

(34)

Profilaktyka zmętnienia torebki tylnej soczewki w badaniach doświadczalnych

Prevention of posterior capsule opacification in experimental studies

Agnieszka Łukaszewska-Smyk, Józef Kałużny

Z Kliniki Chorób Oczu Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Józef Kałużny

Streszczenie:	W pracach doświadczalnych nad profilaktyką PCO badano preparaty farmakologiczne hamujące proliferację komórek nabłonkowych lub powodujące ich śmierć. Testowano antymetabolity: 5-fluorouracyl, dounomycyn, methotrexat i colchicynę, nabłonkowe przeciwciała przeciwko komórkom nabłonkowym, toksyny, środki hyperosmolarne oraz heparynę, indometacynę i lignokainę. Wykorzystano również terapię genową z użyciem genów apoptozy. Żadna z prób profilaktyki PCO nie nadaje się do skutecznego i bezpiecznego zastosowania klinicznego.
Słowa kluczowe:	profilaktyka PCO, badania doświadczalne, antymetabolity, toksyny, terapia genowa.
Summary:	The pharmaceuticals inhibiting proliferation of epithelial cells or causing their death were tested in experimental studies on PCO prevention. The following antimetabolites were tested: 5-fluorouracil, dounomycin, methotrexat and colchicine, epithelial antibodies against epithelial cells, toxins, hyperosmolar agents and heparin, indomethacin and lignocaine. Moreover, gene therapy with the use of apoptosis genes was applied. None of the attempts to prevent PCO was useful for effective and safe clinical treatment.
Key words:	prevention of PCO, experimental studies, antimetabolites, toxins, gene therapy.

Od ponad 20 lat prowadzi się badania nad farmakologiczną prewencją zmętnienia torebki tylnej. Są to głównie badania eksperymentalne *in vitro* z wykorzystaniem różnych preparatów farmakologicznych, które mogą wpływać na zahamowanie proliferacji komórek nabłonkowych lub wręcz spowodować ich śmierć (1). Efekty te próbowano uzyskać poprzez zakłócanie lub inhibicję mitoz komórek nabłonkowych, a także niszczenie ich immunotoksynami. Testowano środki mogące działać osmotycznie, np. wodę destylowaną, która użyta do hydrodysekcji miała poprzez efekt hyperosmolarny powodować lizę komórek nabłonkowych (1,2). Hunold i wsp. stwierdzili w hodowlach tkankowych, że preparaty toksyczne niszczą komórki nabłonkowe w 100%, natomiast woda destylowana daje efekt niszczący 60% komórek nabłonkowych (3). W celu uzyskania efektów cytotoksycznych na komórki nabłonkowe stosowano do płukania torebki soczewki antymetabolity: 5-fluorouracyl, dounomycyn, methotrexat i colchicynę, które niszczyły komórki nabłonkowe w wyniku uszkodzenia ich mitoz (2,4,5). Próbowano metod immunotoksycznych z zastosowaniem monoklonalnych przeciwciał przeciw komórkom nabłonkowym (2,5,6). Przeciwciała te przyczepiają się do powierzchni komórek nabłonkowych, powodując ich śmierć. Do działań immunotoksycznych stosowano również toksyny, np. ricinę A (6,7). Testowano również możliwości profilaktyki za pomocą heparyny, indometacyny, lignokainy, antyprostaglandyn i blokerów wapnia. Problemem wszystkich badań był brak możliwości uzyskania selektywnego działania tych środków jedynie na komórki nabłonkowe. Oddziaływały one w taki sam szkodliwy sposób również na pozostałe struktury oka, głównie na wrażliwe komórki śródbłonna

rogówki i nabłonek barwnikowy siatkówki (1,2,4). Powodowało to, że okazywały się niebezpieczne do zastosowania klinicznego. Celem badań doświadczalnych stało się zatem znalezienie możliwości wyizolowanego wpływu na zmniejszenie żywotności komórek nabłonkowych torebki przedniej lub selektywne ich zniszczenie, ale z jednoczesnym uniknięciem toksycznego działania na inne tkanki oka (1). W celu precyzyjnego dostarczenia środków farmakologicznych tylko do obrębu torebki soczewkowej, przy zminimalizowaniu lub wyłączeniu możliwości dojścia ich do innych tkanek oka, prowadzone są badania nad metodą uszczelnionej irygacji soczewkowej środkami farmakologicznymi (8,9). W ostatnim czasie do walki z PCO włączono również terapię genową z wykorzystaniem genów apoptozy (10).

Pojawiło się wiele publikacji nt. testowania różnych środków o działaniu niszczącym na komórki nabłonkowe, głównie na materiale zwierzęcym lub hodowlach tkankowych, ponieważ do prób klinicznych środki te nie były wystarczająco bezpieczne.

Emery przytoczył wyniki badań przeprowadzonych na królikach, u których w czasie operacji do płukania torebki zastosowano mitomycynę C i 5-fluorouracyl (6). Po 2 miesiącach badano torebki pod kątem aktywności mitotycznej. Wydajność mitotyczna w grupie z 5-fluorouracylem wynosiła 0,08%, w grupie z mitomycyną C – 0,038%, a w grupie kontrolnej – 3,87%. Haus i Galand prowadzili badania na królikach z użyciem mitomycyny do hydrodysekcji z jednoczesną ochroną śródbłonna rogówki za pomocą healonu (6,11). Po 4-6 miesiącach pobierali torebki soczewkowe i oceniali stopień proliferacji i włóknienia na torebce tylnej w umownej skali morfologicznej od 0 do 4. Wynikiem tych badań było stwierdzenie, że mitomycyna zna-

cząco ogranicza powstawanie zaćmy wtórnej w oczach królika, zarówno na etapie proliferacji, jak i włóknienia. Autorzy badali również wpływ heparyny na te parametry, ale nie stwierdzili jej hamującego działania na rozwój PCO.

Mastropasqua i wsp. badali heparynę w postaci kropli do oczu (6,12). Czteroletnim badaniom poddali 200 pacjentów powyżej 60. roku życia po operacji z użyciem podwójnie ślepej próby. Nie było znaczących różnic między grupami w zakresie liczby infekcji pooperacyjnych, ale występował znacząco niższy stopień osadów komórkowych w grupie pacjentów stosujących heparynę. Podczas 24-miesięcznej obserwacji po operacji w grupie pacjentów stosujących heparynę stwierdzano mniej kapsulotomii laserowych i włóknistego PCO.

Tetz i wsp. analizowali wpływ daunorubicyny i indometacyny. Środkami tymi pokryli powierzchnie sztucznych soczewek, które wszczepili królikom (6,13). Po 8 tygodniach od operacji przeprowadzili badania histopatologiczne. Stwierdzili spadek ilości PCO o 50% w oczach, w których zastosowano daunorubicynę, a histopatologia wykazywała uszkodzenia komórek nabłonkowych. W oczach z indometacyną nie odnotowano spadku ilości zmętnień torebki tylnej.

Cortina i wsp., bazując na teorii, że pooperacyjne stany zapalne poprzez mediatory zapalne stymulują proliferację komórek nabłonkowych, postanowili sprawdzić, czy czynniki, które ograniczają stan zapalny, mogą mieć wpływ na zmniejszenie PCO (6,14). Do badań użyto diclofenac i cyclosporynę A, dodając je do ludzkich komórek nabłonkowych hodowanych w kulturze tkankowej. Kultura LEC była uzyskiwana z torebek przednich usuniętych drogą kapsuloreksji w czasie operacji zaćmy. Stwierdzono spadek ilości PCO, ale tylko wówczas, gdy dawki diclofenacu i cyclosporyny były duże.

Tetz i wsp. w swoim doniesieniu dokonali przeglądu publikacji, które ukazały się na temat prób farmakologicznej prewencji PCO (4). I tak Yang i wsp. zaobserwowali, że w oczach po wcześniejszej przebytych zabiegach przeciwjaskrowych z użyciem mitomycyny C stopień zmętnień torebki tylnej po operacji zaćmy był niewielki – 12% (14,15). Shin i wsp. stwierdzili, że podanie podspojówkowo mitomycyny C (0,5 mg/ml przez 3 minuty) powoduje ograniczenie powstawania PCO (4,16). Mastropasqua i wsp. opisali wpływ podania kropli heparynowych na obniżenie stopnia zmętnień torebki tylnej (4,17). Według Winther-Nielson i wsp. w przypadku soczewek heparynizowanych obserwuje się mniejszą ilość PCO, chociaż Löw i Mester nie zanotowali takiej różnicy (4,18,19). Podobnie Umezawa i Shimizu nie potwierdzają takiego wpływu powierzchni heparynizowanych na zmniejszenie ilości PCO (4,20).

W piśmiennictwie pojawiły się doniesienia innych autorów badających antymetabolity jako czynniki hamujące gwałtowne podziały mitotyczne komórek nabłonkowych. Daunomycyn badali Hartmann i wsp. oraz Weller i wsp. (1, 21-23). Inny antymetabolit 5-fluorouracyl testowali Solomon i wsp., Pearson i wsp. oraz Ruiz i wsp. (1,24-27). Methotrexat był zastosowany w badaniach doświadczalnych przez Hansena i wsp. (1,28). Natomiast Legler i wsp. analizowali na modelu królika colchicynę – czynnik, który hamował nie tylko mitozę, ale także migrację komórek nabłonkowych (1,29).

Tarsio i wsp. sprawdzali wpływ toksyny 4197X-ricin A (MDX-RA) na hamowanie syntezy protein i proliferację ko-

mórek nabłonkowych w kulturze ludzkich LEC na fragmentach torebek przednich usuniętych podczas operacji zaćmy (6,7). Okazało się, że procesy syntezy protein i proliferacji komórek nabłonkowych były prawie całkowicie zablokowane już wtedy, gdy stężenie toksyny było stosunkowo niskie, a czas ekspozycji krótki. Efekt zablokowania utrzymywał się ponad 3 tygodnie od momentu wycofania immunotoksyny. Ricin A okazała się bardzo skuteczna w hamowaniu PCO.

McDonnell i wsp. podali zestawienie stężeń (ustalonych doświadczalnie) dla poszczególnych preparatów farmakologicznych, których zastosowanie jest konieczne do wywołania efektu toksycznego na ludzkich komórkach nabłonkowych (30). Wynoszą one dla kolejnych preparatów: 5-fluorouracil → 30 μ g/ml, daunomycyn → 10 ng/ml, colchicyna → 15 ng/ml, doxorubicin → 5 ng/ml.

Vargas i wsp. przeprowadzili badania *in vitro* z użyciem do prewencji PCO 1% lidokainy wolnej od konserwantów (31). Badania przeprowadzono na 16 oczach królików, które podzielono na dwie grupy po 8 oczu. W pierwszej grupie po wykonanej enukleacji usuwano torebki przednie i poddawano je irygacji 1% lidokainą lub BSS przez 1, 2 lub 5 minut. W drugiej grupie wykonywano operację fakoemulsyfikacji z użyciem do hydrodyssekcji albo 1% lidokainy, albo BSS. Wszystkie torebki soczewkowe były następnie analizowane histologicznie. W grupie pierwszej w torebkach po irygacji lidokainą występowały niewielkie toksyczne uszkodzenia komórek nabłonkowych, natomiast po irygacji BSS nie było żadnych efektów toksycznych. W grupie drugiej po hydrodyssekcji lidokainą torebki były prawie całkowicie wolne od komórek nabłonkowych, natomiast po hydrodyssekcji BSS – wykazywały normalny poziom LEC na swojej powierzchni. Autorzy wysnuli wniosek, że 1% lidokaina może zmniejszać liczbę żywych komórek nabłonkowych poprzez rozluźnienie połączeń pomiędzy nimi. Toksycznym efektem działania czynnika anestetycznego jest rozluźnienie połączeń desmosomalnych komórka–komórka, co powoduje spadek adhezji komórek. Ten mechanizm może tłumaczyć łatwość usunięcia przedniej kory i komórek nabłonkowych w czasie usuwania mas korowych. Zastosowanie wewnątrzgałkowo lidokainy może dać jeszcze dodatkowy pozytywny efekt w postaci miejscowej anestezji, zmniejszenia dolegliwości bólowych i dyskomfortu w czasie operacji (31,32). Badania kliniczne wykazały, że wolna od konserwantów 1% lidokaina jest bezpieczna do zastosowania *in vivo*. Iradier i wsp. nie stwierdzili uszkodzeń śródbłonna rogówki ani przerwania bariery krew–ciecz wodnista po zastosowaniu 1% lidokainy (31,33). Kim i wsp. opisali przejściowy obrzęk komórek śródbłonna rogówki po lidokainie, który ustępował w ciągu kilku minut (31,34). Werner i wsp. zaobserwowali zmiany w komórkach śródbłonna po lidokainie, ale nie stwierdzili ich śmierci (31,35).

Zaprojektowano także pierścień wewnątrztorebkowy w celu ochrony torebki przed kurczeniem się, jak również w celu hamowania migracji komórek nabłonkowych (8,36). W przeprowadzonych badaniach oczu po enukleacji, z użyciem techniki Miyake-Apple 36 i badań histologicznych, stwierdzono, że implantacja pierścienia wewnątrztorebkowego chroni centralną część torebki tylnej przed rozwojem PCO, stanowiąc mechaniczną blokadę dla migrujących w kierunku osi widzenia komórek nabłonkowych.

Ponieważ środki farmakologiczne testowane podczas niszczenia komórek nabłonkowych były toksyczne dla komórek śródbłonka rogówki i innych struktur oka, rozpoczęto prace nad selektywną i specyficzną dla komórek nabłonkowych, uszczelnioną irygacją torebki soczewkowej SCI (sealed-capsule irrigation) (8,9). Celem prac było umożliwienie precyzyjnego, izolowanego i bezpiecznego doprowadzenia czynników farmakologicznych lub hypoosmolarnych do komórek nabłonkowych wewnątrz torebki soczewki podczas operacji zaćmy, z jednoczesnym zminimalizowaniem potencjalnego kontaktu tych środków z pozostałymi strukturami oka. Efektem tych badań było skonstruowanie w Australii urządzenia nazwanego Perfect Capsule (Milvella Pty. Ltd., Sydney Australia). Na Sympozjum Zaćmy i Chirurgii Refrakcyjnej w Filadelfii (USA) w czerwcu 2000 roku i na XX Kongresie Europejskiego Towarzystwa Chirurgów Zaćmy i Refrakcji w Nicei we Francji we wrześniu 2002 roku zostało ono przedstawione podczas prezentacji wideo jako „nowa technika irygacji torebkowej”. Urządzenie jest wykonane z obojętne biologicznie silikonu. Składa się z okrągłego pierścienia zasysającego, który przylega, obejmując torebkę przednią, dookoła brzegu kapsuloreksji. Od niego odchodzi wydłużone ramię (kanał próżniowy), które jest wprowadzane do komory przedniej przez wejście – port w rogówce. Przez ten kanał, w obrębie ramienia, dostarczany jest do pierścienia, a przez niego do obrębu torebki soczewkowej, środek farmakologiczny. Dzięki tak uszczelnionej irygacji środek ten dostaje się do wnętrza torebki soczewki i znajdujących się tam komórek nabłonkowych, na które ma zadziałać, przy czym w czasie całego procesu irygacji nie ma możliwości kontaktu podawanego środka z innymi strukturami oka, co czyni tę procedurę bezpieczną dla oka. Urządzenie i procedura są jeszcze w fazie testów laboratoryjnych (9,37).

Do niszczenia komórek nabłonkowych próbuje się wykorzystywać również lasery. Michaeli-Cohen i wsp. opublikowali wyniki badań eksperymentalnych na oczach królików i owiec, w których do niszczenia komórek nabłonkowych użyto CO₂ lasera (38). W czasie zabiegu fakoemulsyfikacji, po wypełnieniu komory przedniej wiskoelastykiem lub powietrzem, wykonywano przypalenie laserem CO₂ torebki soczewkowej w okolicy równika i obwodowej części torebki przedniej. Stwierdzono, że jest to metoda skuteczna, możliwa do wykonania klinicznego, jeśli zostanie zachowane środowisko płynne lub wiskoelastyczne.

Beck i wsp. zastosowali preparat Mibefradil (typ T bloke-ra kanału wapniowego) na komórki nabłonkowe wyizolowane podczas operacji zaćmy i oceniali histologicznie, w mikroskopie konfokalnym, skutki jego działania (39). Stwierdzili, że Mibefradil w stężeniu 10-100 μ M hamuje adhezję komórek nabłonkowych z torebką przednią. Działanie jego opiera się na rozbiciu mechanizmu przylegania komórek nabłonkowych do powierzchni torebki przedniej. Uznano, że preparat ten może odgrywać znaczącą rolę w profilaktyce zmętnień torebki tylnej.

Koh i wsp. przedstawili wyniki badań *in vivo* na królikach z zastosowaniem terapii fotodynamicznej (PDT) z użyciem różu bengalskiego jako profilaktyki PCO (40). Króliki albinosy podzielono na 4 grupy: 1. – kontrolną, 2. – w której zastosowano światło widzialne, 3. – w której użyto różu bengalskiego, 4. – w której zastosowano PDT z różem bengalskim. W grupie z PDT róż bengalski był rozpuszczany w hialuronacie sodu i podawany do pustej torebki soczewkowej, którą następnie wystawiano na

działanie światła widzialnego. Trzy miesiące po operacji króliki usypiano i badano enukleowane oczy. W poszczególnych grupach PCO wynosiło odpowiednio: w grupie 1. – 30,6%, w grupie 2. – 28,3%, w grupie 3. – 19,3%, w grupie 4. – 14,3%. Grupa z zastosowaniem PDT i różu bengalskiego wykazywała statystycznie znaczący spadek zmętnień torebki tylnej w porównaniu z pozostałymi badanymi grupami. Autorzy stwierdzili, że PDT z użyciem różu bengalskiego jest efektywne w obniżaniu PCO w oczach królików. Podobnie terapię fotodynamiczną, ale z użyciem innego preparatu – bacteriochlorinu, zaproponowali van Tenten i wsp. (41). Badania przeprowadzono na 9 królikach albinosach, którym w czasie fakoemulsyfikacji do jednego oka – kontrolnego – nie podano żadnego preparatu, natomiast do drugiego podano 1,5 ml roztworu bacteriochlorinu do torebki soczewkowej, a po 10 minutach naświetlano ją laserem diodowym przez 10-15 minut. Sześć tygodni po operacji króliki usypiano i badano enukleowane gałki oczne. Stwierdzono znaczne obniżenie PCO w oczach po PDT w porównaniu z oczami w grupie kontrolnej. Wynika z tego, że terapia fotodynamiczna z bacteriochlorinem powoduje śmierć komórek nabłonkowych, może więc być czynnikiem prewencji PCO.

Biswas i wsp. sprawdzali, czy Catalin może mieć wpływ na hamowanie powstawania zmętnień torebki tylnej (42). W 20 oczach królików wykonano fakoemulsyfikacje, w czasie których pobierano torebki przednie o średnicy 8 mm. Dziesięć torebek było grupą kontrolną z *placebo*, a do pozostałych dziesięciu przez 8 tygodni podawano 4 razy dziennie Catalin w kroplach. W wykonanych po 8 tygodniach badaniach histopatologicznych stwierdzono obecność znacznych zmętnień u sześciu królików w grupie *placebo* i niedużych zmętnień u trzech królików w grupie, której podawano Catalin. Świadczy to o tym, że Catalin może odegrać rolę w prewencji PCO.

Niektórzy autorzy próbowali metod kombinowanych w prewencji PCO. Zaturinsky i wsp. przeprowadzili próby na 36 oczach królików podzielonych na 3 grupy (43). W pierwszej grupie podczas fakoemulsyfikacji wykonano krioterapię torebki tylnej za pomocą specjalnie skonstruowanej sondy i podawano do komory przedniej roztwór heparyny. W drugiej grupie królikom podano heparynę, w trzeciej – kontrolnej – królikom nie podano heparyny i nie zastosowano krioterapii. W badaniach po trzech miesiącach stwierdzono obecność PCO: w grupie kontrolnej we wszystkich oczach, w grupie, której podano heparynę – w 50% oczu, w grupie, której podano heparynę i zastosowano krioterapię – w 20% oczu. We wniosku stwierdzono, że kombinowana metoda z użyciem heparyny i krioterapii jest znaczącym inhibitorem PCO.

Ostatnio do metod profilaktyki zmętnień torebki tylnej włączono terapię genową z użyciem genów apoptozy (10). Apoptoza (*apoptosis* – więdnienie, opadanie liści) jest to stan agonalny komórki, do którego dochodzi w wyniku działania genów apoptozy. Terapia genowa opiera się na tym, że wszystkie choroby mają podłoże molekularne. Jest wiele możliwości manipulacji molekułami. Mogą być modulowane na różnych etapach ich rozwoju. Jedną z metod jest właśnie terapia genowa. Pod tym pojęciem rozumie się każdą próbę wykorzystania kwasów nukleinowych – zarówno RNA, jak i DNA – w celach terapeutycznych. W mechanizmie terapii genowej stosuje się tzw. wektor molekularny. Materiał genetyczny można wprowadzić

do komórek właśnie za pomocą takiego wektora. Wektor muszą cechować: wysoka i długotrwała ekspresja, brak cytotoksyczności i immunogenności, duża specyfika, łatwość konstrukcji i manipulacji. Wektory przenoszące lecznicze kwasy nukleinowe mogą być pochodzenia niewirusowego lub wirusowego. Niewirusowe – to plazmidowe cząstki DNA i „nagie” DNA lub plazmidy w kompleksie z liposomami tworzącymi tzw. lipopleksy. Natomiast wektory pochodzenia wirusowego to odpowiednio zmodyfikowane wirusy. Wektory oparte na wirusach mogą być zarówno RNA, jak i DNA w zależności od rodzaju zastosowanego wirusa. W procesie konstrukcji wektorów najczęściej używanymi RNA wirusami są retrowirusy i lentiwirusy, natomiast najczęściej stosowanymi DNA wirusami są adenowirusy, aav i wirus *Herpes Simplex*. Tropizm w kierunku komórek nabłonkowych wykazuje adenowirus. Użyto go zatem jako wektora do wprowadzenia do komórek nabłonkowych różnych czynników stymulujących proces apoptozy komórek nabłonkowych. Drugim wirusem, który do tego wykorzystano, był *Herpes Simplex*. Badania prowadzono na modelu królika (*in vivo*, *ex vivo* i *in vitro*) oraz na wyizolowanej ludzkiej torebce soczewkowej. Molekuły genowe jest łatwo wprowadzić do torebki soczewkowej za pomocą takiego transferu genowego, jakim jest wirus. Istotne jest też, że molekuły te nie ingerują w inne tkanki, np. w komórki śródbłonka rogówki. Celem całej tej procedury jest niszczenie komórek nabłonkowych na drodze apoptozy poprzez zainicjowanie procesu apoptozy, jego uaktywnienie lub zwiększenie. Wyróżnia się dwie drogi apoptozy: jedna może zaczynać się przy błonie komórkowej, druga w mitochondrium. Każda z nich jest stymulowana kilkoma różnymi czynnikami, wśród których wyróżniamy geny, cytokiny i enzymy. Właśnie te czynniki stymulujące próbuje się wykorzystać w terapii genowej, która ma na celu niszczenie komórek nabłonkowych. Dokonuje się iniekcji tych czynników do wektora, czyli adenowirusa lub wirusa *Herpes Simplex*, a następnie ten wektor, który stał się w ten sposób nosicielem takiej molekuly, zostaje wprowadzony do komórek nabłonkowych. Za pośrednictwem zatem wektora wirusa wprowadzone zostają do komórek nabłonkowych czynniki stymulujące apoptozę. Wprowadzano w ten sposób czynniki TRAIL, p53, caspase 3 oraz Bax i badano ich wpływ na apoptozę komórek nabłonkowych. TRAIL jest to cytokina, czyli białko sterujące nazywane KILLER, p53 jest genem proapoptycznym, caspasy są to enzymy, które w procesie apoptozy przecinają odpowiednie białka, powodując poszatkowanie komórki na drobne części, natomiast Bax jest genowym faktorem apoptozy zlokalizowanym w 19q13.3-13.4. Malecaze i wsp. na podstawie badań zarówno na królikach, jak i na ludzkiej torebce soczewkowej stwierdzili, że TRAIL nie zaindukował apoptozy w komórkach nabłonkowych, natomiast p53 zainicjował proces apoptozy *in vitro* i *ex vivo*, ale nie był do tego zdolny *in vivo* (10). Okazało się, że z pozostałych badanych czynników caspasa 3 działała wspólnie z innymi czynnikami drogi apoptozy poprzez rozszczepianie komórek i fragmentację DNA w nukleosomach, natomiast Bax powoduje apoptozę komórek nabłonkowych ludzkich i królika poprzez przejście drogi mitochondrialnej i włączenie procesu katalazy. Autorzy stwierdzili, że wektory molekularne są zdolne do zaindukowania terapeutycznego programu śmierci komórek nabłonkowych *in vitro* i *in vivo* w modelu królika. Manipulacje w molekułach proapoptycznych mogą być nową te-

rapią genetyczną w profilaktyce PCO. Obecnie prowadzone są badania nad kolejnym czynnikiem – genem kinazy thymidowej z użyciem wirusa *Herpes Simplex*.

Reasumując, należy stwierdzić, że żadna z przedstawionych powyżej prób profilaktyki PCO nie nadaje się do skutecznego i bezpiecznego zastosowania w praktyce klinicznej. Potrzebne są dalsze badania, a rozwiązanie problemu nie wydaje się bliskie.

Piśmiennictwo:

1. Apple DJ, Solomon KD, Tetz MR, Assia EJ, Holland EY, Leleger UFC, Tsai JC, Castaneda VE, Hoggatt JP, Kostick AMP: *Posterior capsular opacification*. *Surv Ophthalmol* 1992, 37, 73-116.
2. Spalton DJ: *Posterior capsular opacification after cataract surgery*. *Eye* 1999, 13, 489-492.
3. Hunold W, Wirtz M, Kreiner C, Greite JH, Kaden P: *Lens epithelium necrosis factor for prevention lens opacity*. *Fortschr Ophthalmol* 1991, 88(4), 386-389.
4. Tetz MR, Nimsgern C: *Posterior capsule opacification. Part 2: Clinical findings*. *J Cat Refr Surg* 1999, 25, 1662-1674.
5. Romaniuk W: *Sposoby zapobiegania zmętnieniom torebki tylnej soczewki po zewnątrztorebkowym usunięciu zaćmy*. *Klin Oczna* 1992, 94, 301-302.
6. Emry J: *Capsular opacification after cataract surgery and capsule*. *Curr Opin Ophthalmol* 1998, 9(1), 60-65.
7. Tarsio J, Kelleher P, Tarsio M, Emery J, Lam D: *Inhibition of cell proliferation on lens capsules by 4197X-ricin A immunoconjugate*. *J Cat Refr Surg* 1997, 23, 260-266.
8. Pandey SK, Apple DJ, Werner L, Maloof AJ, Milverton EJ: *Posterior capsule opacification – clinical studies and factors for prevention*. *Highlights of Ophthalmol* 2004, 32, 14-20.
9. Maloof A, Neilson G, Milverton J, Pandey SK: *Selective and specific targeting of epithelial cells during cataract surgery using sealed-capsule irrigation*. *J Cat Refr Surg* 2003, 29, 1566-1568.
10. Malecaze F, Decha A, Serra B, Penary M, Duboue M, Berg D, Levade T, Lubsen NH, Kremer EJ, Couderc B: *Prevention of posterior capsule opacification by the induction of therapeutic apoptosis of residual lens cells*. *Gene Therapy* 2006, 13, 440-448.
11. Haus C, Galand A: *Mitomycin against posterior capsular opacification: an experimental study in rabbits*. *Br J Ophthalmol* 1996, 80, 1087-1091.
12. Mastropasqua L, Lobefalo L, Ciancaglini M, Ballone E, Gallenga P: *Heparin eyedrops to prevent posterior capsule opacification*. *J Cat Refr Surg* 1996, 23, 440-446.
13. Tetz M, Ries M, Lucas C, Stricker H, Volcker H: *Inhibition of posterior capsule opacification by an intraocular-lens-bound sustained drug delivery system: an experimental animal study and literature review*. *J Cat Refr Surg* 1996, 22, 1070-1078.
14. Cortina P, Gomez-Lechon M, Navea A, Menezo J, Terencio M, Diaz-Liopis M: *Diclofenac sodium and cyclosporin A inhibit human lens epithelial cells proliferation in culture*. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997, 235, 180-185.
15. Yang KJ, Moster MR, Azuara-Blanco A et al.: *Mitomycin-C supplemented trabeculectomy, phacoemulsification, and foldable lens implantation*. *J Cat Refr Surg* 1997, 23, 565-569.
16. Shin DH, Kim YY, Ren J et al.: *Decrease of capsular opacification with adjunctive mitomycin C in combined glaucoma and cataract surgery*. *Ophthalmology* 1998, 105, 1222-1226.

17. Mastropasqua L, Lobefalo L, Ciancaglini M et al.: *Heparin eye drops to prevent posterior capsule opacification*. J Cat Refr Surg 1997, 23, 440-446.
18. Winther-Nielsen A, Johansen J, Pedersen GK, Corydon L: *Posterior capsule opacification and neodymium: YAG capsulotomy with heparin-surface-modified intraocular lenses*. J Cat Refr Surg 1998, 24, 940-944.
19. Löw M, Mester U: *Heparinoberflächenmodifizierte IOL-Einfluß auf die Kapselfibroseinzidenz?* In: Vörösmarthy D., Duncker G., Hartmann C., eds, 10. Kongress der Deutschsprachigen Gesellschaft für Intraokularlinsen Implantation und Refraktive Chirurgie (1996, Budapest). Berlin, Springer, 1997, 360-365.
20. Umezawa S, Shimizu K: *Biocompatibility of surface-modified intraocular lenses*. J Cat Refr Surg 1993, 19, 371-374.
21. Hartmann C, Wiedermann P, Gothe K et al.: *Clinical prevention of capsular opacification by means of endocapsular application of daunomycin during ECCE*. Ophthalmology 1990, 4, 102-106.
22. Hartmann C, Wiedermann P, Weller M et al.: *In vitro Veränderungen des Linsenepithels und Hornhautendothels durch das Zytostatikum Daunomycin*. Fortschr Ophthalmol 1989, 86 (2), 167-171.
23. Weller M, Wiedermann P, Fischbach R et al.: *Evaluation of daunomycin toxicity on lens epithelium in vitro*. Int Ophthalmol Clin 1988, 12(2), 127-130.
24. Solomon K, O'Morchoe D, Gwin T et al.: *Protective effect of the anterior lens capsule during extracapsular cataract extraction. Part I: Experimental animal study*. Ophthalmology 1989, 96(5), 591-597.
25. Solomon K, Van Meter W, Pearson P et al.: *Sustained drug delivery systems in cataract surgery*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1990, 31 (suppl.), 351.
26. Pearson P, Solomon K, Van Meter W et al.: *Pharmacologic inhibition of posterior capsule opacification*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1991, 32 (suppl.), 1235.
27. Ruiz J, Medrano M, Alió J: *Inhibition of posterior capsule opacification by 5-fluorouracil in rabbits*. Ophthalmol Res 1990, 22, 201-208.
28. Hansen T, Tyndall R, Soll O: *Methotrexate-anticollagen conjugate inhibits in vitro lens cells outgrowth*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1987, 28(7), 1206-1209.
29. Legler U, Assia E, Apple D et al.: *The effect of colchicine in a sustained drug delivery system on posterior capsular opacification*. Presented at the Symposium on Cataract, IOL, and Refractive Surgery, American Society of Cataract and Refractive Surgery (ASCRS), Boston, April 7-10, 1991.
30. McDonnell PJ, Krause W, Glaser BM: *In vitro inhibition of lens epithelial cell proliferation and migration*. Ophthalmic Surg 1988, 19(1), 25-30.
31. Vargas LG, Escobar-Gomez M, Apple DJ, Hoddinott D, Schmidbauer JM: *Pharmacologic prevention of posterior capsule opacification: In vitro effects of preservative-free lidocaine 1% on lens epithelial cells*. J Cat Refr Surg 2003, 29, 1585-1592.
32. Gills JP, Cherchio M, Raanan MG: *Unpreserved lidocaine to control discomfort during cataract surgery using topical anesthesia*. J Cat Refr Surg 1997, 23, 545-550.
33. Iradier MT, Fernandez C, Bohorquez P et al.: *Intraocular lidocaine in phacoemulsification; an endothelium and blood-aqueous barrier permeability study*. Ophthalmology 2000, 107, 896-900; discussion by J.P. Gills, 900-901.
34. Kim T, Holley GP, Lee JH et al.: *The effects of intraocular lidocaine on the corneal endothelium*. Ophthalmology 1998, 105, 125-130.
35. Werner LP, Legais J-M, Obsler C et al.: *Toxicity of Xylocaine to rabbit corneal endothelium*. J Cat Refr Surg 1998, 24, 1371-1376.
36. Chung HS, Lim SJ, Kim HB: *Effect of mitomycin-C on posterior capsule opacification in rabbit eyes*. J Cat Refr Surg 2000, 26, 1537-1542.
37. Menapace R, Wirtitsch M, Findl O, Buehl W, Kriechbaum K, Sacu S: *Effect of anterior capsule polishing on posterior capsule opacification and neodymium: YAG capsulotomy rates: Three – year randomized trial*. J Cat Refr Surg 2005, 31, 2067-2075.
38. Michaeli-Cohen A, Belkin M, Goldring A, Rosner M, Assia E: *Prevention of posterior capsule opacification with the CO2 laser*. Ophthalmic Surg Lasers 1998, 29(12), 985-990.
39. Beck R, Nebe B, Guthoff R, Rychly J: *Inhibition of lens epithelial cell adhesion by the calcium antagonist Mibefradil correlates with impaired integrin distribution and organization of the cytoskeleton*. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 2001, 239 (6), 452-456.
40. Koh HJ, Kang SJ, Lim SJ, Chu YK: *The effect of photodynamic therapy with rose bengal on posterior capsule opacification in rabbit eyes*. Ophthalmic Research 2002, 34(3), 107-112.
41. van Tenten Y, Schuitmaker HJ, De Groot V, Willekens B, Vrensen GF, Tassignon MJ: *A preliminary study on the prevention of posterior capsule opacification by photodynamic therapy with bacteriochlorin A in rabbits*. Ophthalmic Res 2002, 34(3), 113-118.
42. Biswas NR, Mongre PK, Das GK, Sen S, Angra SK, Vajpayee RB: *Animal study on the effects of catalin on aftercataract and posterior capsule opacification*. Ophthalmic Res 1999, 31(2), 140-142.
43. Zaturinsky B, Naveh N, Saks D, Solomon AS: *Prevention of posterior capsular opacification by cryolysis and the use of heparinized irrigating solution during extracapsular lens extraction in rabbits*. Ophthalmic Surg 1990, 21(6), 431-434.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.04.2009 r. (1138)
Zakwalifikowano do druku 30.03.2011 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Agnieszka Łukaszewska-Smyk
ul. Kozala 6/23
85-812 Bydgoszcz
e-mail: agabow@wp.pl