ARTYKUŁ PRZEGLĄDOWY REVIEW ARTICLE
DOI: 10.24292/01.OT.311220.1

MikroRNA w patogenezie jaskry

MicroRNA in the pathogenesis of glaucoma

Karolina Gasińska, Ewa Kosior-Jarecka, Tomasz Żarnowski
Klinika Diagnostyki i Mikrochirurgii Jaskry, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Kierownik Kliniki: prof. dr. hab. n. med. Tomasz Żarnowski

For non-commercial use only

NAJWAŻNIEJSZE
Cząsteczki mikroRNA uczestniczą w patogenezie jaskry oraz mogą być potencjalnymi biomarkerami i celem terapeutycznym w tej chorobie.

HIGHLIGHTS
MicroRNAs are involved in the pathogenesis of glaucoma and may be potential biomarkers and therapeutic target in glaucoma.

STRESZCZENIE

MikroRNA to krótkie cząsteczki kwasu rybonukleinowego regulujące ekspresję genów. Wykazano udział różnych rodzajów mikroRNA w patogenezie jaskry. Większość z nich wpływa na beleczkowanie w kącie przesączania, powodując nadmierne odkładanie się macierzy zewnątrzkomórkowej i blokowanie drogi odpływu cieczy wodnistej. Cząsteczki mikroRNA zmieniają kurczliwość komórek beleczkowania, powodują spadek jego przepuszczalności i wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego. Uczestniczą w regulacji apoptozy komórek beleczkowania i komórek zwojowych siatkówki. Cząsteczki mikroRNA mogą być biomarkerami jaskry, a w przyszłości stać się celem terapii genowej.

Słowa kluczowe: mikroRNA, jaskra, beleczkowanie, stres oksydacyjny

ABSTRACT

MicroRNAs are short ribonucleic acid molecules that regulate gene expression. The involvement of various types of microRNAs in the pathogenesis of glaucoma has been proved. Most of them affect trabecular meshwork in the anterior chamber angle, causing excessive deposition of extracellular matrix and blockage of the aqueous humor outflow. MicroRNAs affect the contractility of the trabecular meshwork cells, decreasing its permeability and increasing intraocular pressure. They participate in the regulation of apoptosis of trabecular meshwork cells and retinal ganglion cells. MicroRNAs may be potential biomarkers for glaucoma and, in the future, a target for gene therapy.

Key words: microRNA, glaucoma, trabecular meshwork, oxidative stress

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 14.07.2025; 22:07,16

WSTĘP

MikroRNA (miRNA) to krótkie cząsteczki kwasu rybonukleinowego, zbudowane z 21–23 nukleotydów. Zgodnie z aktualną wiedzą geny kodujące miRNA stanowią ok. 2% genomu człowieka. Ich funkcją jest regulacja ekspresji genów na poziomie potranskrypcyjnym, która może dotyczyć nawet 30% genów strukturalnych. Tak znaczny wpływ na genotyp wynika z tego, że jedna cząsteczka miRNA potrafi oddziaływać na kilkaset genów. Regulacja ekspresji genów odbywa się na zasadzie interferencji, czyli ich wyciszania lub wyłączania poprzez blokowanie translacji miRNA [1]. MikroRNA mogą pełnić funkcję zarówno genów supresorowych, jak i onkogenów [2]. Geny supresorowe, zwane także antyonkogenami, kontrolują procesy wzrostu oraz podziału komórek. Utrzymują ich prawidłową liczbę w organizmie poprzez hamowanie proliferacji lub aktywację apoptozy, czyli procesu zaprogramowanej śmierci komórki. Onkogeny powodują niekontrolowane namnażanie się i przeżywanie komórek [3].

MIKRORNA W CHOROBACH

Cząsteczki miRNA zostały odkryte w 1993 r. w nicieniu *Caenorhabditis elegans* [4]. Wydarzenie to zapoczątkowało intensywne badania mające na celu poznanie ich znaczenia w procesach fizjologicznych, jak również w patogenezie chorób.

Przykładem procesu fizjologicznego zachodzącego z udziałem miRNA jest starzenie. Składa się na nie zespół dynamicznych zmian na poziomie strukturalnym i czynnościowym organizmu, zachodzących pod wpływem czasu oraz czynników środowiskowych [5]. Wykazano, że istotną funkcję w tym zjawisku pełni miR-17-5p, które reguluje cykl komórkowy, proliferację i apoptozę. W doświadczalnych modelach starzenia ekspresja miR-17-5p maleje, natomiast jest zwiększona we krwi pacjentów z nowotworami, utrzymując przeżycie komórek nowotworowych [6]. MikroRNA uczestniczy w rozwoju wielu innych chorób związanych z wiekiem, w tym choroby wieńcowej, udaru mózgu, zawału serca, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i osteoporozy [7]. Zmiany ekspresji miRNA wykazano także w postępujących chorobach neurodegeneracyjnych, których wspólną cechę stanowi utrata komórek nerwowych. Wśród tych schorzeń znajdują się choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, stwardnienie zanikowe boczne, stwardnienie rozsiane, pląsawica Huntingtona, a także jaskra. Do miRNA związanych z neurodegeneracją należą: rodzina miR-29, miR-21-5p, miR-132-3p, miR-124-3p, miR-146a-5p, miR-155-5p, miR-223-3p oraz miR-9-5p [8].

Od czasu zidentyfikowania pierwszego miRNA w tkankach oka w 2003 r. przez Lagos-Quintana i wsp. potwierdzono zaburzenia miRNA w licznych chorobach oczu, m.in. w jaskrze, zaćmie, zwyrodnieniu plamki związanym z wiekiem, retinopatii cukrzycowej, dystrofii Fuchsa, a także w nowotworach takich jak siatkówczak i czerniak błony naczyniowej [9, 10]. Udowodniono również dysregulację miRNA w chorobach ogólnoustrojowych z objawami ocznymi, np. w chorobie Gravesa-Basedowa, chorobie Behçeta, zespole Vogta-Koyanagiego-Harady i zespole Sjögrena [11–14].

Udział miRNA w rozwoju tak różnorodnych chorób potwierdza regulację przez te cząsteczki licznych genów w organizmie. Geny te uczestniczą w procesach różnicowania i wzrostu komórek, proliferacji, apoptozy, jak również odpowiadają za metabolizm komórkowy, przekazywanie sygnałów i funkcjonowanie komórek macierzystych [15].

Badania poświęcone miRNA są ważne dla zrozumienia wielu złożonych szlaków metabolicznych prowadzących do zaburzeń wzroku. Stwarzają możliwości wykorzystania miRNA jako biomarkerów molekularnych o wartości predykcyjnej, diagnostycznej oraz prognostycznej. Wyznaczają także nowy kierunek terapii w okulistyce, który w przyszłości może się stać powszechny.

JASKRA

Jaskra jest jedną z najważniejszych przyczyn nieodwracalnej utraty widzenia. Szacuje się, że na jaskrę choruje ok. 80 mln osób na świecie, a wśród nich 11 mln cierpi na obuoczną ślepotę [16]. Patogeneza jaskry nie została w pełni poznana. Udowodniono związek podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (CWG) z apoptozą komórek zwojowych siatkówki. Występuje jednak również jaskra, w której wartości CWG są w granicach normy, a neuropatia postępuje. Świadczy to o działaniu innych mechanizmów uszkadzających nerw wzrokowy. Mogą one wynikać z uwarunkowań genetycznych i zaburzeń naczyniowych [17]. Wartość CWG zależy od równowagi między produkcją cieczy wodnistej przez ciało rzęskowe a jej odpływem trzema niezależnymi drogami: przez beleczkowanie, drogą naczyniówkowo-twardówkową oraz przez tęczówkę [18].

MIKRORNA W JASKRZE

MikroRNA reguluje liczne procesy fizjologiczne w gałce ocznej. Wpływa m.in. na utrzymanie równowagi cieczy wodnistej, prawidłowe działanie beleczkowania oraz komórek zwojowych siatkówki. Jednak za sprawą różnych czynników, np. stresu oksydacyjnego, stresu mechanicznego lub niedokrwienia, miRNA może indukować zmiany patologiczne, przyczyniające się do rozwoju jaskry. Struktury docelowe miRNA znajdują się zarówno w przednim, jak i tylnym odcinku gałki ocznej. Ponadto wykazano interakcję między tymi odcinkami, w której uczestniczy miRNA. Zależnie od przyjętego kryterium wyróżnia się różne typy jaskry. Badania przeprowadzone u pacjentów z jaskrą pierwotną otwartego kąta (JPOK) i jaskrą w zespole pseudo-

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 14.07.2025; 22:07,16

eksfoliacji (JPEX) wykazują, że poszczególne typy charakteryzuje odmienna ekspresja miRNA. W jednym z badań w JPOK występowała istotna regulacja w górę miR-518d i miR-143 oraz regulacja w dół miR-660 w porównaniu z grupą kontrolną [19]. W innej próbie zidentyfikowano trzy różniące miRNA między badanymi z JPOK a grupą kontrolną (miR-125b-5p, miR-302d-3p, miR-451a), pięć różniących miRNA między osobami z JPEX a grupą kontrolną (miR-122-5p, miR-3144-3p, miR-320a, miR-320e, miR-630) oraz jedno różniące miRNA między uczestnikami z JPOK a tymi z JPEX (miR-302d-3p). Udowodniono, że miR-122-5p reguluje trzy geny związane z jaskrą: *OPTN*, *TMCO1* i transformującego czynnika wzrostu $ß_1$ (TGF-$ß_1$, *transforming growth factor* $ß_1$) [20]. Potrzebne są dalsze badania, które pozwolą ustalić dokładną funkcję innych cząsteczek miRNA w patogenezie jaskry, a także określić potencjalne biomarkery w różnych typach tej choroby.

BELECZKOWANIE

Największy udział w odprowadzaniu cieczy wodnistej z komory przedniej oka ma beleczkowanie, które łączy ostrogę twardówki i linię Schwalbego oraz pokrywa wnętrze kanału Schlemma. Beleczkowanie jest awaskularną tkanką łączną o złożonej budowie architektonicznej. Można w nim wyróżnić trzy warstwy filtrujące:

- naczyniówkową, zbudowaną z płytek kolagenu i elastyny, ułożonych luźno i pokrytych komórkami beleczkowania
- rogówkowo-twardówkową, zawierającą pakiety perforowanych płytek z komórkami beleczkowania
- śródbłonkową.

Ciecz wodnista przepływa z komory przedniej przez części naczyniówkową i rogówkowo-twardówkową, które wyłapują resztki komórkowe i reaktywne formy tlenu (RFT), zanim dotrą one do warstwy śródbłonkowej. Warstwa śródbłonkowa beleczkowania generuje opór, ograniczający odpływ cieczy wodnistej do światła kanału Schlemma i układu żylnego [21].

Komórki beleczkowania otacza macierz zewnątrzkomórkowa (MZ), która wypełnia przestrzenie między płytkami warstwy rogówkowo-twardówkowej a wewnętrzną ścianą kanału Schlemma. W skład MZ wchodzą: kolagen, elastyna, glikozaminoglikany, proteoglikany oraz glikoproteiny. Macierz zewnątrzkomórkowa ma największy udział w wytwarzaniu oporu odpływu cieczy wodnistej. Dokładne mechanizmy tego procesu nie są znane, wiadomo jednak, że dużą rolę odgrywa w nim błona podstawna, na której leżą komórki ściany wewnętrznej kanału Schlemma. Błona podstawna zawiera kolagen typu I i IV, lamininę oraz integrynę. Interakcja między lamininą a integryną zapewnia adhezję komórek kanału Schlemma do błony podstawnej i MZ. Dzięki temu jest zachowana ciągłość bariery, co pozwala na utrzymanie odpowiedniego oporu odpływu cieczy wodnistej w zależności od CWG. Potwierdzono, że MZ może ulegać remodelingowi w zależności od stanu komórek beleczkowania. Ich mechaniczne rozciąganie pod wpływem podwyższonego CWG zwiększa aktywność metaloproteinaz w MZ, wpływającą na poziom ekspresji licznych białek MZ. Wykazano, że hamowanie metaloproteinaz skutkuje zmniejszeniem odpływu cieczy wodnistej, natomiast ich wysoka aktywność nasila odpływ cieczy wodnistej. Komórki beleczkowania wydzielają także do MZ tenascynę C i α-aktynę mięśni gładkich. W zdrowych tkankach ich aktywność jest niska, natomiast rośnie w beleczkowaniu u pacjentów z jaskrą. Prowadzi to do nadmiernego gromadzenia się kolagenu i innych białek w MZ. Potwierdzono również tworzenie pogrubiałych płytek przez włókna elastyczne. W efekcie tego MZ staje się bardziej gęsta i sztywna i powoduje zwiększenie oporu odpływu cieczy wodnistej i wzrost CWG [22]. W doświadczalnym modelu jaskry posteroidowej wykazano, że pod wpływem deksametazonu dochodziło do zwiększenia syntezy i odkładania białek MZ. Fibronektyna – główny regulator struktury MZ – uczestniczyła w indukcji stresu retikulum endoplazmatycznego komórek beleczkowania, który może się przyczyniać do dysfunkcji beleczkowania i wzrostu CWG [23].

STRES OKSYDACYJNY

Stan zaburzonej równowagi między RFT a antyoksydantami komórkowymi określa się jako stres oksydacyjny. Reaktywne formy tlenu to pochodne tlenu cząsteczkowego, wykazujące dużą reaktywność. W niskich stężeniach są niezbędne w wielu procesach metabolicznych organizmu, uczestniczą w proliferacji, apoptozie, przekazywaniu sygnału do komórek oraz w ekspresji genów [24]. Główne źródło RFT stanowi fosforylacja oksydacyjna zachodząca w mitochondrialnym łańcuchu oddechowym, która dostarcza ponad 90% energii dla organizmu w postaci ATP (adenozynotrifosforanu). Reaktywne formy tlenu powstają również z udziałem oksydazy dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADPH) podczas gwałtownie przebiegających przemian tlenowych w fagocytach, co umożliwia zwalczanie bakterii i wirusów w organizmie. Wiele innych oksydaz bierze udział w wytwarzaniu RFT m.in. w retikulum endoplazmatycznym i peroksysomach [25]. Aby utrzymać homeostazę w organizmie, konieczne jest unieszkodliwianie nadmiaru RFT przez antyoksydanty. Do najważniejszych antyoksydantów komórkowych należą: cytoplazmatyczna dysmutaza ponadtlenkowa zawierająca miedź i cynk, mitochondrialna dysmutaza ponadtlenkowa zawierająca mangan, katalaza, peroksydaza glutationowa i reduktaza glutationowa. Stres oksydacyjny mogą wywołać liczne nakładające się na siebie czynniki, w tym nadmierna

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 14.07.2025; 22:07,16

produkcja RFT, zaburzenia mitochondriów oraz osłabienie systemów antyoksydacyjnych. Ponadto obecność stresu oksydacyjnego dodatkowo nasila produkcję RFT. Do nadmiernego wytwarzania RFT dochodzi w warunkach fizjologicznego starzenia się organizmu, jak również w ostrych lub przewlekłych stanach patologicznych. Na skutek tego dochodzi do uszkodzenia DNA, białek strukturalnych i enzymatycznych oraz lipidów. Szczególnie podatne na uszkodzenia oksydacyjne jest mitochondrialne DNA (mtDNA), ponieważ znajduje się w pobliżu wewnętrznej błony mitochondrialnej i ma słabsze systemy naprawcze. Mutacje mtDNA powodują zaburzenia w łańcuchu oddechowym i dalszą niekontrolowaną produkcję RFT [24].

BELECZKOWANIE A STRES OKSYDACYJNY

Beleczkowanie to najbardziej narażona na stres oksydacyjny struktura w przednim odcinku oka, ponieważ nie jest bezpośrednio eksponowane na światło i ma słabszą obronę antyoksydacyjną [26]. U pacjentów z jaskrą wykazano znacząco mniejszy potencjał antyoksydacyjny w porównaniu z grupą kontrolną [27]. Reaktywne formy tlenu wytwarzane w procesach metabolicznych i zapalnych są obecne w cieczy wodnistej, która ma kontakt z beleczkowaniem. Gdy dojdzie do zaburzenia homeostazy i powstania stresu oksydacyjnego, pojawiają się uszkodzenia mtDNA, białek i lipidów komórek beleczkowania. Prowadzi to do ich apoptozy lub zmian strukturalnych beleczkowania, zwłaszcza w MZ, co utrudnia odpływ cieczy wodnistej i skutkuje wzrostem CWG [28].

MIKRORNA W BELECZKOWANIU

Beleczkowanie znajduje się w kącie tęczówkowo-rogówkowym i odpowiada za odpływ cieczy wodnistej z komory przedniej oka do żył nadtwardówkowych. Zwiększona synteza i odkładanie białek MZ powodują dysfunkcję beleczkowania. Badania wykazały, że zaburzenia MZ stanowią główny czynnik hamujący odpływ cieczy wodnistej i powodującym wzrost CWG [29].

Na funkcje MZ wpływają różne rodzaje miRNA. W jednym z badań wykazano, że ekspresja miR-183 rośnie w warunkach stresu oksydacyjnego wywołanego przez H_2O_2. Stres oksydacyjny jest wykorzystywany do tworzenia doświadczalnego modelu jaskry, ponieważ wywołują go spadek przepływu tlenu i stan hipoksji komórek beleczkowania spowodowane zmniejszeniem prędkości przepływu krwi u pacjentów z jaskrą. Cząsteczki miR-183 hamują aktywność receptora (integryny β_1), uczestniczącego w interakcjach komórek z białkami MZ. Nadmierna ekspresja miR-183 powoduje zaburzenie fizjologii beleczkowania, przez co prowadzi do rozwoju jaskry [30].

MikroRNA-29b reguluje negatywnie ekspresję licznych genów związanych z syntezą i odkładaniem MZ w komórkach beleczkowania. Ekspresja miR-29b maleje w warunkach przewlekłego stresu oksydacyjnego, powodując wzmożoną produkcję białek włóknistych (kolagen, fibrylina) oraz niewłóknistych (laminina), będących składnikami MZ. Powoduje to wzrost gęstości i sztywności MZ oraz utrudnia odpływ cieczy wodnistej. Spadek ekspresji miR-29b aktywuje także białka odpowiadające za remodeling MZ. Wskutek tych procesów zaburzona staje się homeostaza MZ, co sprzyja utracie komórek beleczkowania i prowadzi do wzrostu CWG [31].

Wykazano, że TGF-β_2 jest znacząco podwyższony w cieczy wodnistej pacjentów z JPOK. Transformujący czynnik wzrostu β_2 zmniejsza ekspresję miR-29b i zwiększa miR-29a, co pobudza syntezę i odkładanie MZ [32, 33].

Kolejnym przykładem miRNA, które odgrywa ważną rolę w patomechanizmie jaskry, jest miR-144-3p. Jego ekspresja jest mniejsza u chorych na JPOK w porównaniu z grupą kontrolną. MikroRNA-144-3p działa hamująco na wielofunkcyjne białko MZ – fibronektynę – które pełni funkcję strukturalną oraz uczestniczy w przekazywaniu sygnału do wnętrza komórek. Zwiększona aktywność fibronektyny sprzyja odkładaniu MZ i blokowaniu beleczkowania [34].

Beleczkowanie jest wrażliwe na działanie sił mechanicznych. Wahania CWG powodują jego odkształcanie: rozciąganie przy wzroście i obkurczanie przy spadku CWG. Prowadzi to do zmian w morfologii komórek beleczkowania oraz uwalniania z nich TGF-β_1, który zwiększa ilość kolagenu w MZ, a tym samym podwyższa opór odpływu cieczy wodnistej.

Transformujący czynnik wzrostu β_1 jest przetwarzany do formy aktywnej przez enzym furynę. W hamowaniu tego procesu bierze udział miR-24, którego ekspresja rośnie w czasie przewlekłego stresu mechanicznego. Wykazano również, że TGF-β_1 zwiększa ekspresję miR-24 [35].

MikroRNA może wywierać wpływ na komórki beleczkowania, które odgrywają ważną rolę w regulacji CWG. MikroRNA-200c podany do komory przedniej oka powodował znaczący spadek CWG, podczas gdy jego inhibicja z udziałem wektora adenowirusowego skutkowała wzrostem CWG. Wykazano wysoką ekspresję miR-200c w komórkach beleczkowania oraz jego oddziaływanie na kurczliwość tych komórek. Komórki beleczkowania dzięki swoim właściwościom podobnym do cech mięśni gładkich mogą rozluźniać się lub kurczyć w odpowiedzi na czynniki biologiczne bądź farmakologiczne. Skurcz komórek zmniejsza przestrzenie międzykomórkowe, a tym samym przepuszczalność beleczkowania i odpływ cieczy wodnistej; ich rozluźnienie wywołuje efekt odwrotny. MikroRNA-200c wykazuje działanie rozluźniające na komórki beleczkowa-

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 14.07.2025; 22:07,16

nia poprzez regulację w dół różnych białek regulatorowych, receptorów i enzymów, co prowadzi do spadku CWG [36]. Znane są również inne miRNA wpływające na kurczliwość komórek beleczkowania. Wykazano, że ekspresja miR-143 i miR-145 w beleczkowaniu jest ok. 100–1000 razy wyższa niż np. w komórkach śródbłonka naczyniówki. Doświadczalne usunięcie tych miRNA powodowało ok. 19-procentowy spadek CWG, wynikający z ok. dwukrotnego wzrostu odpływu cieczy wodnistej. Opisywane cząsteczki regulują kurczliwość komórek beleczkowania poprzez wpływ na białka kurczliwe – aktynę i miozynę. Mogą również oddziaływać na kurczliwość komórek mięśni gładkich w naczyniach. W doświadczalnym modelu usunięcie miR-143 i miR-145 powodowało ok. 19-procentowy spadek ciśnienia skurczowego krwi [37]. Obniżanie układowego ciśnienia krwi może korelować z redukcją CWG, aczkolwiek dokładny mechanizm tego zjawiska nie został poznany [38]. Przypuszcza się, że uczestniczą w nim hormony krążące we krwi, np. wazopresyna, których poziom zmienia się u chorych na nadciśnienie tętnicze [39].
W analizie ekspresji miR-17-5p wykorzystano stres oksydacyjny wywołany przez H_2O_2. Okazało się, że H_2O_2 zmniejsza ekspresję miR-17-5p w komórkach beleczkowania, co hamuje ich proliferację i pobudza apoptozę. W mechanizmie tym bierze udział specyficzne białko supresorowe. Wzrost ekspresji miR-17-5p pobudza białka antyapoptyczne Bcl-2 (*B-cell lymphoma-2*) i Bcl-xL (*B-cell lymphoma-extra large*) oraz hamuje białko proapoptyczne Bax (*B-cell lymphoma-associated X protein*), chroniąc komórki beleczkowania przed apoptozą [40].

CZYNNIKI USZKADZAJĄCE KOMÓRKI ZWOJOWE SIATKÓWKI

Stres oksydacyjny

Reaktywne formy tlenu mogą działać cytotoksycznie w sposób bezpośredni wewnątrz komórek zwojowych siatkówki, uszkadzając głównie mitochondria, lub też krążyć w istocie pozakomórkowej i prowadzić do zaburzeń dotychczas zdrowych komórek zwojowych siatkówki. Utrata komórek zwojowych siatkówki następuje w drodze apoptozy lub autofagii. Autofagia to proces rozkładu i recyklingu składników komórki, zachodzi w lizosomach i jest niezbędna do utrzymania homeostazy i przeżycia komórki. Dodatkowo nasila ją stres oksydacyjny. Reaktywne formy tlenu powstają także w komórkach glejowych, które pełnią funkcje ochronne i odżywcze dla komórek zwojowych siatkówki. Narastanie uszkodzeń oksydacyjnych w komórkach glejowych w połączeniu z niewydolnością ich systemów naprawczych powodują dysfunkcję gleju i osłabienie ochrony komórek zwojowych siatkówki przed uszkodzeniami [41].

Stres mechaniczny

Do ważnych czynników neurodegeneracji jaskrowej należy mechaniczny ucisk z powodu podwyższonego CWG, który zaburza transport aksonalny i dostarczanie neurotrofin [42]. Neurotrofiny to białka syntetyzowane i wydzielane przez komórki nerwowe. Uczestniczą w tworzeniu synaps oraz regulują różnicowanie, dojrzewanie i przeżycie neuronów [43]. Niewystarczająca ilość neurotrofin przyczynia się do apoptozy komórek zwojowych siatkówki [42].

Niedokrwienie

Zmniejszony przepływ krwi w siatkówce, który powoduje niedobór tlenu i składników odżywczych, uszkadza komórki zwojowe siatkówki. Ponadto wykazano, że reperfuzja, czyli przywrócenie przepływu krwi po okresie niedokrwienia, wywołuje oksydacyjne i zapalne uszkodzenie komórek. Redukcja przepływu krwi w siatkówce występuje nie tylko przy podwyższonym CWG, lecz także w jaskrze normalnego ciśnienia [28]. Wynika to z ogólnoustrojowej dysregulacji naczyniowej obecnej w przebiegu m.in. nadciśnienia i niedociśnienia tętniczego, hipotonii nocnej, zespołów naczynioskurczowych, zaburzenia krzepnięcia krwi, cukrzycy, hiperlipidemii i nadczynności tarczycy [44]. Stopniowe uszkadzanie komórek zwojowych siatkówki i ich apoptoza prowadzą do nieodwracalnych zmian zanikowych w nerwie wzrokowym i postępujących ubytków w polu widzenia [42].

MIKRORNA W KOMÓRKACH ZWOJOWYCH SIATKÓWKI

Komórki zwojowe siatkówki odbierają bodźce wzrokowe z fotoreceptorów za pośrednictwem komórek dwubiegunowych i amakrynowych. Aksony komórek zwojowych siatkówki tworzą warstwę włókien nerwowych, z których powstaje nerw wzrokowy. Uszkodzone komórki tego typu nie mogą się regenerować, co prowadzi do neuropatii nerwu wzrokowego i utraty widzenia [45].
Badania wykazały, że miRNA uczestniczy w regulowaniu funkcji komórek zwojowych siatkówki. W warunkach stresu oksydacyjnego wywołanego przez H_2O_2 następowała regulacja w górę miR-100 i apoptoza komórek zwojowych siatkówki. Z kolei regulacja w dół miR-100 za pośrednictwem wektorów lentiwirusowych chroniła przed apoptozą i pobudzała wzrost aksonów komórek zwojowych siatkówki. W tym procesie obserwowano aktywację receptora dla białka wydzielanego przez neurony – neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego [46]. Czynnik ten jest jedną z głównych neurotrofin, wykazuje działanie troficzne wobec neuronów oraz wpływa na tworzenie dendrytów i aksonów [47]. W fizjologicznych warunkach komórki zwojowe siatkówki otrzymują neurotrofiny z komórek glejowych siatkówki (komórek Müllera) i ze wstecznego transportu aksonalnego z mózgu. Wysokie CWG zaburza

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 14.07.2025; 22:07,16

wsteczny transport neurotrofin w rejonie tarczy nerwu wzrokowego, co zwiększa podatność komórek zwojowych siatkówki na uszkodzenia spowodowane przez czynniki fizyczne lub chemiczne [48]. Wykazano również interakcję między miR-100 a receptorem insulinopodobnego czynnika wzrostu. Regulacja w dół tego receptora chroni przed apoptozą komórek zwojowych siatkówki [46].
W tabeli 1 zestawiono cząsteczki miRNA wraz z miejscem ekspresji i wpływem, jaki wywierają w patogenezie jaskry.

Ciecz wodnista jest wydzielana przez komórki nabłonka bezbarwnikowego ciała rzęskowego do komory tylnej gałki ocznej, następnie przepływa przez źrenicę do komory przedniej i jest drenowana na zewnątrz gałki ocznej, skąd trafia do krążenia ogólnoustrojowego. W komunikacji między przednim a tylnym odcinkiem gałki ocznej uczestniczy droga naczyniówkowo-twardówkowa odpływu, w której ciecz wodnista opuszcza komorę przednią na drodze dyfuzji przez przestrzenie międzykomórkowe między

TABELA 1

Rola mikroRNA w patogenezie jaskry.

mikroRNA	Miejsce ekspresji	Czynnik docelowy	Wpływ
miR-183	beleczkowanie	integryna β_1	fizjologia beleczkowania
miR-29	beleczkowanie	białka MZ	homeostaza MZ
miR-144-3p	beleczkowanie	fibronektyna	homeostaza MZ
miR-24	beleczkowanie	furyna	homeostaza MZ
miR-200c	beleczkowanie	białka komórek beleczkowania	kurczliwość komórek beleczkowania
miR-143 miR-145	beleczkowanie	białka komórek beleczkowania	kurczliwość komórek beleczkowania
miR-17-5p	beleczkowanie	białko supresorowe, Bcl-2, Bcl-xL, Bax	apoptoza komórek beleczkowania
miR-100	siatkówka	receptory komórek zwojowych siatkówki	apoptoza komórek zwojowych siatkówki

Bax – *B-cell lymphoma-associated X protein*; Bcl-2 – *B-cell lymphoma-2*; Bcl-xL – *B-cell lymphoma-extra large*; MZ – macierz zewnątrzkomórkowa.

KOMUNIKACJA MIĘDZY PRZEDNIM A TYLNYM ODCINKIEM GAŁKI OCZNEJ

Beleczkowanie i blaszka sitowa, przez którą nerw wzrokowy opuszcza gałkę oczną, mają wspólną, neuroektodermalną embriogenezę. O molekularnym połączeniu między przednim a tylnym odcinkiem gałki ocznej świadczy obecność w cieczy wodnistej u pacjentów z jaskrą neuropeptydów wydzielanych przez neurony [49]. Neuropeptydy pełnią funkcje przekaźników informacji między neuronami oraz regulują ich fizjologię. Mogą także modulować ekspresję genów [50]. Wykazano również różnice w składzie białkowym cieczy wodnistej w różnych chorobach oka, zarówno przedniego, jak i tylnego odcinka, co może sugerować istnienie szlaku komunikacyjnego między tymi odcinkami [51]. U chorych na jaskrę białka są uwalniane do cieczy wodnistej z uszkodzonych przez stres oksydacyjny komórek beleczkowania. W cieczy wodnistej u chorych na JPOK udowodniono zwiększoną aktywność nestyny, kinazy białkowej A oraz kompleksu białkowego związanego z aktyną [42]. W innym badaniu w grupie z jaskrą pierwotną zamkniętego kąta (JPZK) w porównaniu z badanymi z zaćmą wykazano zwiększoną ekspresję białka uczestniczącego w reakcji zapalnej – aneksyny A1, a zmniejszoną ekspresję białka związanego z adhezją komórek – kadheryny 4 [52].

włóknami mięśnia rzęskowego, następnie do przestrzeni nadnaczyniówkowej, kanałów twardówki i spojówkowych naczyń limfatycznych. Wykazano, że nawet duże cząsteczki mogą przenikać do przestrzeni nadnaczyniówkowej i tylnej części gałki ocznej. W jednym z badań wykorzystano albuminy znakowane radioaktywnie, które wykryto w rejonie nerwu wzrokowego [53]. Być może istnieje niepoznany jeszcze mediator, który przewodzi sygnały z przedniego odcinka gałki ocznej do siatkówki w okolicach tarczy nerwu wzrokowego.

MIKRORNA Z EKSPRESJĄ W PRZEDNIM I TYLNYM ODCINKU GAŁKI OCZNEJ

Uszkodzone przez stres oksydacyjny komórki beleczkowania uwalniają, oprócz białek, także cząsteczki miRNA, które działają na beleczkowanie oraz regulują aktywację komórek glejowych będącą istotnym procesem w patogenezie jaskry [42]. Wśród aktywowanych komórek glejowych znajdują się: astrocyty, komórki Müllera i komórki mikrogleju. Czynnikami wyzwalającymi ich aktywację są podwyższone CWG i niedokrwienie siatkówki. Komórki glejowe reagują na stres zmianami w rozmieszczeniu i morfologii – zmniejszają wielkość ciała komórkowego, tworzą cieńsze odgałęzienia oraz zwiększają liczbę połączeń międzyko-

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 14.07.2025; 22:07,16

mórkowych. Dochodzi także do ekspresji różnych cytokin lub aktywności fagocytarnej, co wpływa na uszkadzanie komórek zwojowych siatkówki oraz ich apoptozę. Szczególną rolę odgrywa mikroglej, który znajduje się w pobliżu wszystkich elementów komórek zwojowych siatkówki: dendrytów, synaps, ciał komórkowych i aksonów. Udowodniono, że u pacjentów z jaskrą aktywowane komórki mikrogleju gromadzą się w rejonie tarczy nerwu wzrokowego, która jest miejscem początkowego uszkodzenia aksonalnego [54]. W innym badaniu wykazano, iż w warunkach podwyższonego ciśnienia hydrostatycznego i niedokrwienia dochodzi do uwalniania z komórek glejowych czynnika martwicy nowotworu α (TNF-α, *tumour necrosis factor α*) i tlenku azotu, które działają cytotoksycznie na komórki zwojowe siatkówki, indukując ich apoptozę [55].

Wśród miRNA uwalnianych do cieczy wodnistej z uszkodzonych komórek beleczkowania znajdują się miR-21, miR-450, miR-107 oraz miR-149.

Wykazano, że miR-21, którego ekspresja rośnie pod wpływem RFT, ogranicza apoptozę komórek beleczkowania oraz hamuje aktywację mikrogleju poprzez szlaki kinazy zewnątrzkomórkowej i czynnika jądrowego.

MikroRNA-450 wpływa na część kurczliwą beleczkowania, aktywując czynnik miogeniczny, który obserwuje się w cieczy wodnistej u pacjentów z jaskrą. Czynnik ten uczestniczy w kontroli różnicowania mioblastów oraz ma w nich działanie proapoptyczne, przez co reguluje kurczliwość komórek beleczkowania. Poza tym miR-450 jest aktywatorem komórek glejowych.

W warunkach hipoksji rośnie ekspresja miR-107 w komórkach śródbłonkowych beleczkowania, co zapobiega ich apoptozie. MikroRNA-107 indukuje natomiast apoptozę komórek glejowych, a także hamuje ich aktywację z udziałem specyficznego białka – nestyny.

MikroRNA-149 kontroluje szlaki związane z metabolizmem mitochondriów, które ulegają znacznym uszkodzeniom w jaskrze. Jego działanie odbywa się za pośrednictwem cytokin (TNF-α, interleukiny 6) oraz enzymów (metaloproteinazy 9, syntazy tlenku azotu) [42]. TNF-α, którego poziom w cieczy wodnistej w przebiegu jaskry jest podwyższony, przyczynia się do aktywacji mikrogleju, utraty oligodendrocytów nerwu wzrokowego i następczej utraty komórek zwojowych siatkówki [56]. Interleukina 6, wytwarzana przez komórki mikrogleju siatkówki w odpowiedzi na podwyższone CWG, chroni komórki zwojowe siatkówki przed apoptozą [57]. Zwiększenie aktywności metaloproteinazy 9 ułatwia odpływ cieczy wodnistej poprzez zmiany w białkach MZ, a także wywołuje apoptozę komórek zwojowych siatkówki [58]. Nadprodukcja tlenku azotu przez syntazę tlenku azotu przyczynia się do powstawania zmian neurodegeneracyjnych na drodze apoptozy komórek zwojowych siatkówki [59].

W tabeli 2 zestawiono cząsteczki miRNA wraz z miejscem ekspresji i wpływem, jaki wywierają w patogenezie jaskry.

TABELA 2

Rola mikroRNA z ekspresją w przednim i tylnym odcinku gałki ocznej w patogenezie jaskry.

mikroRNA	Miejsce ekspresji	Czynnik docelowy	Wpływ
miR-21	beleczkowanie	–	apoptoza komórek beleczkowania
	siatkówka	kinaza zewnątrzkomórkowa, czynnik jądrowy	aktywacja mikrogleju
miR-450	beleczkowanie	czynnik miogeniczny	kurczliwość komórek beleczkowania
	siatkówka	–	aktywacja gleju
miR-107	beleczkowanie	–	apoptoza komórek beleczkowania
	siatkówka	–	apoptoza komórek glejowych
	siatkówka	nestyna	aktywacja gleju
miR-149	siatkówka	TNF-α	aktywacja mikrogleju
	siatkówka	TNF-α	oligodendrocyty
	siatkówka	interleukina 6	apoptoza komórek zwojowych siatkówki
	beleczkowanie	metaloproteinaza 9	homeostaza MZ
	siatkówka	metaloproteinaza 9	apoptoza komórek zwojowych siatkówki
	siatkówka	syntaza tlenku azotu	apoptoza komórek zwojowych siatkówki

MZ – macierz zewnątrzkomórkowa; TNF-α – *tumour necrosis factor α*.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 14.07.2025; 22:07,16

MIKRORNA W TERAPII GENOWEJ

Dzięki postępowi technologii terapia genowa znajduje coraz szersze zastosowanie w leczeniu chorób o podłożu genetycznym. Polega ona na modyfikacji ekspresji genów lub wprowadzaniu nowych genów do organizmu. Jako wektory materiału genetycznego wykorzystuje się wirusy – głównie retrowirusy, adenowirusy i lentiwirusy – oraz plazmidy, czyli struktury komórkowe pochodzące z bakterii. Zależnie od oczekiwanego efektu materiałem genetycznym są cząsteczki DNA lub RNA. Stosuje się dwie metody dostarczania zmodyfikowanych wektorów do organizmu: *in vivo* oraz *ex vivo*. W metodzie *in vivo* preparat genowy podaje się bezpośrednio do naczyń krwionośnych lub konkretnej tkanki bądź narządu. Metoda *ex vivo* polega na pobraniu komórek z organizmu, które podczas hodowli w laboratorium są poddawane modyfikacji genetycznej, a następnie namnażane i wprowadzane ponownie do ciała pacjenta [60].

PODSUMOWANIE

Badania potwierdzają udział miRNA w patogenezie jaskry, a także wielu innych chorób okulistycznych, m.in.: zaćmy, zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, retinopatii cukrzycowej, dystrofii Fuchsa, siatkówczaka i czerniaka błony naczyniowej [10]. W związku z tym miRNA wydaje się potencjalnym celem terapii genowej. Jednak z uwagi na to, że jeden rodzaj miRNA może regulować ekspresję wielu genów, a z kolei wiele rodzajów miRNA może działać na jeden gen, powstaje niezwykle złożona sieć interakcji, w którą ingerencja bez wystarczającej wiedzy mogłaby przynieść niekorzystne skutki. Dlatego potrzebne są dalsze badania, które pozwolą lepiej poznać mechanizmy działania miRNA i jego funkcje w organizmie, a w przyszłości opracować skuteczną i bezpieczną terapię genową.

ADRES DO KORESPONDENCJI
Karolina Gasińska
Klinika Diagnostyki i Mikrochirurgii Jaskry,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
20-079 Lublin, ul. Chmielna 1
tel.: (81) 532-48-27
faks: (81) 532-48-27
e-mail: karolina.gasinska@onet.eu

ORCID
Karolina Gasińska – ID – http://orcid.org/0000-0001-8076-4972
Ewa Kosior-Jarecka – ID – http://orcid.org/0000-0002-5251-7998
Tomasz Żarnowski – ID – http://orcid.org/0000-0002-6978-7417

For non-commercial use only

Piśmiennictwo

1. Filip A. MikroRNA: nowe mechanizmy regulacji ekspresji genów. Post Bioch. 2007; 53: 413-9.
2. Świstek J, Kwiecień J, Starska K. Rola wybranych microRNA w procesie neoplazmatycznym. Otorynolaryngologia. 2017; 16: 81-7.
3. Kopczyński P, Krawczyński MR. Rola onkogenów i genów supresji nowotworów w onkogenezie. Now Lek. 2012; 81: 679-81.
4. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. Cell. 1993; 75: 843-54.
5. Sosińska P, Mikuła-Pietrasik J, Książek K. Molekularne podstawy komórkowego starzenia: fenomen Hayflicka 50 lat później. Postepy Hig Med Dosw. 2016; 70: 231-42.
6. Dellago H, Bobbili MR, Grillari J. MicroRNA-17-5p: At the Crossroads of Cancer and Aging – A Mini-Review. Gerontology. 2017; 63: 20-8.
7. Kumar S, Vijayan M, Bhatti JS et al. MicroRNAs as Peripheral Biomarkers in Aging and Age-Related Diseases. Prog Mol Biol Transl. 2017; 146: 47-94.
8. Juźwik CA, S. Drake S, Zhang Y et al. microRNA dysregulation in neurodegenerative diseases: A systematic review. Prog Neurobiol. 2019; 182: 101664. http://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.101664.
9. Lagos-Quintana M, Rauhut R, Meyer J et al. New microRNAs from mouse and human. RNA. 2003; 9: 175-9.
10. Raghunath A, Perumal E. Micro-RNAs and Their Roles in Eye Disorders. Ophthalmic Res. 2015; 53: 169-86.
11. Woeller CF, Roztocil E, Hammond C et al. TSHR Signaling Stimulates Proliferation Through PI3K/Akt and Induction of miR-146a and miR-155 in Thyroid Eye Disease Orbital Fibroblasts. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019; 60: 4336-45.
12. Puccetti A, Pelosi A, Fiore PF et al. MicroRNA Expression Profiling in Behçet's Disease. J Immunol Res. 2018; 2018: 2405150.
13. Chang R, Yi S, Tan X et al. MicroRNA-20a-5p suppresses IL-17 production by targeting OSM and CCL1 in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. Br J Ophthalmol. 2018; 102: 282-90.
14. Pilson Q, Smith S, Jefferies CA et al. miR-744-5p contributes to ocular inflammation in patients with primary Sjogrens Syndrome. Sci Rep. 2020; 10: 7484.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 14.07.2025; 22:07,16

15. Poczęta M, Nowak E, Bieg D et al. Epigenetic modifications and gene expression in cancerogenesis. Ann Acad Med Siles. 2018; 72: 80-9.
16. Quigley HA. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol. 2006; 90: 262-7.
17. Wróbel-Dudzińska D, Kosior-Jarecka E, Łukasik U et al. Risk Factors in Normal-Tension Glaucoma and High-Tension Glaucoma in relation to Polymorphisms of Endothelin-1 Gene and Endothelin-1 Receptor Type A Gene. J Ophthalmol. 2015; 2015: 1-12.
18. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma: A Review. JAMA. 2014; 311: 1901-11.
19. Jayaram H, Phillips JI, Lozano DC et al. Comparison of MicroRNA Expression in Aqueous Humor of Normal and Primary Open-Angle Glaucoma Patients Using PCR Arrays: A Pilot Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017; 58: 2884-90.
20. Drewry MD, Challa P, Kuchtey JG et al. Differentially expressed microRNAs in the aqueous humor of patients with exfoliation glaucoma or primary open-angle glaucoma. Hum Mol Genet. 2018; 27: 1263-75.
21. Stamer WD, Clark AF. The many faces of the trabecular meshwork cell. Exp Eye Res. 2017; 158: 112-23.
22. Vranka JA, Kelley MJ, Acott TS et al. Extracellular matrix in the trabecular meshwork: Intraocular pressure regulation and dysregulation in glaucoma. Exp Eye Res. 2015; 133: 112-25.
23. Kasetti RB, Maddineni P, Millar JC et al. Increased synthesis and deposition of extracellular matrix proteins leads to endoplasmic reticulum stress in the trabecular meshwork. Sci Rep. 2017; 7: 14951.
24. Nita M, Grzybowski A. The Role of the Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in the Pathomechanism of the Age-Related Ocular Diseases and Other Pathologies of the Anterior and Posterior Eye Segments in Adults. Oxid Med Cell Longev. 2016; 2016: 1-23.
25. Sarniak A, Lipińska J, Tytman K et al. Endogenne mechanizmy powstawania reaktywnych form tlenu (ROS). Postepy Hig Med Dosw. 2016; 70: 1150-64.
26. Izzotti A, Saccà SC, Longobardi M et al. Sensitivity of ocular anterior chamber tissues to oxidative damage and its relevance to the pathogenesis of glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009; 50: 5251-8.
27. Ferreira SM, Lerner SF, Brunzini R et al. Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients. Am J Ophthalmol. 2004; 137: 62-9.
28. Mozaffarieh M, Grieshaber MC, Flammer J. Oxygen and blood flow: players in the pathogenesis of glaucoma. Mol Vis. 2008; 14: 224-33.
29. Braunger BM, Fuchshofer R, Tamm ER. The aqueous humor outflow pathways in glaucoma: A unifying concept of disease mechanisms and causative treatment. Eur J Pharm Biopharm. 2015; 95: 173-81.
30. Li G, Luna C, Qiu J et al. Targeting of Integrin β1 and Kinesin 2α by MicroRNA 183. J Biol Chem. 2010; 285: 5461-71.
31. Luna C, Li G, Qiu J et al. Role of miR-29b on the regulation of the extracellular matrix in human trabecular meshwork cells under chronic oxidative stress. Mol Vis. 2009; 15: 2488-97.
32. Villarreal G, Oh D-J, Kang MH et al. Coordinated Regulation of Extracellular Matrix Synthesis by the MicroRNA-29 Family in the Trabecular Meshwork. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52: 3391-7.
33. Fuchshofer R, Stephan DA, Russell P et al. Gene expression profiling of TGFβ2- and/or BMP7-treated trabecular meshwork cells: Identification of Smad7 as a critical inhibitor of TGF-β2 signaling. Exp Eye Res. 2009; 88: 1020-32.
34. Yin R, Chen X. Regulatory effect of miR-144-3p on the function of human trabecular meshwork cells and fibronectin-1. Exp Ther Med. 2019; 18: 647-53.
35. Luna C, Li G, Qiu J et al. MicroRNA-24 regulates the processing of latent TGFβ1 during cyclic mechanical stress in human trabecular meshwork cells through direct targeting of FURIN. J Cell Physiol. 2011; 226: 1407-14.
36. Luna C, Li G, Huang J et al. Regulation of Trabecular Meshwork Cell Contraction and Intraocular Pressure by miR-200c. PLoS One. 2012; 7: e51688.
37. Li X, Zhao F, Xin M et al. Regulation of intraocular pressure by microRNA cluster miR-143/145. Sci Rep. 2017; 7: 915.
38. Klein BEK. Intraocular pressure and systemic blood pressure: longitudinal perspective: the Beaver Dam Eye Study. Brit J Ophthalmol. 2005; 89: 284-7.
39. Skrzypecki J, Grabska-Liberek I, Przybek J et al. A common humoral background of intraocular and arterial blood pressure dysregulation. Curr Med Res Opin. 2018; 34: 521-9.
40. Wang X, Li Z, Bai J et al. MiR-17-5p regulates the proliferation and apoptosis of human trabecular meshwork cells by targeting phosphatase and tensin homolog. Mol Med Report. 2019; 19: 3132-8.
41. Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: Mechanisms and consequences. Prog Retin Eye Res. 2006; 25: 490-513.
42. Izzotti A, Ceccaroli C, Longobardi M et al. Molecular Damage in Glaucoma: from Anterior to Posterior Eye Segment. The MicroRNA Role. MiRNA. 2015; 4: 3-17.
43. Pałasz E, Bąk A, Gąsiorowska A et al. The role of trophic factors and inflammatory processes in physical activity-induced neuroprotection in Parkinson's disease. Postepy Hig Med Dosw. 2017; 71: 713-26.
44. Czajkowski J, Depczyńska M, Hein K et al. Rola naczyniowych czynników ryzyka i ich występowanie w polskiej populacji chorych na jaskrę. Wyniki 14 208 badań ankietowych. Okulistyka – wyd. spec 2003; 1-8.
45. Parisi V, Oddone F, Ziccardi L et al. Citicoline and Retinal Ganglion Cells: Effects on Morphology and Function. Curr Neuropharmacol. 2018; 16: 919-32.
46. Kong N, Lu X, Li B. Downregulation of microRNA-100 protects apoptosis and promotes neuronal growth in retinal ganglion cells. BMC Mol Biol. 2014; 15: 25.

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 14.07.2025; 22:07,16

47. Machaliński B, Łażewski-Banaszak P, Dąbkowska E et al. Rola czynników neurotroficznych w procesach regeneracji układu nerwowego. Neurol Neurochir Pol. 2012; 46: 579-90.
48. Chitranshi N, Dheer Y, Abbasi M et al. Glaucoma Pathogenesis and Neurotrophins: Focus on the Molecular and Genetic Basis for Therapeutic Prospects. Curr Neuropharmacol. 2018; 16: 1018-35.
49. Saccà SC, Pulliero A, Izzotti A. The Dysfunction of the Trabecular Meshwork During Glaucoma Course. J Cell Physiol. 2015; 230: 510-25.
50. Van den Pol AN. Neuropeptide transmission in brain circuits. Neuron. 2012; 76: 98-115.
51. Duan X, Lu Q, Xue P et al. Proteomic analysis of aqueous humor from patients with myopia. Mol Vis. 2008; 14: 370-7.
52. Wang LM, Dong LJ, Liu X et al. Proteomic analysis of aqueous humor in acute primary angle-closure glaucoma. Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2019; 55: 687-94.
53. Johnson M, McLaren JW, Overby DR. Unconventional aqueous humor outflow: A review. Exp Eye Res. 2017; 158: 94-111.
54. Bosco A, Crish SD, Steele MR et al. Early reduction of microglia activation by irradiation in a model of chronić glaucoma. PLoS One. 2012; 7: e43602.
55. Tezel G, Wax MB. Increased production of tumor necrosis factor-alpha by glial cells exposed to simulated ischemia or elevated hydrostatic pressure induces apoptosis in cocultured retinal ganglion cells. J Neurosci. 2000; 20: 8693-700.
56. Nakazawa T, Nakazawa C, Matsubara A et al. Tumor Necrosis Factor-Mediates Oligodendrocyte Death and Delayed Retinal Ganglion Cell Loss in a Mouse Model of Glaucoma. J Neurosci. 2006; 26: 12633-41.
57. Echevarria F, Walker C, Abella S et al. Stressor-dependent Alterations in Glycoprotein 130: Implications for Glial Cell Reactivity, Cytokine Signaling and Ganglion Cell Health in Glaucoma. J Clin Exp Ophthalmol. 2013; 4: 1000286.
58. Mossböck G, Weger M, Faschinger C et al. Role of functional single nucleotide polymorphisms of MMP1, MMP2, and MMP9 in open angle glaucomas. Mol Vis. 2010; 16: 1764-70.
59. Toda N, Nakanishitoda M. Nitric oxide: Ocular blood flow, glaucoma, and diabetic retinopathy. Prog Retin Eye Res. 2007; 26: 205-38.
60. Goswami R, Subramanian G, Silayeva L et al. Gene Therapy Leaves a Vicious Cycle. Front Oncol. 2019; 9: 297.

For non-commmercial use only

Wkład autorów:
Karolina Gasińska: konceptualizacja, pisanie – przygotowanie oryginalnego projektu, pisanie – recenzja i edytowanie; Ewa Kosior-Jarecka: pisanie – recenzja i edytowanie; Tomasz Żarnowski: nadzór.

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:
Karolina Gasińska: conceptualization, writing – original draft preparation, writing – review and editing; Ewa Kosior-Jarecka: writing – review and editing; Tomasz Żarnowski: supervision.

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.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 14.07.2025; 22:07,16