

(74)

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

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

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 of ganglion cell death in glaucoma and fully effective treatment of glaucomatous neuropathy still remain unknown. This article is a review of the recent researches relevant to IOP independent risk factors, mechanisms of RGC death and modern potential therapeutic strategies in glaucoma. Part one includes review of blood flow changes, neurotrophic factors deprivation and apoptotic dysregulation findings in glaucoma.

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

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

Wstęp

Jaskra jest grupą chorób prowadzących do śmierci trzeciego neuronu drogi wzrokowej – komórek zwojowych siatkówki. Nie ma do tej pory żadnych dowodów, że w przebiegu jaskry uszkodzeniu ulegają również fotoreceptory czy komórki dwubiegunowe.

Wiedza na temat przyczyny oraz mechanizmu rozwoju neuropatii jaskrowej jest bardzo nieprecyzyjna. Szeroko stosowane i w zasadzie jedyne leczenie poprzez obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, którego skuteczność jest dyskusyjna, zostało opracowane na podstawie badań czynników ryzyka rozwoju jaskry, a nie na podstawie jej właściwej przyczyny. Wiadomo, że ciśnienie wewnątrzgałkowe (główny czynnik ryzyka rozwoju jaskry) nie jest ani wystarczające, ani też niezbędne do wywołania neuropatii jaskrowej. Dynamika rozwoju jaskry jest dalece osobniczo zróżnicowana i często nieproporcjonalna do wysokości ciśnienia wewnątrzgałkowego i jakości leczenia. Dyskusyjny pozostaje charakter procesu neurodegeneracji jaskrowej. Istnieją trzy teorie opisujące dynamikę tej choroby. Pierwsza teoria mówi, iż jaskra jest chorobą przewlekłą, postępującą, w której uszkodzeniu ulegają jednocześnie wszystkie komórki zwojowe siatkówki, ale degenerują w różnym czasie. Druga teoria zakłada, że rozwój jaskry jest wynikiem ostrych uszkodzeń grup komórek zwojowych w różnych okresach czasowych. Teoria trzecia oparta jest na zjawisku wtórnej degeneracji. Według tej teorii część komórek zwojowych ulega pierwotnemu uszkodzeniu. Pozostałe komórki zwojowe umierają wtórnie w odpowie-

dzi na śmierć komórek pierwotnie uszkodzonych bez względu na dalszą obecność pierwotnego czynnika uszkadzającego lub jego brak. Wydaje się, że teoria ta może mieć odzwierciedlenie w obserwacjach klinicznych, z których wynika, iż pomimo utrzymywania statystycznie bezpiecznego docelowego ciśnienia wewnątrzgałkowego neuropatia jaskrowa dalej postępuje.

Nie zdołano również wyjaśnić, czy istnieją różnice w podatności na uszkodzenie jaskrowe wśród komórek zwojowych siatkówki. Badania w kierunku jaskry prowadzone na doświadczalnych modelach zwierzęcych oraz wyniki badań psychofizycznych pacjentów chorych na jaskrę nie potwierdziły wcześniejszych obserwacji, z których wynikało, iż duże komórki zwojowe siatkówki (związane ze szlakiem olbrzymiokomórkowym) są bardziej narażone na uszkodzenie niż małe komórki zwojowe (związane ze szlakiem drobnokomórkowym).

Wiadomo do tej pory, że oprócz włókna osiowego i ciała komórki zwojowej z jej dendrytami w przebiegu jaskry śmierci ulegają również komórki nerwowe w jądrze kolankowatym bocznym oraz korze wzrokowej. Miejsce, w którym komórka zwojowa jest wstępnie uszkadzana, nie jest już tak oczywiste. Uważa się, że uszkodzenie komórki zwojowej może być zapoczątkowane albo w obrębie ciała komórki i jej dendrytów, albo w obrębie włókien osiowych. Istnieją silne dowody wskazujące głowę nerwu wzrokowego jako miejsce pierwotnego uszkodzenia komórek zwojowych w neuropatii jaskrowej.

Otwarta również pozostaje kwestia, na drodze jakich mechanizmów dochodzi do rozpadu (śmierci) komórki zwojowej

siatkówki w przebiegu jaskry. Część danych wskazuje, że jest to proces nekrozy związany z niedokrwieniem, a część, że jest to programowana genetycznie śmierć komórki (apoptoza). Na obecnym poziomie badań histologicznych i immunohistochemicznych trudno jednoznacznie opowiedzieć się za którymś z tych procesów. Wiele wskazywałoby na to, że neuropatia jaskrowa jest procesem apoptozy. Ograniczenie procesu do pewnej grupy komórek, brak cech odpowiedzi zapalnej na proces rozpadu komórki oraz badania stwierdzające znamiona apoptozy zarówno w zwierzęcych modelach doświadczalnych jaskry, jak i obserwowane wskaźniki procesu apoptycznego w siatkówce chorych na jaskrę to główne podstawy tej hipotezy. W zaniku jaskrowym nerwu wzrokowego zaobserwowano także procesy wspólne dla nekrozy i apoptozy, m.in. takie jak: wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia i proces kurczenia się komórki. Z powodu braku ewidentnych dowodów na wyłączny mechanizm nekrozy lub apoptozy pojawiły się przypuszczenia, iż może to być proces martwiczo-apoptyczny, wtórnej nekrozy lub apoptozy z następującą nekrozą.

Wczesne wykrywanie oraz skuteczne leczenie jaskry zależą od:

1. zidentyfikowania czynnika(ów) zapoczątkujących śmierć komórek zwojowych,
2. poznania mechanizmów neuropatii jaskrowej,
3. opracowania skutecznej metody blokowania procesów neurodegeneracyjnych.

Zaburzenia naczyniowe

Oprócz teorii mechanicznego rozwoju jaskry, która zakłada, że uszkodzenie komórek zwojowych siatkówki w głównej mierze spowodowane jest zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, rozważa się również teorie naczyniopochodnego charakteru neuropatii jaskrowej.

Choroby o podłożu naczyniowym, m.in. takie jak: zaburzenia krążenia obwodowego, nocny spadek ciśnienia krwi oraz niskie ciśnienie perfuzyjne siatkówki, kojarzone są z częstszym rozwojem jaskry.

Zgodnie z wiedzą, iż w przebiegu jaskry dochodzi do selektywnej śmierci komórek zwojowych siatkówki, trudno się zgodzić z teorią naczyniową, gdyż wiadome jest, że niedokrwienie z niedotlenieniem prowadzą do procesów nekrotycznych całego obszaru objętego zaburzeniem krążenia, a nie tylko wybranej grupy komórek. Jednak doświadczenie przeprowadzone na modelu zwierzęcym pozwala nam przyjąć, że niewielkiego stopnia niedotlenienie spowodowane utrzymującym się podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym może zapoczątkowywać proces apoptozy zwojowych komórek siatkówki, być może na drodze zwiększonej produkcji czynnika martwicy guza TNF- α przez komórki neurogleju (1). Nie należy również zapominać, że niedokrwienie/ niedotlenienie są przyczyną zaburzeń w transporcie aksonalnym komórki nerwowej i w tym mechanizmie również mogą prowadzić do zaburzenia jej homeostazy. Ważną rolę odgrywają także zaburzenia mitochondrialne związane z niewystarczającym zaopatrzeniem komórek w tlen. W organizmie siatkówka jest jednym z miejsc o największym wydatku energetycznym. W warunkach niedokrwienia/ niedotlenienia komórek nerwowych siatkówki dochodzi do zaburzenia funkcjonowania mitochondriów – centrum energetycznego komórek. Na skutek upośledzenia oksydacyjnej fosforylacji oraz zaburzenia metabo-

lizmu komórki następuje spadek produkcji energii. Dodatkowo zwiększone wytwarzanie ubocznych produktów procesu oksydacyjnej fosforylacji – reaktywnych form tlenu – może przyczyniać się do otwarcia mitochondrialnych, przenikalnych otworów (mtPTP – mitochondrial permeability transition pores). Tą drogą uwalniano do cytoplazmy komórkowej cytochrom c zapoczątkowuje proces apoptozy. Ponadto spadek wytwarzanej przez mitochondria energii potrzebnej do transportu aksonalnego neurotrofin (substancji odżywczych dla komórek nerwowych) dodatkowo przyczynia się do większej śmiertelności komórek zwojowych siatkówki (2).

Jak pokazują badania, nie tylko ciśnienie wewnątrzgałkowe ma wpływ na zaburzenia krążenia obserwowane w jaskrze. Wykazano bowiem, że spadek przepływu krwi przez tętnicę oczną, tętnicę środkową siatkówki oraz tętnicę tylną rzęskową występuje zarówno w jaskrze podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego, jak i jaskrze prawidłowego ciśnienia wewnątrzgałkowego. Część grup badawczych skupiła się na dwóch czynnikach pochodzenia śródbłonkowego regulujących napięcie naczyniowe: endotelinie 1 (ET1) oraz tlenku azotu pochodzenia śródbłonkowego (eNO). Antagonistyczne działanie ET-1 w stosunku do eNO na regulację krążenia odżywczego w głowie nerwu wzrokowego, związek endoteliny ze śmiercią komórek zwojowych siatkówki i ich aksonów oraz zdolności tlenku azotu do obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego dają podstawy do zakwalifikowania ET1 i eNO do ważnych czynników naczyniowych rozwoju neuropatii jaskrowej (3, 4).

Badanie Tezel G. i wsp. wydaje się biochemicznym potwierdzeniem teorii naczyniowej śmierci komórek zwojowych w przebiegu jaskry. Wśród chorych na jaskrę wykazali oni wyraźnie zwiększoną ekspresję w siatkówce i głowie nerwu wzrokowego czynnika wzbudzanego niedotlenieniem tkanek (HIF1A – Hypoxia Inducible Factor 1 alpha) (5). HIF1A w odpowiedzi na niedotlenienie aktywuje transkrypcję ponad 40 genów, których produkty zwiększają dostarczanie tlenu do tkanki oraz ułatwiają przystosowanie do warunków niedotlenienia.

Możliwe leczenie zaburzeń krążeniowych w jaskrze to m.in. obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego i przez to zmniejszenie ciśnienia tkankowego wewnątrz gałki ocznej, czyli powrót do tradycyjnego leczenia jaskry.

Stosowanie doustne inhibitorów kanałów wapniowych (nifedypina) w grupie chorych na jaskrę, badanych przez Kitazawa i wsp. (6), u ponad 20% wykazało poprawę pola widzenia. Nettland P.A. i wsp. (7) zaobserwowali spadek szybkości postępu neuropatii w jaskrze normalnego ciśnienia po zastosowaniu tej samej grupy leków. Jednak terapia jaskry z użyciem nifedypiny z racji jej ogólnoustrojowego działania oraz efektów ubocznych ogranicza się do bardzo wąskiej grupy chorych.

Właściwości ochronne dla komórek zwojowych siatkówki w warunkach niedokrwienia wykazały α -agonista i brymonidyna (8) (zwierzęcy model doświadczalny).

Betaksolol, wybiórczy adrenergiczny antagonist receptorów β_1 , również wykazał zdolności osłonowe w stosunku do poddanych niedokrwieniu komórek zwojowych siatkówki szczurów (9).

W badaniu Chung H.A. i wsp. (10) wyciąg z miłorzębu japońskiego podawany doustnie trzy razy w ciągu doby w dawce 40 mg zwiększył przepływ krwi w tętnicy ocznej o prawie 24% – przy braku zauważalnych powikłań i skutków ubocznych.

Rola neurotrofin

Wzrost i utrzymanie homeostazy komórek nerwowych ssaków zależą od jakości wstecznego transportu wzdłuż włókien osiowych rozpuszczalnych czynników odżywczych dla komórek nerwowych zwanych neurotrofinami. Należące do tej grupy czynniki wzrostowe fibroblastów, czynnik wzrostu nerwów, czynnik wzrostowy pochodzący z mózgu (BDNF – Brain Derived Neurotrophic Growth Factor) oraz rzęskowy czynnik wzrostowy (CNTF – Ciliary NeuroTrophic Factor) potwierdziły swoje działanie neuroosłonowe w stosunku do doświadczalnie uszkodzonych komórek zwojowych siatkówki w zwierzęcych modelach badawczych. W piśmiennictwie szeroko opisywane pod kątem neuropatii jaskrowej są: zbudowany z 247 reszt aminokwasowych czynnik wzrostowy pochodzący z mózgu (BDNF) oraz 200-aminokwasowy rzęskowy czynnik wzrostowy (CNTF).

Wydaje się, że niedostatek BDNF produkowanego w ciele kolankowatym bocznym odgrywa istotną rolę w rozwoju neuropatii jaskrowej (11). Najprawdopodobniej transport BDNF do ciała komórki zwojowej siatkówki jest hamowany na poziomie blaszki sitowej przez podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe. Pomimo że Johnson E.C. i wsp. (12) na szczurzym modelu jaskry zaobserwowali występowanie apoptozy komórek zwojowych siatkówki już przed zaburzeniem transportu neurotrofin, wiele wskazuje na to, iż iniekcja BDNF do ciała szklistego lub zwiększenie jej syntezy w siatkówce mogłyby zahamować proces umierania komórek zwojowych w przebiegu jaskry. Jak do tej pory próby te były przeprowadzone jedynie na zwierzętach.

Wyniki badań nad rzęskowym czynnikiem neurotroficznym również dostarczyły dowodów na jego neuroprotektoryjny charakter w stosunku do komórek zwojowych siatkówki narażonych na podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe lub uszkodzonych mechanicznie (13). Badania te również prowadzono tylko na podstawie zwierzęcego modelu doświadczalnego.

Być może w niedalekiej przyszłości terapia genowa pozwoli na bezpieczne i trwałe zabezpieczenie komórek zwojowych neurotrofinami.

Czynniki regulujące proces apoptozy

Jak wcześniej wspomniano apoptoza jest programowaną i kontrolowaną genetycznie śmiercią komórki. Kluczowymi czynnikami promującymi apoptozę, badanymi w neuropatii jaskrowej, są: czynnik martwicy guza (TNF- α), białko p53 oraz białko Bax. Z kolei czynnik hamujący proces apoptozy to białko Bcl-. TNF- α (zewnątrzpochodny czynnik apoptozy) jest prozapalną cytokiną, która łącząc się ze swoim receptorem, zapoczątkowuje apoptozę. Zarówno zwiększona produkcja TNF- α przez komórki gleju siatkówki w warunkach podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (1), jak i obecność receptorów dla TNF- α na zwojowych komórkach siatkówki wzbudzają podejrzenie związku z neuropatią jaskrową.

Białko p53 (jeden z pierwszych regulatorów przemian apoptycznych) funkcjonuje jako czynnik transkrypcyjny kierujący komórkę na drogę apoptozy poprzez zwiększenie ekspresji genu Bax i zmniejszenie ekspresji genu Bcl-2 (wewnątrzpochodne regulatory apoptozy). Wzmocniona ekspresja czynników antyapoptycznych (Bcl-2, inhibitorów Bax), jak i stosowanie inhibitorów

enzymów apoptycznych – kaspaz wyraźnie zwiększyło przeżywalność uszkodzonych komórek zwojowych siatkówki u zwierząt (14). Podobny efekt zaobserwowano po hamowaniu czynników proapoptycznych (15).

Wydaje się, iż selegilina (inhibitor monoooksydazy typu B) oraz flunaryzyna (bloker kanałów wapniowych) wykazują zdolności hamowania procesów apoptozy.

Największe nadzieje pokładane są jednak nie w środkach farmakologicznych, ale w terapii genowej. Optymalne byłoby leczenie, w którym to gen kodujący białko hamujące proces apoptozy komórki poprzez nośniki (np. wirusy czy sztuczne liposomy) zostałby dostarczony dokładnie do narażonej na uszkodzenie tkanki. W ten sposób można by było nie dopuścić do rozwoju schorzenia lub zatrzymać jego rozwój.

W drugiej części doniesienia została opisana rola zaburzeń jonowych, wolnych rodników tlenowych, tlenku azotu oraz zmian immunologicznych w rozwoju neuropatii jaskrowej.

PIŚMIENNICTWO:

1. 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, 8693-8700.
2. Sadun AA: *Mitochondrial optic neuropathies*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002, 72, 423-425.
3. Oku H, Sugiyama T, Kojima S, Watanabe T, Azuma I: *Experimental optic cup enlargement caused by endothelin-1-induced chronic optic nerve head ischemia*. Surv Ophthalmol 1999, 44, 74-84.
4. Koss MC.: *Functional role of nitric oxide in regulation of ocular blood flow*. Eur J Pharmacol 1999, 374, 161-174.
5. Tezel G, Wax MB: *Hypoxia-inducible factor 1 alpha in the glaucomatous retina and optic nerve head*. Arch Ophthalmol 2004, 122, 1348-1356.
6. Kitazawa Y, Shirai H, Go FJ: *The effect of Ca2(+)-antagonist on visual field in low-tension glaucoma*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1989, 227, 408-412.
7. 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.
8. Burke J, Schwartz M: *Preclinical evaluation of brimonidine*. Surv Ophthalmol. 1996, 41, 9-18.
9. Osborne NN, Cazevielle C, Carvalho AL, Larsen AK, DeSantis L.: *In vivo and in vitro experiments show that betaxolol is a retinal neuroprotective agent*. Brain Res 1997, 751, 113-123.
10. Chung HS, Harris A, Kristinsson JK, Ciulla TA, Kagemann C, Ritch R: *Ginkgo biloba extract increased ocular blood flow velocity*. J Ocul Pharmacol Ther 1999, 15, 233-240.
11. Pease ME, McKinnon SJ, Quigley HA, Kerrigan-Baumrind LA, Zack DJ: *Obstructed axonal transport of BDNF and its receptor TrkB in experimental glaucoma*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000, 41, 764-774.
12. Johnson EC, Deppmeier LM, Wentzien SK, Hsu I, Morrison JC: *Chronology of optic nerve head and retinal responses to elevated intraocular pressure*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000, 41, 431-442.
13. Ji JZ, Elyaman W, Yip HK, Lee VW, Yick LW, Hugon J, So KF: *CNTF promotes survival of retinal ganglion cells after induction*

- of ocular hypertension in rats: the possible involvement of STAT3 pathway.* Eur J Neurosci. 2004, 19, 265-272.
14. Qin Q, Patil K, Sharma SC: *The role of Bax-inhibiting peptide in retinal ganglion cell apoptosis after optic nerve transection.* Neurosci Lett. 2004, 372, 17-21.
15. Lingor P, Koeberle P, Kugler S, Bahr M: *Down-regulation of apoptosis mediators by RNAi inhibits axotomy-induced retinal ganglion cell death in vivo.* Brain. 2005, 128, 550-558.

Praca wpłynęła do Redakcji 04.05.2006 r. (882)
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

Polskie Towarzystwo Okulistyczne

e-mail: pto@pto.com.pl

www.pto.com.pl