

(75)

Śmierć komórek zwojowych siatkówki w przebiegu jaskry – patomechanizm i potencjalne możliwości leczenia. Część II.

Retinal ganglion cells death in glaucoma – mechanism and potential treatment. Part II.

Wojciech Rokicki, Mariola Dorecka, Wanda Romaniuk

Z Katedry i Oddziału Klinicznego Chorób Oczu Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach
Z Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego nr 5 im. Św. Barbary
Kierownik: prof. dr hab.n.med. Wanda Romaniuk

Summary:

Glaucoma is a kind of optic neuropathy where selective retinal ganglion cell loss is the major hallmark. Frequently glaucoma is associated with elevated intraocular pressure, but this condition is neither necessary nor sufficient for onset and progression of the disease. The exact mechanism(s) of ganglion cell death in glaucoma and fully effective treatment of glaucomatous neuropathy still remain unknown.

This article reviews the recent researches relevant to IOP-independent risk factors, mechanisms of RGC death and modern potential therapeutic strategies in glaucoma.

Part two includes review of ionic derangements, reactive oxygen species cytotoxicity, role of nitric oxide and immunity disorder findings in glaucoma.

Słowa kluczowe: jaskra, komórka zwojowa siatkówki, neuroprotekcja, apoptoza.

Key words: glaucoma, retinal ganglion cell, neuroprotection, apoptosis.

W pierwszej części doniesienia opisano związek zaburzeń naczyniowych, neurotrofin oraz apoptozy w rozwoju i przebiegu neuropatii jaskrowej. W części drugiej zestawiono wyniki badań nad kolejnymi przypuszczalnymi mechanizmami śmierci komórek zwojowych siatkówki w przebiegu jaskry.

Zaburzenia jonowe

Zaburzenia homeostazy jonowej komórki nerwowej prowadzą do jej śmierci. Odwrócenie mechanizmu wymiany jonów sodu z jonami wapnia prowadzi do niekontrolowanego, wzmożonego napływu do wnętrza komórki jonów Na^+ oraz Ca^{2+} . Zmiany te prowadzą do śmierci komórki nerwowej poprzez Ca^{2+} – zależną aktywację szeregu enzymów, takich jak: lipazy, kinazy, fosfatazy czy proteazy. Dodatkowo patologiczny wzrost stężenia Ca^{2+} wewnątrz komórki wzmaga proces tworzenia wolnych rodników i zapoczątkowuje syntezę tlenu azotu. Przemiany te kierują komórkę na drogę apoptozy, jak również mogą dać początek procesom nekrotycznym.

Kaskada tych zmian może zostać zapoczątkowana przez niedokrwienie/ niedotlenienie nerwu wzrokowego, do których dochodzi w przebiegu jaskry. Niedotlenienie jest bezpośrednią przyczyną spadku wytwarzanej przez komórkę zwojową energii siatkówki, a co się z tym wiąże – również przyczyną spadku aktywności pompy sodowo-potasowej, co prowadzi do wyżej opisanych zaburzeń jonowych.

Niedotlenienie wewnętrznych warstw siatkówki prawdopodobnie prowadzi również do nieprawidłowego wzrostu stężenia w przestrzeni zewnątrzkomórkowej neuroprzebieżników, w tym glutaminianu (1). Nasilone pobudzenie receptorów, m.in. takich jak: neuronalny N-cholinergiczny (nAChRs) oraz wiążący kwas N-metylo-D-asparaginowy (NMDA), przez glutaminian prowadzi do napływu Na^+ i Ca^{2+} do wnętrza komórki nerwowej i rozwoju Ca^{2+} – zależnej śmierci komórkowej. Oba te receptory związane są m.in. ze zwojowymi komórkami siatkówki. Dodatkowo badania potwierdziły wyjątkową wrażliwość komórek zwojowych na cytotoksyczność glutaminianu (2). Wiedza ta pozwala zakwalifikować glutaminian do potencjalnych czynników rozwoju neuropatii jaskrowej, a także częściowo tłumaczy wybiórczą śmiertelność komórek zwojowych siatkówki w przebiegu jaskry. Początkowo dodatkowym potwierdzeniem roli glutaminianu w jaskrze było obserwowane jego znamienne wyższe stężenie w ciele szklistym oczu z neuropatią jaskrową (3), jednakże badanie Honkanen R.A. i wsp. (4) tego nie potwierdziło. Rola toksyczności glutaminianu w rozwoju jaskry wymaga dalszych badań. Jak sugeruje doniesienie Ullian E.M. i wsp. (5), należałoby również ustalić związek glutaminianu ze śmiercią komórek amakrynowych siatkówki i czynnikami neurotroficznymi.

Teoretyczne leczenie wyżej opisanych zaburzeń, prawdopodobnie występujących w przebiegu neuropatii jaskrowej, powinno powodować poprawę ukrwienia/ utlenowania siatkówki, zablokowanie receptorów kanałów wapniowych oraz kanałów

sodowych, a także blokady receptorów NMDA i nAChRs aksonów komórek zwojowych siatkówki.

Memantyna – częściowy antagonistą kanałów zależnych od receptorów NMDA – w USA jest wprowadzona do leczenia otępienia związanego z chorobą Alzheimer, w Europie – stosowana w leczeniu choroby Parkinsona. Wyniki badań skuteczności memantyny w hamowaniu rozwoju jaskrowych uszkodzeń komórek zwojowych przeprowadzonych na zwierzęcych modelach doświadczalnych są obiecujące (6,7). Badań klinicznych na ludziach jeszcze nie rozpoczęto.

Blokery kanałów wapniowych (BKW) dzięki swoim właściwościom blokowania napływu Ca^{2+} do wnętrza komórek wydają się kolejnym potencjalnym lekiem na jaskrę. Wykazano, że wśród pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego blokerami kanałów wapniowych wyraźnie mniejsza jest dynamika rozwoju neuropatii jaskrowej (8). Również w modelu zwierzęcym jaskry stosowanie flunaryzyny w istotny sposób wpłynęło na poprawę żywotności zwojowych komórek siatkówki (9). Korzyści stosowania tej grupy leków w leczeniu jaskry są jednak zdecydowanie mniejsze niż ich działania uboczne, m.in. takie jak obniżenie ciśnienia tętniczego i spadek ciśnienia przepływu krwi przez naczynia krwionośne odżywiające nerw wzrokowy, prowadzące do jego niedotlenienia.

Antagoniści receptora β -adrenergicznego wykazują właściwość blokowania napływu sodu do komórek nerwowych drogą kanałów sodowych zależnych od potencjału. Powszechnie stosowany w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego β_1 -bloker (betaksolol) dodatkowo posiada właściwości blokowania patologicznego napływu sodu do wnętrza komórek siatkówki.

Wolne rodniki tlenowe

Wolne rodniki tlenowe wytwarzane są zarówno w procesach fizjologicznych, jak i patologicznych. Endogennie wytwarzane w fizjologicznych ilościach wolne rodniki, np. w procesach utleniania, są usuwane przez dysmutazę ponadtlenkową, witaminy E i C oraz glutation. Procesy patologiczne, w wyniku których dochodzi do wzrostu produkcji wolnych rodników w przebiegu neuropatii jaskrowej, to m.in. zaburzenia mitochondrialne oraz procesy aktywowane przez glutaminian (opisane wyżej). Nadmiar wolnych rodników, których organizm nie jest w stanie utylizować, powodują uszkodzenia struktury białek, utlenianie tłuszczu i uszkodzenia kwasów nukleinowych. W wyniku tych procesów dochodzi do uszkodzenia komórki i skierowania jej na drogę apoptozy. Związek wolnych rodników z procesami neurodegeneracyjnymi siatkówki został opisany przez Kuriyama H. i wsp. (10). Uważa się, że wolne rodniki odgrywają istotną rolę w procesie wtórnej degeneracji komórek nerwowych.

Tezel G. i wsp. (11) swoim badaniem dowodzą, iż uszkodzenia spowodowane wolnymi rodnikami są istotną częścią mechanizmu śmierci komórek zwojowych siatkówki w przebiegu jaskry.

Zgodnie z wynikami badań należy przyjąć, że antyoksydanty zapewniają przynajmniej częściową ochronę zwojowych komórek siatkówki przed uszkodzeniami związanymi z zaburzeniami funkcji mitochondriów.

Selegilina – inhibitor monoaminoooksygenazy mający zdolność usuwania wolnych rodników, jak wynika z badań doświadczalnych, posiada zdolności ochrony komórek zwojowych

siatkówki przed apoptozą. Badania selegiliny pod kątem potencjalnego leku przeciwjaskrowego pozostają nadal w fazie doświadczeń na zwierzętach.

Zawarte głównie w herbacie, kakao oraz czerwonym winie – są potencjalnymi, efektywnymi czynnikami osłonowymi w stosunku do komórek zwojowych siatkówki narażonych na działanie wolnych rodników oraz niedobór glutationu.

Tlenek azotu (NO)

Zwiększona ilość tlenu azotu produkowanego głównie w reakcji katalizowanej przez neuronalną (NOS 1) oraz indukowaną (NOS 2) izoformę syntetazy tlenu azotu ma właściwości neurotoksyczne. Tlenek azotu wchodzi w reakcję z reaktywnymi formami tlenu (m.in. anionem nadtlenu – O_2^-). Produkt tej reakcji – anion nadtlenoazotowy ($ONOO^-$) utlenia lipidy i nitryluje białka błonowe oraz uszkodza kwas nukleinowy, co z kolei zapoczątkowuje proces apoptozy. Dodatkowo posiada właściwości naczyniokurczące, przez co nasila proces niedokrwienia/niedotlenienia.

Związek pomiędzy wzrostem ilości tlenu azotu w głowie nerwu wzrokowego a jaskrą jest dość kontrowersyjny. Zdolności cytoprotekcyjne inhibitorów NOS w stosunku do zwojowych komórek siatkówki również budzą sporo wątpliwości.

Do tej pory badano skuteczność aminoguanidyny (12) oraz L-N6(1-iminoetyl)lizyny-5-tetrazol amidu (13) w ochronie komórek zwojowych siatkówki poddanych uszkodzeniu jaskrowopodobnemu na modelach zwierzęcych. Leki te już zostały włączone do badań klinicznych chorób innych niż jaskra. Badania kliniczne nad przydatnością inhibitorów NOS w leczeniu bądź wspomaganie leczenia neuropatii jaskrowej u ludzi wciąż są mało uzasadnione.

Zmiany w systemie odpornościowym

Równie aktywnym polem badań nad patomechanizmem rozwoju neuropatii jaskrowej jest system odpornościowy. Szereg doniesień opisuje prawdopodobny związek komponenty zarówno humoralnej, jak i komórkowej systemu odpornościowego z jaskrą (14). Uważa się, że pierwotne uszkodzenie komórek nerwowych zapoczątkowuje szereg reakcji immunologicznych mogących wpływać na dalsze procesy degeneracyjne. Szczególnie na uwagę zasługuje zdolność limfocytów T posiadających receptory białek osłonki mielinowej (takich jak białko zasadowe mielin – MBP) do osłony komórek zwojowych przed wtórnym procesem degeneracyjnym. Ponadto immunizacja białkiem MBP działa osłonowo w stosunku do komórek nerwowych. Mechanizm, w którym limfocyty T osłaniają zwojowe komórki przed procesem wtórnej degeneracji w przebiegu jaskry, pozostaje w fazie hipotez. Jedna z nich podaje, iż aktywowane limfocyty T wytwarzają czynniki neurotroficzne.

Próby stosowania szczepień przeciwjaskrowych pozostają na razie w fazie badań laboratoryjnych. Efekty uboczne szczepionek opartych na antygenach osłonki mielinowej, m.in. takie jak wywoływanie zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego, wykluczają stosowanie ich u ludzi. Zsyntetyzowany na podobieństwo MBP kopolimer 1 (COP-1) pozbawiony tego niekorzystnego działania wykazał osłonowe działanie w stosunku do uszkodzonego nerwu wzrokowego u zwierząt (15). COP-1 jest już włączony do badań klinicznych nad leczeniem stwardnienia

rozszanego. Włączenie COP-1 do badań klinicznych jaskry wydaje się bardzo prawdopodobne.

Podsumowanie

Zestawienie najnowszych wyników badań patomechanizmu śmierci komórek zwojowych siatkówki uzmysławia, jak skomplikowany i wieloczynnikowy jest proces neuropatii jaskrowej. Sprawdzane poszczególne hipotezy śmierci komórek zwojowych ściśle się ze sobą zająbiają. Często jedna patologia jest przyczyną drugiej, zamykając błędne koło zmian degeneracyjnych. Poznanie całościowego mechanizmu neuropatii jaskrowej wydaje się tylko kwestią czasu zależną głównie od udoskonalenia techniki badań laboratoryjnych.

Obecnie największym wyzwaniem jest znalezienie skutecznych czynników zatrzymujących proces neurodegeneracyjny, jak również czynników neuroregeneracyjnych, oraz opracowanie dostarczenia ich w sposób celowany do uszkodzonej tkanki.

Jak dotąd leczenie neuroprotektoryjne może być jedynie leczeniem wspomagającym „klasyczne” leczenie jaskry.

PIŚMIENNICTWO:

1. Neal MJ, Cunningham JR, Hutson PH, Hogg J.: *Effects of ischaemia on neurotransmitter release from the isolated retina*. J Neurochem 1994, 62, 1025-1033.
2. Siliprandi R, Canella R, Carmignoto G, Schiavo N, Zanellato A, Zanoni R, Vantini G: *N-methyl-D-aspartate-induced neurotoxicity in the adult rat retina*. Vis Neurosci. 1992, 8, 567-573.
3. Dreyer EB, Zurakowski D, Schumer RA, Podos SM, Lipton SA.: *Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma*. Arch Ophthalmol 1996, 114, 299-305.
4. Honkanen RA, Baruah S, Zimmerman MB, Khanna CL, Weaver YK, Narkiewicz J, Waziri R, Gehrs KM, Weingeist TA, Boldt HC, Folk JC, Russell SR, Kwon YH: *Vitreous amino acid concentrations in patients with glaucoma undergoing vitrectomy*. Arch Ophthalmol. 2003 Feb, 121, 183-188.
5. Ullian EM, Barkis WB, Chen S, Diamond JS, Barres BA: *Involvement of retinal ganglion cells to NMDA excitotoxicity*. Mol Cell Neurosci. 2004, 26, 544-557.
6. Hare WA, WoldeMussie E, Lai RK, Ton H, Ruiz G, Chun T, Wheeler L.: *Efficacy and safety of memantine treatment for reduction of changes associated with experimental glaucoma in monkey. I: Functional measures*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004, 45, 2625-2639.
7. Hare WA, WoldeMussie E, Weinreb RN, Ton H, Ruiz G, Wijono M, Feldmann B, Zangwill L, Wheeler L.: *Efficacy and safety of memantine treatment for reduction of changes associated with experimental glaucoma in monkey. II: Structural measures*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004, 45, 2640-2651.
8. Netland PA, Chaturvedi N, Dreyer EB: *Calcium channel blockers in the management of low tension and open angle glaucoma*. Am J Ophthalmol 1993, 115, 608-613.
9. Eschweiler GW, Bahr M: *Flunarizine enhances rat retinal ganglion cell survival after axotomy*. J Neurol Sci 1993, 116, 34-40.
10. Kuriyama H, Waki M, Nakagawa M, Tsuda M: *Involvement of oxygen free radicals in experimental retinal ischemia and the selective vulnerability of retinal damage*. Ophthalmic Res. 2001, 33, 196-202.
11. Tezel G, Yang X: *Caspase-independent component of retinal ganglion cell death, in vitro*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004, 45, 4049-4059.
12. Neufeld AH: *Pharmacologic neuroprotection with an inhibitor of nitric oxide synthase for the treatment of glaucoma*. Brain Res Bull. 2004, 62, 455-459.
13. Neufeld AH, Das S, Vora S, Gachie E, Kawai S, Manning PT, Connor JR.: *A prodrug of a selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase is neuroprotective in the rat model of glaucoma*. J Glaucoma 2002, 11, 221-225.
14. Wax MB.: *Is there a role for the immune system in glaucomatous optic neuropathy?* Curr Opin Ophthalmol 2000, 11, 145-150.
15. Kipnis J, Yoles E, Porat Z, Cohen A, Mor F, Sela M, Cohen IR, Schwartz M: *T cell immunity to copolymer 1 confers neuroprotection on the damaged optic nerve: possible therapy for optic neuropathies*. Proc Natl Acad Sci USA. 2000, 97, 7446-7451.

Praca wpłynęła do Redakcji 04.05.2006 r. (883)
Zakwalifikowano do druku 05.07.2007 r.

Adres do korespondencji (reprint requests to):
dr n. med. Wojciech Rokicki
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 5 im. Św. Barbary
Plac Medyków 1
41-200 Sosnowiec