Terapie eksperymentalne w jaskrze

Experimental therapies for glaucoma

Joanna Wierzbowska

Klinika Okulistyki CSK MON, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marek Rękas

NAJWAŻNIEJSZE

Chociaż obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego w neuropatii jaskrowej wydaje się niezmiennie najważniejszą z terapeutycznych strategii na najbliższą dekadę, to dalszy rozwój terapii jaskry podąża w kierunku farmakogenomiki i medycyny regeneracyjnej.

HIGHLIGHTS

Although, over the next decade, lowering of intraocular pressure seems to invariably be the most important therapeutic strategy for glaucomatous optic neuropathy, the future therapy for glaucoma will follow the directions of pharmacogenomics and regenerative medicine.

STRESZCZENIE

W niniejszym artykule poglądowym omówiono, na podstawie aktualnej koncepcji patogenezy neuropatii jaskrowej, sześć kierunków przyszłej strategii terapii jaskry: baro-, wazo- i neuroprotekcję, terapię genową, medycynę regeneracyjną i immunoterapię. Przedstawiono także podstawy farmakogenomiki w jaskrze oraz nowe systemy transferu leków przeciwjaskrowych.

Słowa kluczowe: jaskra, utkanie beleczkowe, terapia genowa, medycyna regeneracyjna, systemy transferu leków

ABSTRACT

In a review on the basis of the present pathogenesis concept of glaucomatous optic neuropathy six elements of glaucoma future treatment strategy: baroprotection, vasoprotection, neuroprotection, gene therapy, regenerative medicine and immunotherapy, were described. Elements of pharmacogenomics in glaucoma and new drug delivery systems were also presented.

Key words: glaucoma, trabecular meshwork, genetic therapy, regenerative medicine, drug delivery systems

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 15:00,05

Jaskra to przewlekle postępująca neuropatia nerwu wzrokowego, charakteryzująca się nabytą utratą komórek zwojowych siatkówki i ich aksonów oraz tkanki glejowej. Jest najcięższą z neuropatii wzrokowych, gdyż nierozpoznana i/lub nieleczona prowadzi do całkowitego zaniku nerwu wzrokowego i nieodwracalnej utraty widzenia. Jaskra stanowi drugą, po zaćmie, przyczynę ślepoty na świecie i jest chorobą o największym wzroście zapadalności wraz z wiekiem spośród schorzeń nerwu wzrokowego i siatkówki. Według danych WHO w 2010 r. na jaskrę chorowało 60,5 miliona ludzi (z tego trzy czwarte to chorzy z jaskrą pierwotną otwartego kąta), a blisko 8,5 miliona z nich bezpowrotnie utraciło wzrok. W związku z wydłużaniem się średniego wieku przeżycia szacuje się, że tylko w ciągu drugiej dekady XXI wieku liczba chorych na jaskrę na świecie wzrośnie o jedną trzecią [1].

Pierwotna przyczyna jaskry pierwotnej otwartego kąta (JPOK) nie jest znana. Głównym czynnikiem rozwoju i progresji neuropatii jest podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe (CWG); innymi, tzw. pozaciśnieniowymi czynnikami ryzyka powstania jaskry są: starszy wiek, rasa czarna, dodatni wywiad rodzinny w kierunku jaskry, czynniki genetyczne, systemowe i miejscowe zaburzenia układu naczyniowego, krótkowzroczność i cienka rogówka. Neuropatia jaskrowa jest wypadkową czterech patologicznych procesów: utraty tkanki nerwowej, aktywacji gleju, przebudowy tkanek oraz zaburzeń przepływu krwi. W świetle najnowszych poglądów jaskra jest schorzeniem, które obejmuje całą drogę wzrokową od nerwu wzrokowego poprzez ciało kolankowate boczne do kory wzrokowej; przypuszcza się, że do śmierci neuronów na wyższych piętrach drogi wzrokowej dochodzi w mechanizmie tzw. transneuronalnej degeneracji [2].

Obniżanie CWG (baroprotekcja) za pomocą kropli podawanych do worka spojówkowego, metod laserowych czy chirurgicznych pozostaje – jak dowiodły prospektywne badania naukowe – wciąż jedyną skuteczną metodą ochrony widzenia chorych z jaskrą. Od lat wysiłki naukowców koncentrują się także na poszukiwaniu nowych metod farmakoterapii, które, także na innych poziomach szlaku patogenezy jaskry, umożliwią przerwanie patologicznego łańcucha zdarzeń prowadzącego do nieodwracalnej ślepoty.

Eksperymentalne strategie leczenia neuropatii jaskrowej wspierają się na sześciu filarach: baro-, wazo- i neuroprotekcji, terapii genowej, immunoterapii oraz na medycynie regeneracyjnej.

BAROPROTEKCJA

Ostatnie lata przyniosły zwrot uwagi badaczy w stronę utkania beleczkowego. Badania nad zwiększeniem odpływu cieczy wodnistej przez trabekulum podążają w dwóch kierunkach. Pierwszym jest oddziaływanie na aktywność komórek trabekulum i wewnętrznej ściany kanału Schlemma – niektóre związki, takie jak kwas etakrynowy, H-7 czy cytochalazyna D, wpływają na zmianę ich kształtu, objętości, a także na połączenia międzykomórkowe oraz między komórkami a macierzą zewnątrzkomórkową. Drugim z rozwijanych kierunków baroprotekcji jest farmakologiczne modulowanie kurczliwości komórek beleczkowania. Wykazano bowiem, że są one komórkami kurczliwymi, gdyż zawierają specyficzną dla mięśni gładkich α-aktynę. Skurcz i rozkurcz komórek trabekulum jest regulowany przez szereg enzymów, głównie kinazę Rho (ROCK), ponadto kinazę i fosfatazę lekkich łańcuchów miozyny (MLCK, MLCP) oraz adenozynotrifosfatazę miozyny II (MATP) [3].

Jak wykazały prowadzone w ostatniej dekadzie badania z wykorzystaniem inhibitorów ROCK (Y-27632, Y-39983, SNJ-1656, K-115, DE-104), MLCK i MLCP (H-7, H-9, HA-1077, latrunkulina B, cytochalazyna B i D) oraz MATP (blebbistatyna), najwyższą efektywnością w obniżaniu CWG cechowały się inhibitory ROCK [4–6]. Do wcześniej odkrytych molekuł dołączyły w ostatnich latach nowe – szybko obniżająca CWG cząsteczka ATS 8535 (maksymalny efekt hipotensyjny już po jednej godzinie od podania) oraz długo działający związek AR 13324 (po jednorazowym podaniu 37-procentowa redukcja CWG utrzymuje się przez blisko 7 dni). Niektóre leki z tej grupy, takie jak AM0076 czy K-115, są już na etapie formalnego rozwoju klinicznego i znajdują się obecnie w drugiej fazie badań klinicznych lub rejestracji. Najbardziej obiecujący inhibitor ROCK, K-115 podawany miejscowo w stężeniu 0,4%, obniża CWG średnio o 4,5 mmHg w dwie godziny po podaniu. Efekt hipotensyjny utrzymuje się przez 12 godzin. Badania III fazy wykazały równocześnie, że terapii K-115 towarzyszyło przekrwienie spojówek, występujące u 70% chorych. Związki z tej grupy znajdą prawdopodobnie zastosowanie jako leki dodawane do monoterapii latanoprostem lub timololem.

Nowe horyzonty w baroprotekcji otworzyło także odkrycie układu endokannabinoidowego. Trwają badania nad syntetycznymi kannabinoidami, takimi jak *noladin ether* (ligand receptora CB1) i JWH015 (agonista receptora CB2), podawanymi miejscowo, jednak maksymalny efekt hipotensyjny tych związków jest raczej mierny (17% po 2 godzinach od podania) [7]. Bardziej obiecującym lekiem hipotensyjnym wydają się inhibitory receptora glikokortykosteroidowego, zmniejszające ilość fibronektyny w utkaniu beleczkowym. Związek H-1129 podawany do worka spojówkowego w stężeniu 1% obniżał CWG o 40%. Prowadzone są również badania doświadczalne z zastosowaniem statyn (lowastyna, simwastatyna), których działanie hipotensyjne wiąże się z depolimeryzacją aktyny na drodze hamowania kinazy RhoA, a ponadto związków serotoni-

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 15:00,05

nergicznych, inhibitorów TGF-β i aktywatorów plazminogenu [8].

WAZOPROTEKCJA

Kolejne lata badań nad patomechanizmem jaskry wskazują na coraz większe w nim znaczenie „pozaciśnieniowych" czynników ryzyka. Czynniki te wydają się powodować blisko 30% zachorowań na jaskrę w populacji rasy białej i aż 70% w populacji rasy żółtej. Kontynuowane są badania z użyciem potencjalnie wazoprotekcyjnych związków, takich jak: blokery endoteliny (bosentan), kwas acetylosalicylowy, leki heparynopodobne, inhibitory kinazy tyrozyny, inhibitory syntetazy tlenku azotu czy kwasy tłuszczowe (palmitoyletanolamid) [9]. Nowy kierunek badań wazoprotekcyjnych w jaskrze to zastosowanie nowej generacji leków modyfikujących funkcję śródbłonka (inhibitory wazopeptydazy) oraz modulowanie aktywności autonomicznego układu nerwowego poprzez hamowanie aktywności układu renina–angiotensyna oraz zwiększanie napięcia układu kalikreina–bradykinina. Być może modyfikacja genomu zmieniająca pojemność systemów kontroli sercowo-naczyniowej – suplementacyjna (poprzez dostarczanie właściwego w miejsce wadliwego genu ludzkiej kalikreiny nerkowej) i supresyjna (poprzez wyłączanie genów naczynioskurczowych) terapia genowa nadciśnienia tętniczego – znajdzie zastosowanie w leczeniu jaskry u chorych ze współistniejącymi chorobami układu krążenia [10].

NEUROPROTEKCJA I AKSONOPROTEKCJA

Przyszłość leczenia jaskry wiąże się także ze związkami zapobiegającymi lub spowalniającymi śmierć komórek zwojowych na drodze apoptozy oraz śmierć neuronów, czyli lekami neuro- i aksonoprotekcyjnymi. Dotychczasowe badania kliniczne kilkuset związków wykazały, pomimo zachęcających wyników badań przedklinicznych na hodowlach komórkowych i modelach zwierzęcych, brak skuteczności neuroprotekcyjnej tych leków i akceptowalnego profilu bezpieczeństwa terapii jaskry u ludzi. U podstaw tak dramatycznego spadku efektywności leków neuroprotekcyjnych po przejściu z badań laboratoryjnych do badań klinicznych leżą: różnice między zwierzęcym a ludzkim modelem choroby, niedoskonałości tego pierwszego, niejednorodna charakterystyka neuropatii u ludzi, wąski indeks terapeutyczny leku, wielkość cząsteczki, brak skuteczności leku u ludzi, wpływ chorób współistniejących na końcowe parametry badawcze, wreszcie – brak czułych i nieinwazyjnych narzędzi badawczych do oceny ilościowej uszkodzonych i zdrowych komórek zwojowych siatkówki [11]. W ostatnich latach do rodziny związków o potencjalnym działaniu neuroprotekcyjnym w jaskrze dołączyły nowe molekuły: roskowityna, EGCG, PACAP, etanarcept, walproat, celostrol, onkostatyna M, resweratrol i γ-synukleina, jednak ich właściwości ochronne wobec tkanki nerwowej udowodniono jak dotąd tylko w badaniach na hodowlach komórkowych lub zwierzętach.

Od kilku lat trwa dyskusja nad związkiem JPOK z chorobą Alzheimera. Choć dotychczasowe badania populacyjne nie potwierdziły zwiększonego ryzyka wystąpienia choroby Alzheimera u chorych z JPOK, w siatkówce chorych z jaskrą obserwuje się typowe dla chorób neurodegeneracyjnych obniżenie zawartości białka tau (niezbędnego dla prawidłowej struktury mikrotubuli neuronów) oraz występowanie nieprawidłowego białka tau at8 i amyloidu-β. Kontynuowane są badania nad aplikowanym do worka spojówkowego koenzymem Q10 (CoQ10) oraz podawanymi doszklistkowo przeciwciałami antyamyloidowymi [12].

TERAPIA GENOWA

Najnowsze odkrycia z biologii molekularnej nad mechanizmem śmierci komórki zwojowej oraz fizjologią utkania beleczkowego i ciała rzęskowego wskazują kierunek przyszłych implikacji terapeutycznych i potencjalne strategie transferu neurotrofin, genów i enzymów.

Celem terapii genowej w obrębie beleczkowania jest „manipulacja" w strukturze i biochemii komórek i/lub macierzy zewnątrzkomórkowej trabekulum, np. przez transfer metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (stromelizyny, MMP-3) lub miocyliny do kanału Schlemma w celu zwiększenia łatwości odpływu cieczy wodnistej [13]. Prowadzone są również badania doświadczalne nad wpływem akwaporyn (białek błonowych odgrywających rolę selektywnych kanałów dla cząsteczek wody) na dynamikę odpływu drogą konwencjonalną. Badania wskazują, że zmiana ekspresji genu AQP-1 w komórkach śródbłonka kanału Schlemma (np. za pomocą adenowirusów) wpływa na wielkość komórek siateczki beleczkowania i regulację odpływu cieczy wodnistej.

Pożądanym efektem transferu genów do nabłonka ciała rzęskowego jest modulowanie jego aktywności neuroendokrynnej (poprzez zmianę stężenia hormonów, neuropeptydów i białek regulacyjnych) i dobowej produkcji cieczy wodnistej (np. poprzez zmniejszanie jej nocnego wydzielania), jak również zwiększenie ekspresji receptorów β-adrenergicznych w celu wzmocnienia odpowiedzi terapeutycznej komórek ciała rzęskowego na leki hamujące syntezę cieczy wodnistej. Obiecujące wydają się wyniki badań dotyczących transferu genu Bcl-XL (zwiększającego poziom endogennych produktów genu antyapoptozy), białek wstrząsu cieplnego Hsp70/72 (podnoszących odporność komórek zwojowych siatkówki na stały czynnik uszkadzający), genów neurotrofin BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) i CNTF (*ciliary neurotrophic factor*) lub ich receptorów (TrkB) do komórek zwojowych siatków-

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 15:00,05

ki [14]. Nowy kierunek badań to podanie genu transportera glutaminianu GLAST i neurotrofin do komórek Müllera w celu obniżenia, do bezpiecznego poziomu, stężenia samego glutaminianu.

Trwają intensywne badania nad systemem optymalnego transportu genów „naprawczych" – obok „tradycyjnych" już, rekombinowanych adenowirusów obiecujące wydają się kombinacja molekuł siRNA (*small interfering RNA*) i adenopochodnych wektorów wirusowych drugiej generacji (scAAV, *self-complementary adeno-associated virus*) oraz liposomy [15].

Także przyszłość terapii antyproliferacyjnej podąża w kierunku biologii molekularnej i terapii genowej. Kontynuowane są badania zarówno nad zastosowaniem nanocząsteczek jako wektora przenoszącego cząsteczki siRNA, blokujących białko rsk2 i hamujących proliferację fibroblastów w obrębie torebki Tenona, jak i nad „infekowaniem" fibroblastów „samobójczymi" genami (tk i cd) przenoszonymi przez retrowirusy. W ostatnich latach przeprowadzono próby transferu genu acetylotransferazy chloramfenikolu do fibroblastów torebki Tenona [16] oraz badano skuteczność antyproliferacyjną takich leków, jak: infliksimab, marimastat, inhibitory ROCK czy kwas rozmarynowy. Zidentyfikowano 18 genów odpowiadających za bliznowacenie poduszki filtracyjnej i być może już wkrótce analiza ekspresji tych genów w obrębie nabłonka spojówki, przeprowadzona za pomocą odpowiedniej macierzy PCR, będzie stanowić podstawę kwalifikacji chorych do operacji przetokowych.

Równolegle intensywnie poszukuje się pierwotnego czynnika inicjującego neuropatię jaskrową. Zlokalizowanie genów związanych z jaskrą, określenie mutacji genetycznych w populacji chorych na jaskrę i wprowadzenie techniki mapowania genomu znacznie wzbogaciły wiedzę o podłożu genetycznym jaskry. Obecny stan wiedzy wskazuje na to, że czynniki genetyczne przynajmniej w części odpowiedzialne są za rozwój wszystkich typów jaskry pierwotnej i niektórych postaci jaskry wtórnej. Odkryto blisko 27 loci związanych z JPOK, ale zidentyfikowano tylko 4 geny: TIGR miocyliny (MYOC), położony na chromosomie pary 1 (odpowiada locus GLC1A), optineuryny (OPTM), położony na chromosomie pary 10 (odpowiada locus GLC1E), WDR36 i kaweoliny-1 (CAV-1). Jednak mutacje tych genów są przyczyną zaledwie 5–10% przypadków jaskry. Istotną rolę w powstawaniu lub progresji jaskry wydają się raczej odgrywać złożone i wielopłaszczyznowe interakcje między genami, jak również wpływ czynników środowiskowych na ekspresję genu. Dostarczono danych, że wielkość tarczy nerwu II i wielkość pionowego zagłębienia *cup/disc* jest w dużej mierze dziedziczona, zlokalizowano szereg loci dla obu tych cech i niektóre z nich są związane z występowaniem JPOK. Odkryto także loci dla zmienności dobowej CWG oraz grubości centralnej rogówki [17].

Od kilku lat obserwuje się systematyczny postęp w identyfikacji genetycznych czynników predysponujących do rozwoju JPOK. Najnowszą metodą analizy genomu są badania asocjacyjne całego genomu (GWAS, *genome-wide association study*), które opierają się na zjawisku zmienności sekwencji DNA, czyli tzw. polimorfizmie pojedynczego nukleotydu (SNP, *single nucleotide polymorphism*) [18]. Aktualnie prowadzony jest projekt NEIGHBORHOOD (*National Eye Institute Glaucoma Human genetics collaBORation Heritable Overall Operational Database)*, w którym uczestniczy 4650 chorych z jaskrą i 42 500 osób z grupy kontrolnej. Celem tych badań jest wykrycie wzoru genomu odpowiedzialnego za powstawanie jaskry, co ma w przyszłości pozwolić lekarzom zidentyfikować chorych podatnych na rozwój tej neuropatii, określić profil ryzyka i włączyć wczesne leczenie. Równolegle prowadzone są badania profilu ekspresji genów z użyciem mikromacierzy DNA, macierzy oligonukleotydowych typu GeneChip oraz badania sekwencjonowania wysokoprzepustowego (*high-throughput genotyping*), które mają na celu opracowanie genetycznych testów diagnostycznych w jaskrze.

IMMUNOTERAPIA

Przewlekły proces neurodegeneracyjny, obserwowany w przebiegu jaskry, prowadzi do stanu tzw. neuroinfekcji, z towarzyszącym wzrostem liczby limfocytów T i aktywacją receptorów cytokin. Badania ostatniej dekady potwierdzają znaczenie komponenty autoimmunologicznej w patogenezie jaskry normalnego ciśnienia i udziału w niej przeciwciał antyfosfolipidowych i/lub przeciwsiatkówkowych. Wykazano, że u chorych z jaskrą występuje zwiększone stężenie przeciwciał przeciw białku wstrząsu termicznego (anty-HSP-27) oraz zwiększona ekspresja markerów zapalnych takich jak TNFα; hamowanie ich aktywności przez przeciwciała neutralizujące czy wysokie dawki kwasów omega-3, kwasu eikozapentaenowego (EPA) i kwasu dokozaheksaenowego (DHA) to także kierunek realizowanych już badań [19]. Inną testowaną strategią terapeutyczną w JPOK i jaskrze pseudozłuszczeniowej jest zastosowanie przeciwciał monoklonalnych FG-3019 przeciwko czynnikowi wzrostu tkanki łącznej w celu zmniejszenia syntezy fibryliny-1 i fibronektyny w utkaniu beleczkowym.

MEDYCYNA REGENERACYJNA

Postępy ostatniej dekady nieuchronnie wskazują, że medycyna przyszłości podąża w kierunku medycyny regeneracyjnej i nanotechnologii. W badaniach na myszach potwierdzono zdolność embrionalnych komórek macierzystych do różnicowania się w komórki siatkówki. Naukowcy z Harvardu opracowali także technologie pozyskiwania,

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 15:00,05

poprzez użycie RNA zamiast DNA, pluripotencjalnych komórek macierzystych od dorosłych, o podobnym potencjale dzielenia jak komórki embrionalne. Bull [20] w badaniach *in vitro* zademonstrował, że także zaindukowane komórki Müllera mogą się różnicować w komórki o fenotypie komórek zwojowych siatkówki. Przeszczepione do oka ulegają jednak eliminacji w ciągu kilku dni. Ci sami naukowcy w badaniach na szczurach wykazali, że pobrane pośmiertnie macierzyste komórki glejowe mogą różnicować się w dojrzałe komórki nerwowe. Zademonstrowali także, że izolowane z mózgu i aktywowane komórki prekursorowe oligodendrocytów zwiększają przeżycie komórek zwojowych siatkówki i promują ich mielinizację [21]. Trwają badania nad zastosowaniem podawanych doszklistkowo komórek Schwanna z nerwów obwodowych i komórek mezenchymalnych szpiku kostnego. Wykazano, że komórki te opóźniały śmierć komórek zwojowych wywołaną aksotomią (wzrost przeżycia komórek zwojowych o 15–63%).

Zwiększenie profilu bezpieczeństwa transplantacji komórek prekursorowych i uniknięcie nadmiernej ich integracji z komórkami biorcy (i ryzyka wtórnej indukcji nowotworowej) leżało m.in. u podstaw opracowania tzw. *encapsulated cell technology* (ECT). Technologia ta jest obecnie stosowana w leczeniu zwyrodnienia barwnikowego siatkówki i postaci suchej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD); wykorzystuje zmodyfikowane ludzkie komórki nabłonka barwnikowego siatkówki do wydzielania rzęskowego czynnika neurotroficznego (CNF, *ciliary neurotrophic factor*). Aktualnie prowadzone są badania nad zastosowaniem tego systemu w jaskrze [22].

Jedną z najprężniej rozwijających się strategii terapeutycznych ukierunkowanych na regenerację ośrodkowego układu nerwowego, w tym nerwu wzrokowego, jest nanomedycyna. Wykorzystuje ona struktury, produkty i cząstki o wielkości poniżej 100 nm. Tak znikoma wielkość związków terapeutycznych wydaje się optymalna w leczeniu neuropatii nerwu wzrokowego, gdyż mogą one zarówno penetrować do wnętrza komórki, jak i „naśladować" elementy macierzy zewnątrzkomórkowej, takie jak: kolagen, laminina, fibronektyna i stymulować lub zwiększać wzrost komórki, jej migrację, przeżycie, a wreszcie – regenerację aksonów. Jednym z rozwijanych kierunków nanomedycyny jest inżynieria tkankowa i elektroprzędzenie nanowłókien (*electrospinning*) w celu stworzenia biodegradowalnego rusztowania (*nanofiber scaffolds*) naśladującego strukturę zewnątrzcząsteczkowej matrycy kolagenu, będącej następnie substratem dla komórek nerwowych. Wykazano, że nanowłókna opłaszczone białkowymi czynnikami neurotroficznymi, takimi jak GDNF, sprzyjały regeneracji neuronów po aksotomii, same zaś ulegały biodegradacji w ciągu dwóch miesięcy. W regeneracji nerwu II nadzieje wiąże się z bardziej biokompatybilnymi, tzw. samoorganizowalnymi nanowłóknami (SAPNS, *self-assembling peptide nanofiber scaffolds*), które w środowisku płynu mózgowo-rdzeniowego lub innych płynów ludzkiego ciała tworzą siatkę włókien o wymiarze ok. 10 nm. W badaniach na chomikach wykazano, że roztwór SAPNS podany w okolicę przerwania nerwu II skutkował regeneracją unerwienia w 80%, a 75% poddanych eksperymentowi zwierząt odzyskało funkcjonalne poczucie ruchu małych przedmiotów [23]. Drugim z rozwijanych kierunków nanomedycyny jest przyżyciowe nieinwazyjne obrazowanie przeszczepionych komórek za pomocą superparamagnetycznych nanocząstek tlenku żelaza. Nanocząsteczki tlenku żelaza mają unikalne właściwości paramagnetyczne, co czyni je doskonałym środkiem cieniującym do zastosowań w diagnostyce obrazowej z wykorzystaniem technik magnetycznego rezonansu jądrowego (MRI), umożliwiającym wizualizację *in vivo* przeszczepionych prekursorów oligodendrocytów, ich podział, migrację, różnicowanie i remielinizację [24].

NOWE SYSTEMY TRANSFERU LEKÓW

Już wkrótce dostępne będą nowe systemy transferu leków przeciwjaskrowych. Jednym z nich będą podawane okołogałkowo, podspojówkowo lub doszklistkowo mikrosfery (cząstki o wielkości do 500 nm), w których aktywna substancja jest umieszczana w polimerowej matrycy, co pozwala na stopniowe, kontrolowane uwalnianie leku w ciągu tygodni lub miesięcy. Zaawansowane są badania z zastosowaniem mikrocząstek zawierających brimonidynę; podawane podspojówkowo, stopniowo uwalniały lek przez 28 dni, nie powodując zadrażnienia ani stanu zapalnego. Naukowcy z Japonii opracowali tzw. technologię *nanosheet*, cienkiej osłonki złożonej z chitosanu i nasączonej latanoprostem. Osłonka o grubości 200 nm zakładana jest na rogówkę jak soczewka kontaktowa na okres 7 dni [25]. Innym badanym nośnikiem dla latanoprostu są nanoliposomy podawane podspojówkowo (Lipolat) i uwalniające 100 µg analogu prostaglandyny $F_{2\alpha}$ przez 120 dni. Najnowszymi systemami transferu leków są: TODDD (*Topical Ophthalmic Drug Delivery System*) – miękki elastyczny polimer umieszczany pod powieką, uwalniający lek do 6–8 miesięcy, oraz GLASS (*GLAucoma Slow-release drug delivery System*) – biodegradowalny polimer zawierający dwa leki antymitotyczne: mitomycynę C (MMC) w dawce 0,1 µg uwalnianej przez 3 dni oraz 5-fluorouracyl (5-FU) w dawce 0,9 mg uwalnianej w ciągu miesiąca, który podawany jest podspojówkowo lub mocowany do zastawki Ahmeda.

PODSUMOWANIE

Przełom drugiego i trzeciego tysiąclecia naszej ery przyniósł zmianę spojrzenia naukowców i klinicystów na jaskrę.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 15:00,05

W świetle najnowszych poglądów neuropatia jaskrowa jest chorobą neurodegeneracyjną, mającą udowodniony związek z czynnikami genetycznymi i ogólnymi zaburzeniami naczyniowymi. Trwa dyskusja, czy jaskra jest także schorzeniem immunologicznym. Przyszłe strategie leczenia jaskry winny zatem uwzględniać działanie wielopłaszczyznowe, zakłócające złożony łańcuch patogenetycznych zdarzeń. Obserwowany postęp w dziedzinie biologii molekularnej, nanotechnologii i medycyny spersonalizowanej wskazuje kierunki, którymi podążać będzie terapia jaskry w następnych dekadach XXI wieku.

ADRES DO KORESPONDENCJI
Prof. nadzw. dr hab. n. med. Joanna Wierzbowska
Klinika Okulistyki, Wojskowy Instytut Medyczny
04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128
e-mail: jwierzbowska@wim.mil.pl

For non-commercial use only

Piśmiennictwo

1. Varma R, Lee PP, Goldberg I, et al. An assessment of the health and economic burden of glaucoma. Am J Ophthalmol 2011; 152: 515-522.
2. Gupta N, Ang LC, Noël de Tilly L, et al. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. Br J Ophthalmol 2006; 90: 674-678.
3. Rao PV, Deng PF, Sasaki Y, et al. Regulation of myosin light chain phosphorylation in the trabecular meshwork: role in aqueous humor outflow facility. Exp Eye Res 2005; 80: 197-206.
4. Tian B, Kaufman PL. Effect of the Rho-kinase inhibitor Y-27632 and the phosphatase inhibitor calyculin A on outflow facility in monkeys. Exp Eye Res 2005; 80: 215-225.
5. Ethier CR, Read AT, Chan DW. Effects of latrunculin-B on outflow facility and trabecular meshwork structure in human eyes. Invest. Ophthalmol Vis Sci 2006; 47: 1991-1998.
6. Zhang M, Rao PV. Blebbistatin, a novel inhibitor of myosin II ATPase activity, increases aqueous humor outflow facility in perfused enucleated porcine eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46: 4130-4138.
7. Njie YF, Kumar A, Qiao Z, et al. Noladin ether acts on trabecular meshwork cannabinoid (CB1) receptors to enhance aqueous humor outflow facility. Invest. Ophthalmol Vis Sci 2006; 47: 1999-2005.
8. Villarreal G Jr, Chatterjee A, Oh SS, et al. Pharmacological regulation of SPARC by lovastatin in human trabecular meshwork cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014; 55: 1657-1665.
9. Strobbe E, Cellini M, Campos EC. Effectiveness of palmitoylethanolamide on endothelial dysfunction in ocular hypertensive patients: a randomized, placebo-controlled cross-over study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013; 54: 968-973.
10. von Lueder TG, Atar D, Krum H. Current role of neprilysin inhibitors in hypertension and heart failure. Pharmacol Ther 2014; 144: 41-49.
11. Levin LA, Peeples P. History of neuroprotection and rationale as a therapy for glaucoma. Am J Manag Care 2008; 14: S11-S14.
12. Salt TE, Nizari S, Cordeiro MF, et al. Effect of the Aβ aggregation modulator MRZ-99030 on retinal damage in an animal model of glaucoma. Neurotox Res 2014; 26: 440-446.
13. Kee C, Sohn S, Hwang JM. Stromelysin gene transfer into cultured human trabecular cells and rat trabecular meshwork in vivo. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001; 42: 2856-2860.
14. Tezel G, Yang J, Wax MB. Heat shock proteins, immunity and glaucoma. Brain Res Bull 2004; 62: 473.
15. Hudde T, Apitz J, Bordes-Alonso R, et al. Gene transfer to trabecular meshwork endothelium via direct injection into Schlemm's canal and in vivo toxicity study. Curr Eye Res 2005; 30: 1051-1059.
16. Angella GJ, Sherwood MB, Balasubramanian L, et al. Enhanced short-term plasmid transfection of filtration surgery tissues. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41: 4158-4162.
17. Ulmer M, Li J, Yaspan BL, et al. Genome-wide analysis of central corneal thickness in primary open-angle glaucoma cases in the NEIGHBOR and GLAUGEN consortia. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012; 53: 4468-4474.
18. Chen LJ, Tam PO, Leung DY, et al. SNP rs1533428 at 2p16.3 as a marker for late-onset primary open-angle glaucoma. Mol Vis 2012; 18: 1629-1639.
19. Nguyen CT, Vingrys AJ, Bui BV. Dietary ω-3 deficiency and IOP insult are additive risk factors for ganglion cell dysfunction. J Glaucoma 2013; 22: 269-277.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 15:00,05

20. Bull ND, Limb GA, Martin KR. Human Müller stem cell (MIO-M1) transplantation in a rat model of glaucoma: survival, differentiation, and integration. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008; 49: 3449-3456.
21. Bull ND, Irvine KA, Franklin RJ, et al. Transplanted oligodendrocyte precursor cells reduce neurodegeneration in a model of glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009; 50: 4244-4253.
22. Jiang C, Moore MJ, Zhang X, et al. Intravitreal injections of GDNF-loaded biodegradable microspheres are neuroprotective in a rat model of glaucoma. Mol Vis 2007; 13: 1783-1792.
23. Ellis-Behnke RG, Liang YX, You SW, et al. Nano neuro knitting: peptide nanofiber scaffold for brain repair and axon regeneration with functional return of vision. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 5054-5059.
24. Bulte JW, Douglas T, Witwer B, et al. Magnetodendrimers allow endosomal magnetic labeling and in vivo tracking of stem cells. Nat Biotechnol 2001; 19: 1141-1147.
25. Kashiwagi K, Ito K, Haniuda H, et al. Development of latanoprost-loaded biodegradable nanosheet as a new drug delivery system for glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013; 54: 5629-5637.

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 15:00,05