



EUROPEISKA ANIRIDIKONFERENSEN, STOCKHOLM (2 JUNI 2024)

Populärvetenskaplig sammanfattning för patienter av Neil Lagali, professor i experimentell oftalmologi, Institutionen för biomedicinska och kliniska vetenskaper, Linköpings universitet

Konferensen inleddes med vår huvudtalare Tor Paaske Utheim, som talade om torra ögon: myter och fakta. Budskapet var vikten av att bryta den onda cirkeln av torra ögon, ju förr desto bättre, och att komma ihåg att torra ögon är en inflammatorisk sjukdom. Detta är något vi inte bör glömma, eftersom vi vet att torra ögon är mycket vanligt vid aniridi. Vi vet också att de meibomska körtlarna inte fungerar som de ska vid aniridi. Även om tårproduktionen är normal fungerar de meibomska körtlarna inte normalt, vilket försämrar tårfilmens kvalitet. Vi vet också att PAX6-genen påverkar utvecklingen av tårkörteln. Hela tårfilmen och dess sammansättning påverkas vid aniridi. Tårfilmen är mycket viktig för att upprätthålla ögonytans hälsa.

Vi går nu vidare från huvudtalaren till passet om glaukom. Här har Peter Netland mycket vänligt delat med sig av sina insikter. Budskapet är att glaukomdräneringsanordningar har använts i stor utsträckning vid aniridi och de fungerar bra. De är ett bra sätt att minska trycket inuti ögat. Men det är en operation och alla ögonoperationer är ett ingrepp i ögat och medför därför risker. Detta måste både patienter och läkare ha i åtanke. Men det finns några mycket intressanta nya tekniker, såsom minimalt inträngande glaukomoperationer som börjar göras mer i USA. Nu kommer dessa även till Europa och är verkligen mycket lovande operationer för kontroll av glaukom i framtiden. Vi hoppas att denna typ av operation, såsom Xen stent-implantatet, kommer att kunna överföras specifikt till aniridi eftersom detta kan vara en mycket snabb operation som verkligen kan förbättra dräneringen och har färre biverkningar än traditionell glaukomkirurgi. Under de kommande åren hoppas vi att mer klinisk evidens kommer att byggas upp inom detta område.

Vi hade sedan ett mycket viktigt pass om nya forskningsområden inom aniridi som tittar på effekter utanför ögat. När det gäller livskvalitet vid aniridi finns det flera sätt att samla in information. Vi har utformat nya frågeformulär, men även berättelser, intervjuer och narrativ medicin är viktiga för att dokumentera patienters och familjers upplevda erfarenheter av aniridi. Vi har sett här under konferensen att patienters och vårdgivares erfarenheter måste beaktas när man tänker på behandling, när man tänker på hur vi ska förbättra livskvaliteten för patienter med aniridi, och jag tror att vi börjar inse detta mer. Dessa typer av studier och utfallsmått är mycket viktiga, och vi erkänner detta nu även på forskningssidan. En del av syftet med denna konferens är att få ut budskapet om livskvalitet och upplevda erfarenheter hos personer med aniridi till läkarkåren. Hela denna diskussion var mycket intressant.

James Lauderdale presenterade mycket viktig forskning om aniridi och dess effekter på hjärnan. Budskapet var att det finns dokumenterade effekter av aniridi i hjärnan, olika delar av hjärnan som påverkar olika system och i stor utsträckning kan förklara många av de symtom som vi vet att personer med aniridi upplever. Från luktsinne, smaksinne,



Aniridi Sverige

hörsel, auditiv bearbetning, samt tällkottkörteln, till exempel med produktion av melatonin, sömnstörningar och ätproblem som många av er är väl bekanta med, samt effekter som har att göra med nervsystemet och kroppens hormonproduktion. Allt detta kan spåras tillbaka till PAX6-genen och dess nyckelroller i olika system och i hjärnan under utvecklingen. Detta inkluderar bukspottkörteln. Vi hörde också om risken för att utveckla diabetes på grund av nedsatt glukos- och insulinreglering i kroppen vid aniridi. Det här är också en mycket viktig aspekt av den hälsorelaterade livskvaliteten vid medfödd aniridi.

Därefter hade vi ett pass om artificiell iris, katarakt och det bakre segmentet i ögat. Vito Romano sammanfattade kunskapsläget i en systematisk översikt av artificiell irisinoperering med de befintliga implantat vi har idag. I nästan 100 % av fallen opereras den artificiella irisen in samtidigt som en kataraktoperation utförs. Detta är bra, naturligtvis, för att minimera antalet operationer. Men det har visats baserat på all litteratur vi har, att de artificiella irisimplantaten har en betydande risk för att förvärra glaukomet som redan finns i dessa ögon samt stimulera nytt glaukom hos patienter som inte hade glaukom från början. Detta är viktiga överväganden. Även om litteraturen visar att synskärpan förbättras med operationen är det omöjligt att skilja på om denna synskärpeförbättring berodde på kataraktoperationen eller om det berodde på den artificiella irisen. Det mesta av synförbättringen beror sannolikt på kataraktoperationen.

Det är inte klart om det verkligen finns någon fördel med en artificiell iris när det gäller synen. Vi har också hört på konferensen från det lilla belgiska företaget Azalea Vision att den smarta sklerala kontaktlinsen som de utvecklar och nålhålseffekten av irisen i den linsen kan hjälpa till med synen, liksom ljuskänslighet.

Detta följdes av en presentation av Dominique Bremond-Gignac, om bakre segmentavvikelse vid PAX6-relaterad medfödd aniridi. En av huvudpunkterna var underutveckling av gula fläcken som kan graderas och hur detta hänger samman med förekomsten av underutveckling av regnbågshinnan, som inte alltid är lätt att upptäcka. Ett av exemplen som gavs var att en patient med aniridi kunde ha en nästan hel regnbågshinna men ha fullständig underutveckling av gula fläcken.

Om man kan undersöka gula fläcken från barndomen eller till och med hos spädbarn, kan det ge viktig information om möjligheten till synrehabilitering. Eftersom även om resten av ögats delar är klara, kommer synen att begränsas av underutvecklingen av gula fläcken och även av underutveckling av synnerven.

Vi hade sedan ett pass om keratopati (hornhinnesjukdomar) och aniridi. Det presenterades några mycket viktiga fall om keratopati samt resultat från registerstudier i Sverige och Storbritannien. Fall presenterades där aniridipatienter har fått en hornhinnetransplantation. Huvudbudskapet var att vi inte ser goda resultat för hornhinnetransplantation. Hornhinnetransplantation misslyckas vid aniridi, och detta har många orsaker, inklusive att främmande vävnad placeras i ögat. Transplantation medför en immunbelastning på ögat, och det finns redan ett immunförsämrat tillstånd i ögonen hos personer med aniridi. Detta gör transplantation till ett högriskförfarande,



vilket innebär att chansen för framgång redan är ganska låg. Vi diskuterade också hur man definierar framgång. Medicinsk framgång för operationen är inte detsamma som ett framgångsrikt resultat för patienten. Det vi ser med transplantationerna är att man kan få en tillfällig klarhet i hornhinnan efter ingreppet, så synen kan förbättras något, men det är tidsbegränsat, för så småningom kommer keratopatin tillbaka. En patient kan få ett till två års synförbättring, och även i vissa sällsynta fall kanske tre års synförbättring. Men keratopatin kommer att komma tillbaka igen och inte bara det, utan efter ingreppet måste patienterna ta immunförsvarshämmande medicin, systemisk immunsuppression och lokal immunsuppression i ögat. Detta kan vara ganska betungande för patienterna.

Detta innebär att både patienter och familjer, och naturligtvis läkarna, måste ha en seriös och bra diskussion om detta och överväga de risker som är involverade jämfört med den möjliga vinsten eller nyttan. Vi fick viss information om stamcellstransplantation och hornhinnetransplantation tillsammans, vilket kan fungera i ögon som inte har aniridi. Men när man beaktar ett aniridiskt öga finns det en mycket högre risk att även stamcellstransplantation misslyckas.

Så detta måste beaktas. Bara för att en stamcellsbehandling finns tillgänglig betyder det inte nödvändigtvis att det är ett bra alternativ för aniridi, även om vi behåller våra förhoppningar om stamcellsbehandlingar i framtiden. Detta leder oss till vårt pass om stamceller vid aniridi. Det fanns olika insikter baserade på analys av patientmaterial, patientvävnader från de som har genomgått operation, men också celler som härrör från material donerat av patienter med aniridi, och programmering av dessa celler för att bli stamceller och vad vi kan lära oss av det. Vi kan tänka på detta som en möjlig väg till en framtida behandling. Men vi är inte riktigt där än. Det kommer att ta år innan vi kan se möjligheten för några av dessa nya stamcellsteknologier att tillämpas på ögat vid aniridi. Men vi lär oss mycket av den här forskningen just nu, och det kan vara till stor nytta för aniridiker i framtiden.

Ett av budskapen är att allt inte är förlorat, att det finns bevis för att det fortfarande finns stamceller i hornhinnorna och hornhinnekanten i ögon med aniridi. Men det är bara det att vi måste försöka lista ut hur man aktiverar dem. Vad gick egentligen fel? De fungerar inte som de ska. Det är ett tecken på hopp att vi åtminstone ser dessa bevis på stamceller som fortfarande finns vid aniridi. Det är upp till forskarna att försöka ta reda på vilka mekanismerna är, vad som händer och hur vi kan försöka få dessa stamceller att göra vad de ska göra så att vi förhindrar att kärlen växer in i ögat. Kärlen i hornhinnan påverkar synen så mycket. Det pågår mycket forskning inom detta område, så det finns anledning att vara hoppfull.

Vi hade sedan ett pass om genetik och aniridi, där Maria Moosajee och Sophie Valleix föreläste. Ett av budskapen var att det är mycket viktigt att göra en genetisk analys där vi kan vid aniridi, även om det inte är tillgängligt överallt i alla länder. Men där det är möjligt rekommenderas starkt att ha den genetiska rapporten eftersom den även idag kan berätta något om vilka effekter aniridi kommer att ha i ögat. Vad är prognosen? Kommer ett barn kanske att ha systemiska effekter eller inte? Det kan också hjälpa, även i samband med genetisk rådgivning, att veta vilken den faktiskt påverkade genen och



mutationen är. Det är också viktigt för framtiden, eftersom ju mer vi lär oss om genetiken, desto viktigare kommer det att bli att verkligen ha väldokumenterad genetik för patienten.

Även i vårt sätt att prata om aniridi inom läkarkåren och som forskare, eftersom sjukdomen är så mångfacetterad, måste vi börja använda genetiken för att vägleda oss i hur vi beskriver vad en patient faktiskt har. Detta handlar om vilken typ av mutation men också vilken typ av fenotyp de har. Vi bör inte underskatta effekten av att namnge något och hur mycket det kan hjälpa till att föra den medicinska vården och forskningsområdet framåt. Det är också viktigt att ha i åtanke att vi kommer att fortsätta diskussionerna med många av forskarna på den här konferensen, för att försöka utveckla en konsensus om hur vi kan namnge detta PAX6-aniridisyndrom/spektrum. Det kommer att fortsätta efter den här konferensen och det är en bra sak som har kommit ut av denna konferens, att försöka uppnå konsensus om namngivning av sjukdomen och dess varianter.

Vi hade sedan ett pass om hantering av aniridi, särskilt hos barn. Vi lyssnade till Fabian Fries och Nora Szentmary från Schwiete Center for Aniridia i Homburg där många tyska patienter med aniridi behandlas. Från de hundratals patienterna där lärde vi oss vad data säger oss om sjukdomens progression och hur detta hanteras. Dominique Bremond-Gignac talade sedan i passet om riktlinjerna för aniridi. Riktlinjerna är så viktiga för många olika grupper, för patienterna och för läkarna. Vi har riktlinjer i flera specifika länder, men vi har inte paneuropeiska riktlinjer. Detta är något som kommer att hända mycket snart och de europeiska riktlinjerna kan spridas till många olika grupper och länder för att fungera som en resurs. Det kommer verkligen att bidra till aniridivården och vara en resurs även för patienterna. Det här är ett fortlöpande arbete, men det kommer snart att bli verklighet, och många personer här på mötet är inblandade i det. Dominique Bremond-Gignac leder det här arbetet baserat på de franska aniridiriktlinjerna och COST Action-arbetsgruppen.

I morse hade vi ett pass om genterapimetoder inklusive ett föredrag av Elisabeth Simpson, som visade oss nya musmodeller av aniridi, hur viktiga de är samt vikten av att de efterliknar vad som verkligen händer hos patienter med aniridi. Och vi kommer närmare och närmare att ha en utmärkt modell för den mänskliga sjukdomen, vilket verkligen är lovande eftersom ju bättre modell vi har för den mänskliga sjukdomen, desto fler saker kan vi testa, och desto mer relevans kommer det att ha när vi kan utveckla nya behandlingar och försöka få dem till första kliniska prövningar. Jag tror att vi redan är vid en punkt där vi har modeller som verkligen är mycket bra och vi använder dessa modeller nu. I morse hörde ni två föredrag om att karakterisera dessa musmodeller av aniridi och hur nära de är det som vi ser hos patienter. Detta är mycket lovande.

Sedan hörde vi om teknikutveckling. Andrew Hopkinson pratade med oss om omnigenprodukten, som är amnionmembranet. Det är spännande att detta är ett sätt att använda amnionmembranet utan kirurgi, och vi hoppas att produkten kommer att göra denna läkande vävnad tillgänglig för fler människor och för fler symptom än vad som



Aniridi Sverige

traditionellt har gjorts hittills. Andrew visade några fina resultat med patienter med aniridi som har fått detta amnionmembran och att det verkligen främjade läkning hos patienterna. Det är verkligen något som vi vill bygga vidare på i framtiden eftersom det bara skulle öka tillgången och öka tillgängligheten för detta behandlingsalternativ för aniridi.

Vi hörde sedan från Andres Vasques Quintero från företaget Azalea Vision om den dynamiska kontaktlinsen med en inbyggd anpassad iris. Detta är mycket lovande, men det kommer troligen att ta tre till fem år innan vi får en produkt som är tillgänglig. Men företaget pratar redan med grupper med aniridi för att utforma enheten specifikt för aniridi. Han visade att bara genom att kontrollera iris och diametern för att reglera mängden ljus i ögat kan synen förbättras. Vi har även i åtanke att det förekommer underutveckling av gula fläcken. Men jag tror att om vi bara kan få en liten förbättring av synen, kan det innebära en stor skillnad för patienterna funktionellt också. Det faktum att denna enhet inte behöver ha en central pupill, utan den kan anpassas till den enskilda personen och till och med till den specifika hornhinnans krökning, gör den till en skräddarsydd lösning för varje enskild patient.

Slutligen hade vi en bra paneldiskussion om att föra behandlingar från djurmodeller till kliniken. Vi ser att det kanske tar tre till fem år om det är ett läkemedel som vi återanvänder eller ett redan godkänt läkemedel, men kanske närmare tio år eller mer om det ska vara en ny behandling, ett nytt läkemedel eller en ny stamcellsbehandling, till exempel. Men det är viktigt att hålla alla dessa undersökningslinjer igång med tanke på framtiden. Vi vet aldrig vad som kommer att hända och vilka behandlingar som kommer att vara de mest fördelaktiga för patienter i framtiden och därför kan inte vikten av mångfasetterad forskning på olika fronter underskattas.