysiologi blir ett viktigt komplement. Symtom som kan ge misstanke hos små barn kan vara t.ex. nystagmus, ögondarr. Nattblindhet kan också visa sig tidigt och tecken på det kan vara att barnet är rädd i mörker. Andra tidiga symtom kan vara bländningskänslighet, översynthet och skelning.

Barn med god synskärpa, men litet synfält, kan ibland uppfattas som att de kanske har koncentrationssvårigheter och därför utredas för ADHD eller annan diagnos. Ett synfältsbortfall gör att det krävs mycket koncentration för barnet, vilket då kan misstolkas som koncentrationssvårigheter, vilket det ju inte är i egentlig mening.

Innan man gör ERG pga. misstänkt retinal degeneration bör helst en magnetröntgen göras, för att utesluta andra orsaker.

Elektrofysiologiska undersökningar, ERG, görs under narkos på små barn. En hel undersökning tar runt 60 minuter att genomföra. Vid fullfälts-ERG krävs att mörkeradaptation görs, och sedan mäts funktionen i hela näthinnan. Man mäter då funktionen i stavarna, som är de ljuskänsliga fotoreceptorerna som finns över hela näthinnan. Tappar finns också i hela näthinnan, men allra mest i gula fläcken. Med multifokalt ERG mäts även funktionen i gula fläcken.

För lite större barn, som själva kan medverka vid undersökningarna, är det viktigt att göra en standardiserad och fullständig utredning på en gång, vilket utöver elektrofysiologi kan innefatta synskärpa, synfält, retcam (ögonfoto), blodprov (gentest) och OCT. Syntavlan måste vara anpassad efter barnets

ålder, och för små barn kan det innebära bilder istället för bokstäver. Synfältstest kan genomföras från 8-10-årsåldern. För mindre barn kan ett enklare synfältstest göras, i form av "boll på pinne".

En så tidig diagnos som möjligt är viktigt för barn. Barnet kan inte själv berätta, varför objektiva undersökningar bidrar mycket till diagnosen. Den tidiga diagnosen är viktig för att få bästa möjliga synrehabilitering. Ett litet barn har lättare att ta till sig hjälpmedel och acceptera sin synnedsättning. Det kan vara mycket svårare för större barn, som ofta vill vara som alla andra och inte alls kännas vid sin synnedsättning.

Om man inte kan få en exakt genetisk diagnos är det ändå av vikt att fastställa om barnet har en stav-tapp-dystrofi eller en tapp-stav-dystrofi, för att ge barnet så god hjälp som möjligt. Om det är ett syndrom behövs även annan hjälp, utöver synen. Exempel på syndrom är Ushers syndrom, som ger både syn- och hörselnedsättning, Bardt Biedl, Spielmeyer Fogt och Alströmers syndrom.

Syncentralen är en viktig instans för att ge barnet rätt hjälp. Där finns tillgång till ett multiprofessionellt team, i form av kurator, optiker, synpedagog med flera.

**RP-föreningens
forskningsfond
Plusgiro 24 75 19-2**

B

Porto betalt
Porto Payé
Sverige

BEGRÄNSAD EFTERSÄNDNING. Vid definitiv

Återsändes därför att

- adressaten är okänd
- adressaten har avlidit
- adressaten har flyttat, ny adress på framsida

Returadress:

Svenska RP-föreningen
Gotlandsgatan 44, 4 tr
116 65 STOCKHOLM

PÅ GÅNG

Samtalskvällar

Vi har samtalskvällar ungefär en gång i månaden på tisdagskvällar på teams. Vi annonserar dem på vår hemsida, på föreningens Facebooksida och med email. Om du under hösten inte har fått email om dessa kvällar betyder det att vi inte har rätt emailadress till dig. Skicka då det mail till adm@retina-sweden.se och tala om att du vill att vi uppdaterar din mailadress i medlemsregistret.

Vårdagar 21-23 april på Almåsa, Stockholm

Se artikel inne i tidningen.