

SAMENVATTING VOOR NIET-DESKUNDIGEN

Ouderdoms-gerelateerde macula degeneratie (OMD) is de belangrijkste oorzaak van blindheid bij mensen ouder dan 65 jaar. In OMD is het centrale deel van het netvlies, genaamd macula of gele vlek, aangetast. In de macula is juist de gezichtsscherpte het hoogst. In de late stadia van de ziekte verdwijnen de lichtgevoelige cellen van het netvlies langzamerhand. Een veelvoorkomende complicatie van OMD is de groei van vaatjes onder het netvlies, wat 'natte' of 'neovasculaire' OMD heet. De oorzaken en het ontstaan van OMD zijn nog niet duidelijk en worden langzaam ontrafeld, dankzij vele studies die naar dit onderwerp worden verricht. Kennis omtrent de oorzaken en ontstaan van deze oogziekte kunnen leiden tot nieuwe behandelingen en, mogelijk nog belangrijker, tot vormen van preventie. Het doel van dit proefschrift was het onderzoeken van enkele van de vele moleculaire veranderingen die zich voordoen tijdens de ontwikkeling van OMD.

In het **eerste deel (Hoofdstuk 1, 2 en 3)** worden de klinische, microscopische en moleculaire kenmerken van OMD beschreven. Theorieën over mogelijke mechanismen die tot OMD leiden worden besproken. De rol van celdood tijdens het verouderingsproces van het netvlies wordt besproken. Het grootste deel gaat over de rol van groeifactoren in het ontstaan van neovasculaire OMD. Deze groeifactoren stimuleren vaatjes om dwars door de grenzen van de normale anatomie heen te groeien tot onder het netvlies. Daarbij wordt een litteken gevormd, dat choroidale neovascularizatie (CNV) wordt genoemd. Er zijn al veel groeifactoren geïdentificeerd, die een

rol spelen in het ontstaan van CNV, maar andere moeten nog onderzocht worden.

Met toenemende leeftijd vermindert de dikte van het netvlies. Er is nog niet veel bekend over de manier waarop cellen verdwijnen bij dit proces. In het **tweede deel** van dit proefschrift (**Hoofdstuk 4**) wordt een manier van celdood bestudeerd, te weten apoptose. Apoptose kan gezien worden als een soort zelfmoordprogramma, aanwezig in alle lichaamscellen. Door apoptotische celdood kunnen cellen verdwijnen zonder dat het omliggende weefsel hier nadeel van ondervindt. In dit onderzoek bestudeerden wij de aanwezigheid van apoptose in de macula van rhesus aapjes van verschillende leeftijd. We vonden een zeer gering aantal apoptotische cellen in het netvlies van aapjes van alle leeftijden, met een toename ervan in de oudere aapjes. De dikte van het netvlies nam af met toenemende leeftijd. De aanwezigheid van enkele eiwitten die invloed hebben op apoptose, namelijk Bcl-x, Fas en Fas-ligand, bleven gelijk bij alle leeftijden. Deze bevindingen kunnen er op wijzen dat apoptose in het netvlies van apen van alle leeftijden voorkomt, met mogelijk een toename in de oudste leeftijdsgroep. Tevens tonen wij aan dat apoptose het proces kan zijn waardoor het netvlies dunner wordt gedurende het verouderingsproces.

Onder het netvlies ligt een gepigmenteerde cellaag, het retinale pigment epitheel (RPE). Het niet goed functioneren van het RPE lijkt een centrale rol te spelen in het ontstaan van OMD. In combinatie met andere factoren kan dit slecht functioneren uiteindelijk leiden tot neovasculaire OMD. De apoptose-regulerende eiwitten Fas en Fas-ligand spelen een rol in het proces van vaatnieuwvorming. Recent is voorgesteld, dat de aanwezigheid van Fas-ligand op RPE cellen vaatnieuwgroei onder het netvlies tegenhoudt door de groeiende vaatjes aan te zetten tot apoptotische celdood. Het zou mogelijk kunnen zijn dat Fas-ligand verminderd aanwezig is op RPE cellen van oudere personen en daardoor de vaatnieuwvorming niet meer

tegen kan gaan. In **Hoofdstuk 5** onderzochten wij dit door het vóórkomen van Fas-ligand op het RPE in het verouderende netvlies te bepalen. Wij vonden dat de aanwezigheid van Fas-ligand hetzelfde was in alle leeftijdsgroepen, evenals in groepen met en zonder OMD. Verder was de aanwezigheid in het RPE hetzelfde in CNV die onder het RPE groeiden als in CNV die door het RPE heen onder het netvlies groeiden. Daarom lijkt het niet waarschijnlijk dat Fas-ligand op het RPE een belangrijke onderdrukker is van de doorgroei van het CNV tot onder het netvlies.

In het **derde deel** van dit proefschrift bestudeerden wij enkele groeifactoren die mogelijk een rol spelen in het ontstaan van neovasculaire OMD. In **Hoofdstuk 6 en 7** wordt de Insulin-like Growth Factor-familie onderzocht. Insulin-like Growth Factor-I (IGF-I) is een eiwit dat lijkt op insuline en dat vrijwel alle lichaamscellen kan aanzetten tot groei. Als IGF-I gebonden is aan een van zes IGF-bindende eiwitten (IGFBPs), functioneert deze niet. Deze IGFBPs vormen een soort reservoir voor IGF-I dat niet direct nodig is. Ook hebben de meeste IGFBPs een aanvullende rol waar IGF-I binding niet voor nodig is, waaronder het stimuleren van celgroei en aanzetten tot apoptose. IGF-I beïnvloedt alle stappen van het proces van vaatnieuwvorming. Daarom bestudeerden wij de aanwezigheid van IGF-I, zijn receptor IGF-IR en IGFBP-1 t/m -6 in ogen met neovasculaire OMD. We vonden IGF-IR, weinig IGF-I en vrijwel alle IGFBPs in diverse celtypen van CNVs. Deze resultaten kunnen wijzen op een rol van deze familie van groeifactoren in het ontstaan van neovasculaire OMD. De functie die de diverse IGF familieleden hierin hebben moet nog worden vastgesteld.

Niet alleen vaatstimulerende groeifactoren hebben invloed op het ontstaan van vaatnieuwvorming in het oog. Het lijkt eerder een (on-)balans te betreffen tussen groeistimulerende en groeiremmende factoren. Somatostatine is een groeifactor die vaatnieuwvorming

indirect remt door de afgifte van groeihormoon uit de hersenen te verminderen. Hierdoor komt weer minder IGF-I in het bloed vrij. Somatostatine heeft ook directe groeiremmende effecten op diverse cellen die bij vaatnieuwvorming een rol spelen. In **Hoofdstuk 8** toonden wij aan dat de meeste vaatjes in pasgevormde CNV in ogen van patiënten met OMD een receptor voor somatostatine bevatten. Deze receptor bindt tevens medicamenten die sterk op somatostatine lijken, zoals octreotide. Daarom zouden deze somatostatine-achtige medicamenten een interessante behandeling kunnen blijken voor pas gevormde neovasculaire OMD.

In **Hoofdstuk 9** bespreken we een experimentele behandeling van neovasculaire OMD. Bestraling kan vaatnieuwvormingen remmen en is de laatste jaren gebruikt met het doel verder gezichtsverlies bij sommige patiënten met neovasculaire OMD te voorkómen. In dit onderzoek bestudeerden wij onder de microscoop de ogen van een patiënt met neovasculaire OMD in beide ogen, die met een lage dosis was bestraald op een oog, drie jaar voor zijn overlijden. We konden geen effecten van de bestraling aantonen bij deze patiënt.

In **Hoofdstuk 10** worden de bevindingen van deze onderzoeken besproken in het licht van de huidige kennis van zaken. Problemen die we tegenkwamen worden aangestipt en een theoretisch model van het ontstaan van OMD wordt in een figuur geschetst. Suggesties voor verder onderzoek worden naar voren gebracht, waaronder de eigenschappen van het ideale diermodel voor onderzoek naar OMD.