

Jaskra – nowe możliwości, nowe badania

Glaucoma – new possibilities, new research

Dorota Szumny^{1,2}, Małgorzata Mulak^{2,3}

¹ Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Adam Szela

² Klinika Okulistyki, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojto

³ Katedra i Klinika Okulistyki, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojto



STRESZCZENIE

Od wielu lat trwają prace badawcze nad opracowaniem skutecznych i bezpiecznych leków przeciwjaskrowych. Podstawę leczenia stanowi ciągle baroprotekcja, ponieważ jest to praktycznie jedyna dostępna metoda umożliwiająca ochronę nerwu wzrokowego i spowolnienie progresji, jaka może być łatwo kontrolowana przez lekarza okulistę. Badania prowadzone są również w kierunku neuroprotekcji; ocenia się w nich związki zarówno nowe, jak i te, które od lat są już stosowane w ramach leczenia wspomagającego. Największe nadzieje wzbudza terapia genowa, wiąże się z nią jednak jeszcze wiele problemów do rozwiązania, ale tylko ona może umożliwić całkowite wyleczenie.

Słowa kluczowe: jaskra, leczenie, nowe leki, nowe terapie, neuroprotekcja, terapia genowa

NAJWAŻNIEJSZE

W pracy opisano nowe leki w leczeniu jaskry, które zostały wprowadzone, oraz terapie, które są obecnie badane.

HIGHLIGHTS

The paper describes new drugs for the treatment of glaucoma that have been introduced and therapies that are currently being investigated.

ABSTRACT

Research efforts to develop effective and safe antiglaucoma drugs have been ongoing for many years. The cornerstone of treatment is still baroprotection, as this is virtually the only method available to protect the optic nerve and slow glaucoma progression, which can be easily controlled by an ophthalmologist. Research is also being conducted in the direction of neuroprotection, where new compounds are being evaluated, as well as those that have been used for years as adjunctive treatments. The greatest hope lies in gene therapy, which still has many problems to be solved, but it is the only one that offers hope for the patient's complete recovery.

Key words: glaucoma, treatment, new drugs, new therapies, neuroprotection, gene therapy

WSTĘP

Jaskra, wieloetiologiczna choroba nerwu wzrokowego, jest znana od dawna i od wielu lat trwają prace badawcze nad opracowaniem skutecznych i bezpiecznych leków przeciwwzrostkowych. Podstawę leczenia nadal stanowi baroprotekcja, ponieważ jest to praktycznie jedyna dostępna metoda umożliwiająca ochronę nerwu wzrokowego i spowolnienie progresji, jaka może być łatwo kontrolowana przez lekarza okulistę [1].

Nowe preparaty nie tylko zmniejszają produkcję cieczy wodnistej i zwiększają jej odpływ różnymi drogami, ale także mają bezpośredni wpływ na strukturę siateczki beczkowej i kanału Schlemma, modelując kształt komórek za pośrednictwem zawartej w mięśniach gładkich trabekulum specyficznej α -aktyny. Do enzymów regulujących skurcz i rozkurcz mięśniówki beczkowej należą: kinaza Rho (ROCK, *Rho-associated protein kinase*), kinaza i fosfataza lekkich łańcuchów miozyny, adenylocyklofosfataza oraz inne [2, 3].

NOWE LEKI

Nowym, aczkolwiek nie do końca nowatorskim lekiem jest **latanoprost bunod**, będący połączeniem znanej od dawna prostaglandyny (0,024% latanoprost) z nową cząsteczką, którą jest monoazotan butanediolu. Lek ten o nazwie handlowej Vyzulta został zatwierdzony przez amerykańską FDA (Food and Drug Administration) w roku 2017. Preparat działa dwutorowo: latanoprost zwiększa odpływ cieczy wodnistej drogą naczyniówkowo-twardówkową, natomiast monoazotan butanediolu uwalnia tlenek azotu, przez co powoduje rozluźnienie beczkowej i kanału Schlemma, co poprawia odpływ przez kąć tęczykowo-rogówkowy. Relatywnie nowym lekiem hipotensyjnym, aczkolwiek zarejestrowanym w Japonii już w roku 2014, jest inhibitor kinazy Rho – **ripasudil**, dostępny pod nazwą handlową Glanatec. Może on być stosowany we wszystkich typach jaskry (pierwotnej otwartego kąta, zamykającego kąta, wtórnej), w monoterapii oraz w połączeniach ze wszystkimi kroplami przeciwwzrostkowymi. Nie powoduje istotnych działań niepożądanych, rzadko obserwuje się po jego użyciu alergiczne zapalenie spojówek i brzegów powiek. Należy jednak mieć na uwadze, że znaczne uszkodzenie beczkowej wpływa na skuteczność preparatu, dlatego ripasudil lepiej stosować na wczesnych etapach jaskry [4].

Do leków z tej grupy należy także zarejestrowany przez FDA w roku 2017 **netarsudil**, składający się z dwóch inhibitorów: ROCK oraz transportu norepinefryny (NET, *norepinephrine transporter*), o nazwie handlowej Rhopressa. Lek ma dwojakie działanie: hamowanie kinazy Rho powoduje relaksację beczkowej, co ułatwia odpływ cieczy wodnistej drogą konwencjonalną, a blokada transportu norepinefryny zmniejsza wytwarzanie cieczy wodnistej. Krople stosuje się raz dziennie; przy wyższych dawkach mogą

wystąpić reakcje krzyżowe z innymi enzymami kinazy, co zwiększa ryzyko działań niepożądanych.

W trakcie badań znajduje się preparat złożony netarsudilu i latanoprostu.

Trwają także badania kliniczne nad innymi preparatami, takimi jak modulujący beczkowe selektywny agonista receptora adenylocyklofosfatazy A_1 , czyli **trabodenason**, który zwiększa wydzielanie i aktywuje metaloproteinazy (MMP, *matrix metalloproteinases*), przez co zmienia strukturę trabekulum i ułatwia odpływ cieczy wodnistej przez kąć przesączania. Badania kliniczne obejmują też prace nad połączeniem trabodenasonu z latanoprostem [5].

Obecnie (początek 2023 r.) w **III fazie badań klinicznych** dotyczących jaskry ocenie spośród znanych do tej pory związków podlegają następujące substancje: metformina (neuroprotekcja), nikotynamid, *Ginkgo biloba*, α -tokoferol, sildenafil, memantyna, octan glatiramery (neuroprotekcja), trabodenason [6].

NOWE DROGI PODANIA LEKÓW

Zainteresowanie budzą też inne formy aplikacji leków, np. preparaty w formie depot, polimery podpowiekowe lubiniekcje podspojówkowe, okołogałkowe czy doszkliskowe mikrocząsteczek leku – podawane w różne miejsca, np. w okolicę ciała rzęskowego lub bliżej siatkówki. Te nowe metody mogłyby pozwolić na stopniowe, powolne uwalnianie leku, bez konieczności codziennej aplikacji kropli [7, 8].

NEUROPROTEKCJA

Innym niż redukcja ciśnienia wewnątrzgałkowego trendem terapii jaskry jest neuroprotekcja. Problem z odnową nerwu wzrokowego wiąże się z jego właściwościami histologicznymi. Nerwy obwodowe mają osłonkę mielinową zbudowaną z limfocytów (komórek Schwanna), które umożliwiają ich regenerację, natomiast nerw II jest otoczony osłonką mielinową złożoną z oligodendrocytów, które tej zdolności nie posiadają [9–11].

Jednym z preparatów mogących pełnić funkcję neuroprotekcijną jest **cytykolina** (CDP-cholina), naturalny składnik żywych organizmów, prekursor fosfatydylochliny (fosfolipidu błony komórkowej). To związek wykorzystywany od dawna w neurologii jako wspomagający w terapii udarów i choroby Parkinsona. Cytykolina wykazuje działanie ochronne: hamuje uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych z fosfolipidów komórek nerwowych, zwiększa stężenie w siatkówce antyapoptotycznego białka bcl-2 oraz chroni przed toksycznym działaniem glutamianu. Neurologowie wykorzystują jej zdolności zwiększania stężenia neuroprzekazników, takich jak dopamina, noradrenalina czy serotonina. Neuroprotekcyjne działanie cytykoliny wykazano także w jaskrze, w badaniach *in vivo* i *in vitro* [12, 13].

Rejda i wsp. przeprowadzili badania doświadczalne na szczurach ze zniszczonymi nerwami wzrokowymi; zwierzętom dootrzewnowo aplikowali cytykolinę, a następnie ocenili stan komórek zwojowych siatkówki (RGCs, *retinal ganglion cells*). U zwierząt leczonych cytykoliną badacze stwierdzili mniejszą utratę komórek zwojowych niż w grupie kontrolnej [14].

Badania przeprowadzone w ostatnich latach udowodniły przydatność tego związku w terapii chorób nerwu wzrokowego, w tym jaskry, wykazały bowiem korzystny wpływ domięśniowej, a także doustnej suplementacji na parametry wzrokowych potencjałów wywołanych (zmniejszenie latencji i wzrost amplitudy) oraz na parametry pola widzenia i badań elektrofizjologicznych (VEP). Zalecana dawka cytykoliny wynosi 500–2000 mg na dobę. Na komórki zwojowe pozytywnie wpływa także cytykolina w kroplach; badania na zwierzętach doświadczalnych wykazały bowiem, że podana miejscowo przenika do ciała szklanego, a nośnikiem jest wielkocząsteczkowy kwas hialuronowy. Dostępna cytykolina w kroplach (Citogla VIS) zawiera 0,075% kwas hialuronowy oraz 2% cytykolinę w roztworze liposomalnym (nośnik cytykoliny) [13].

Neuroprotekcja – terapie eksperymentalne

Wśród różnych strategii o potencjalnym działaniu neuroprotektynym badane są również takie substancje jak: antagoniści glutaminianu (np. memantyna, ekstrakt z *Ginkgo biloba*), czynniki neurotroficzne (np. BDNF [*brain-derived neurotrophic factor*] i CNTF [*ciliary neurotrophic factor*]), blokery kanałów wapniowych (np. nimodypina), antyoksydanty (np. naturalne flawonoidy, koenzym Q10), agoniści receptora α_2 -adrenergicznego (np. brymonidyna), inhibitory syntazy tlenu azotu, leki wpływające na przepływ naczyniowy krwi stosowane jako leki przeciwjaskrowe oraz transplantacja komórek macierzystych w celu ochrony komórek zwojowych siatkówki [15].

Poszukiwane są również inne punkty uchwytu dla ochrony nerwów. W komórkach zwojowych zidentyfikowano białko regulatorowe HuR, wiążące RNA (tzw. białko nieśmiertelności), odpowiedzialne za prawidłowe funkcjonowanie siatkówki i warunkujące endogenną neuroprotekcję. Białko wiążące RNA, HuR, moduluje przetwarzanie mRNA i ekspresję genów kilku białek odpowiedzi na stres. Stwierdzono obniżenie stężenia tego białka u chorych na jaskrę pierwotną otwartego kąta oraz u szczurów z indukowaną jaskrą. Wydaje się, że zwiększenie stężenia białka HuR może znacznie spowolnić progresję jaskry [16].

Badacze muszą się mierzyć z różnymi trudnościami. Oprócz nowych, potencjalnie leczniczych substancji pracuje się nad udoskonaleniem metod badawczych, aby nowe terapie można było zastosować w warunkach klinicznych. Nowatorską terapię zaproponowali badacze z Górnego Śląska. W badaniach *in vitro* oraz na modelach zwierzęcych oceniali oni

zastosowanie komórek Schwanna pozyskiwanych z nerwów kulszowych szczurów. Specjalnie przygotowane komórki Schwanna wstrzyknięto do ciała szklanego i uzyskano pozytywne efekty: działanie neuroprotektynne oraz pobudzenie regeneracji komórek zwojowych. Nowa metoda eliminuje niektóre bariery w transplantacji komórek prekursorowych i pozwala na obserwację bezpośrednich efektów neuroprotektynnych i regeneracyjnych w jaskrze bez dodatkowych modyfikacji przeszczepianych komórek [17].

EKSPERYMENTALNA TERAPIA GENOWA

Terapie genowe w okulistyce nie są nowością. Kilka ocnych terapii genowych zostało już opracowanych w laboratoriach i przeniesionych do badań klinicznych dla pacjentów. W grudniu 2017 r. FDA zatwierdziła pierwszą wirusową oczną terapię genową: neparwowek woretygeny (Luxturna™, Spark Therapeutics, Inc.) do leczenia dwóch postaci dziedzicznych dystrofii siatkówki (retinopatia barwnikowa i wrodzona ślepotę Lebera) [18].

Terapia genowa polega na wprowadzeniu, usunięciu lub zmianie materiału genetycznego wewnątrz komórek w celu naprawy lub kompensacji utraty funkcji genu. Zmiana materiału genetycznego pozwala zwiększyć produkcję białek, które będą zwalczać chorobę, a nawet wytwarzać w tym celu nowe białka.

Terapia genowa może być stosowana w odniesieniu do genetycznych czynników ryzyka przez zastąpienie lub wyciszenie wadliwych genów, które przyczyniają się do rozwoju i progresji jaskry. Może ona również umożliwiać komórkom w oku ciągłą produkcję leków, zastępując w ten sposób potrzebę codziennego stosowania kropli do oczu z daną substancją leczniczą [19].

Aby uzyskać efekt terapeutyczny, do oka wstrzykuje się materiał genetyczny, taki jak DNA lub RNA. Jednym z powszechnych i skutecznych sposobów podawania tego materiału jest stosowanie cząstek wirusowych lub wektorów, które przenoszą materiał genetyczny do interesujących nas komórek. Komórki mogą również zostać pobrane bądź przetworzone z komórek macierzystych, poddane terapii genowej w naczyniu w laboratorium, a następnie wstrzyknięte do oka. Spośród wektorów wirusowych wykorzystywane są retrowirusy, adenowirusy i wirus adenoasocjacyjny, natomiast stosowane wektory niewirusowe to materiał DNA, jak liposomy lub nagi DNA, oraz białkowe, np. terapia komórkowa [19].

Zaletą terapii genowej jest możliwość specyficznego ukierunkowania na znane mechanizmy chorobowe i komórki oraz perspektywa, że jednorazowe podanie spowoduje długotrwały efekt terapeutyczny, a być może także wyleczenie. Dzięki wstrzyknięciu wektora terapii genowej bezpośrednio do oka leczenie osiąga pożądaną cel skuteczniejszą niż po zastosowaniu kropli do oczu lub leków doustnych. Narząd

wzroku to doskonały cel dla terapii genowej, ponieważ tworzy oddzielny przedział, w którym stan zapalny jest stosunkowo wyciszony w porównaniu z innymi organami [18].

Potencjalne strategie terapii genowej w jaskrze

Najbardziej obiecujące strategie terapii genowej opracowywane w celu leczenia jaskry nakierowane są na obniżenie ciśnienia w oku w mechanizmie zwiększenia odpływu cieczy wodnistej lub zmniejszenia jej produkcji. Zwiększony drenaż przez drogi odpływu cieczy wodnistej mógłby być osiągnięty poprzez wstrzyknięcie wektora terapii genowej do komory przedniej, natomiast zmniejszenie produkcji – przez wstrzyknięcie do komory ciała szklстого [2].

Terapia genowa w jaskrze badana jest zarówno na zwierzętach (myszy, szczury, króliki, małpy) oraz ludzkich liniach komórkowych komórek siateczki beleczkowania, jak i na ludziach. Geny, które obecnie podlegają ocenie to: p27^{KIP1}, RhoA, GFP/LacZ, CMV, WPRE, MMP-3, transferaza C3, RhoA, receptor P2Y₂, receptor β_2 -adrenergiczny [7].

W artykule opublikowanym w „Nature” w 2022 r. badacze oceniali terapię genową, której celem było trwałe obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego za pośrednictwem biosyntezy *de novo* prostaglandyny F2 α w obrębie komory przedniej. Badanie to wykazało zależne od dawki obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego u normotensyjnych szczurów przez 12 miesięcy. Co istotne, leczenie mogło zostać tymczasowo wstrzymane, co powodowało wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego. Terapia była dobrze tolerowana przy niskich i średnich dawkach, bez większych negatywnych skutków dla komory przedniej. Sukces w badaniach na ludziach mógłby stworzyć alternatywę dla obecnych strategii leczenia, ponieważ nowa terapia prowadziłaby do redukcji ciśnienia wewnątrzgałkowego bez konieczności przestrzegania codziennego schematu leczenia [20].

Metaloproteinazy macierzy (MMP) przyczyniają się do utrzymania homeostazy odpływu cieczy wodnistej za pośrednictwem zdolności do remodelowania macierzy pozakomórkowej, co ma bezpośredni wpływ na opór odpływu

cieczy wodnistej i ciśnienie wewnątrzgałkowe. Badacze zaobserwowali zmniejszoną aktywność MMP-3 w cieczy wodnistej u chorych na jaskrę. Za pomocą rekombinowanego wirusa adenoasocjacyjnego udało się wpłynąć na MMP-3, co spowodowało zwiększenie odpływu cieczy wodnistej i obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego. Wnikliwe badania nad MMP są kierunkiem w poszukiwaniu leczenia dla pacjentów, którzy nie reagują optymalnie na konwencjonalne leki obniżające ciśnienie [21].

Terapia genowa odpowiada również na potrzeby strategii neuroprotekcji w jaskrze. W takim przypadku wektor wirusowy w terapii genowej powinien zostać wstrzyknięty do komory ciała szklстого, blisko siatkówki. Komórki mogłyby być przygotowane w naczyniu w laboratorium, aby umożliwić im produkcję leków o działaniu neuroprotekcijnym, a następnie zostać podane do ciała szklстого w iniekcji lub zamknięte w kapsule wszczepianej do oka. To ostatnie podejście jest badane w próbie klinicznej dotyczącej jaskry: genetycznie zmodyfikowane komórki są zawarte w kapsule NT-501 (Neurotech Pharmaceuticals, Inc). Komórki w specjalnej kapsule stale uwalniają rzęskowy czynnik neurotroficzny (CNTF) – białko, które okazało się mieć działanie neuroprotekcjne w modelach zwierzęcych jaskry [8].

PODSUMOWANIE

Nowe metody leczenia jaskry są nadzieją dla pacjentów, u których pomimo prowadzonego leczenia nie udaje się zahamować progresji zmian, a z drugiej strony mogą stać się lekami pierwszego wyboru w jaskrze świeżo rozpoznanej. Wysoko specjalistyczne procedury, takie jak strategie genowe, umożliwiają przerwanie łańcucha przyczynowo-skutkowego, jednakże na obecnym etapie są to zabiegi w fazie eksperymentalnej. Realną formą nowoczesnej terapii zachowawczej są omówione wyżej leki hipotensyjne i neuroprotekcjne, które mają szansę na szerokie zastosowanie w niedalekiej przyszłości, także w Polsce.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. Dorota Szumny

Katedra i Zakład Farmakologii,
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
50-345 Wrocław, ul. Mikulicza-Radeckiego 2
e-mail: dorota.szumny@umw.edu.pl

ORCID

Dorota Szumny – ID – <http://orcid.org/0000-0002-7814-3517>
Małgorzata Mulak – ID – <http://orcid.org/0000-0003-3598-6693>

Piśmiennictwo

1. Novack GD, Robin AL. Ocular pharmacology. *J Clin Pharmacol*. 2016; 56(5): 517-27.
2. Wierzbowska J. Terapie eksperymentalne w jaskrze. *OphthaTherapy*. 2014; 1(4): 239-45.
3. Szumny D. Nowe trendy w farmakoterapii jaskry. *OphthaTherapy*. 2019; 6(1): 26-9.
4. Kusuhara S, Nakamura M. Ripasudil hydrochloride hydrate in the treatment of glaucoma: safety, efficacy, and patient selection. *Clin Ophthalmol*. 2020;14: 1229-36.
5. Li G, Torrejon KY, Unser AM et al. Trabodenoson, an adenosine mimetic with A1 receptor selectivity lowers intraocular pressure by increasing conventional outflow facility in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; 59(1): 383-92.
6. Clinicaltrials.gov. Glaucoma [Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Glaucoma&age_v=&age=1&gndr=&type=&rslt=&phase=2&Search=Apply].
7. Amador C, Shah R, Ghiam S et al. Gene therapy in the anterior eye segment. *Curr Gene Ther*. 2022; 22(2): 104-31.
8. Miller PE, Eaton JS. Medical anti-glaucoma therapy: Beyond the drop. *Vet Ophthalmol*. 2021; 24(Suppl 1): 2-15.
9. Schuettauf F, Rejda R, Thaler S et al. Citicoline and lithium rescue retinal ganglion cells following partial optic nerve crush in the rat. *Exp Eye Res*. 2006; 83(5): 1128-34.
10. Matteucci A, Varano M, Gaddini L et al. Neuroprotective effects of citicoline in in vitro models of retinal neurodegeneration. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(4): 6286-97.
11. He S, Stankowska DL, Ellis DZ et al. Targets of Neuroprotection in Glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2018; 34(1-2): 85-106.
12. Parisi V, Oddone F, Ziccardi L et al. Citicoline and retinal ganglion cells: effects on morphology and function. *Curr Neuropharmacol*. 2018; 16(7): 919-32.
13. Parisi V, Oddone F, Roberti G et al. Enhancement of retinal function and of neural conduction along the visual pathway induced by treatment with citicoline eye drops in liposomal formulation in open angle glaucoma: a pilot electrofunctional study. *Adv Ther*. 2019; 36: 987-96.
14. Rejda R, Toczolowski J, Kurkowski J et al. Oral citicoline treatment improves visual pathway function in glaucoma. *Medical Science Monitor*. *Med Sci Monit*. 2003; 9(3): PI24-8.
15. Doozandeh A, Yazdani S. Neuroprotection in Glaucoma. *J Ophthalmic Vis Res*. 2016; 11(2): 209-20.
16. Smedowski A, Liu X, Podracka L et al. Increased intraocular pressure alters the cellular distribution of HuR protein in retinal ganglion cells—a possible sign of endogenous neuroprotection failure. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018; 1864(1): 296-306.
17. Smedowski A, Liu X, Pietrucha-Dutczak M et al. Predegenerated Schwann cells—a novel prospect for cell therapy for glaucoma: neuroprotection, neuroregeneration and neuroplasticity. *Sci Rep*. 2016; 6(1): 23187.
18. Komáromy AM. Is Gene Therapy an Option for Glaucoma? [online]. <https://www.brightfocus.org/glaucoma/article/gene-therapy-option-glaucoma>.
19. Ross AG. Gene Therapy and Glaucoma: An Update [online]. <https://www.reviewofophthalmology.com/article/gene-therapy-and-glaucoma-an-update>.
20. Chern KJ, Nettesheim ER, Reid CA et al. Prostaglandin-based rAAV-mediated glaucoma gene therapy in Brown Norway rats. *Commun Biol*. 2022; 5(1): 1169.
21. O'Callaghan J, Crosbie DE, Cassidy PS et al. Therapeutic potential of AAV-mediated MMP-3 secretion from corneal endothelium in treating glaucoma. *Hum Mol Genet*. 2017; 26(7): 1230-46.

Wkład autorów:

Wszyscy autorzy mają taki sam wkład w opracowanie idei i konstrukcji artykułu.

Konflikt interesów:

Nie występuje.

Finansowanie:

Nie występuje.

Etyka:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions:

All authors have equal contribution to the paper.

Conflict of interest:

None.

Financial support:

None.

Ethics:

The content presented in the article complies with the principles of the Helsinki Declaration, EU directives and harmonized requirements for biomedical journals.