

Sprawozdanie z II Światowego Kongresu Jaskry, Singapur 18-21.07.2007 r.

Joanna Wierzbowska, Marek Rękas

Singapur to wielonarodowe państwo-miasto, którego nazwa pochodzi od dwóch sanskryckich słów: singa (lew) i pura (miasto), stąd niekiedy stosowana nazwa Miasto Lwa. To jednocześnie miasto ogrodów, gdyż tonie w zieleni i kwiatkach, miejsce największego na świecie rezerwatu ptaków, ale przede wszystkim nowoczesna metropolia, centrum biznesu Azji Dalekiego Wschodu oraz ośrodek mieszanki kultur chińskiej, indyjskiej i arabskiej. W tym niezwykłym miejscu, w dniach 18-21 lipca 2007 roku, odbył się II Światowy Kongres Jaskry (World Glaucoma Congress) organizowany przez Stowarzyszenie Międzynarodowych Towarzystw Jaskrowych (The Association of International Glaucoma Societies, AIGS). Bogaty program zjazdu wypełniły sesje dydaktyczne, sesje z dziedziny nauk podstawowych i klinicznych, sympozja plenarne, sesje plakatowe oraz liczne kursy i debaty. W programie naukowym nie zabrakło również prac klinicznych z Polski: z Warszawy (WIM), Wrocławia (AM) i Katowic (AM).



Pierwszym punktem każdego dnia obrad były sponsorowane sympozja poranne, poświęcone nowoczesnym technikom obrazowania (Visante OCT, Stratus OCT, Cirrus HD-OCT, HRT III), współczesnym metodom laserowym (SLT) czy chirurgicznym (Ex-PRESS). Program przedpołudniowy wypełniały odbywające się równolegle sesje dydaktyczne oraz sesje z dziedziny nauk podstawowych i klinicznych. Podczas sesji dydaktycznych można było wysłuchać skondensowanych i zaktualizowanych doniesień z dziedziny patofizjologii i epidemiologii jaskry, uporządkować w odpowiednim szyku czynniki ryzyka rozwoju tej neuropatii, a także poszerzyć wiedzę z zakresu genetyki.

Z badań populacyjnych wynika, że jaskra jest pierwszą przyczyną nieodwracalnej utraty widzenia na świecie. Obecnie na jaskrę choruje 82,5 miliona ludzi (prawie 90% tej liczby stanowi ludność krajów rozwijających się), z tego trzy czwarte to chorzy



z jaskrą pierwotnie otwartego kąta (JPOK). Największa zapadalność na JPOK obserwowana jest wśród populacji afrykańskiej, na jaskrę zamkniętego kąta (JZK) zaś – wśród Chińczyków. Postać JZK cechuje bardziej agresywna destrukcja włókien nerwowych siatkówki niż u chorych z jaskrą otwartego kąta (JOK), dlatego chorzy z JZK stanowią aż połowę populacji 8,4 miliona ludzi, którzy bezpowrotnie utracili wzrok.

U podstaw patogenezy JPOK leży zaburzenie równowagi (pod wpływem m.in. trombospondyny-1 i czynnika wzrostu tkanki łącznej) pomiędzy ekspresją transforming growth factor- β 2 (TGF- β 2) a czynnikami bone morphogenetic family (BMP-7 i BMP-4), na korzyść tego pierwszego, co prowadzi do zmiany ilości i jakości macierzy zewnątrzkomórkowej w regionie okołokanalikowym utkania beleczkowego. Za przyczynę jaskry barwnikowej (JB) przypuszczalnie odpowiedzialny jest gen powodujący mutacje szlaków metabolicznych serotoniny, dopaminy i tyrozyny; w naprawie tego genomu upatruje się przyszłość leczenia tej, dotykającej młodych ludzi, postaci neuropatii. Najnowsze badania z biologii molekularnej nad zespołem pseudoeksfoliacji (PEX) potwierdzają uogólniony charakter tego schorzenia o typie elastozy – mikrofibrylopatii oraz zwiększonego ryzyka zaburzeń w układzie naczyń wieńcowych i mózgowych u tych chorych. W patogenezie jaskry normalnego ciśnienia (JNC) coraz więcej mówi się o prawdopodobnym udziale przeciwciał antyfosfolipidowych, genie optineuryny/ myocyliny (OPA-1) i komponente autoimmunologicznej z udziałem przeciwciał przeciwsiatkówkowych.

Podsumowania najnowszych odkryć z biologii molekularnej, zajmującej się mechanizmem śmierci komórki zwojowej (KZ) oraz fizjologią utkania beleczkowego (UB) i ciała rzęskowego (CRZ), dokonał prof. Paul Kauffman, wskazując jednocześnie na implikacje terapeutyczne tych odkryć i potencjalne strategie transferu neurotrofin (do KZ), genów (do UB) i enzymów biosyntetyzujących prostaglandyny (do CRZ). Szeroko poruszane

w trakcie sesji naukowych – m.in. przez M. Waxa, H. Quigleya i C. Burgoyne'a – aspekty apoptozy i endogennej neuroprotekcji komórki zwojowej, zaburzeń potencjału bioenergetycznego mitochondriów (w ich naprawie upatruje się jeden z kierunków przyszłej terapii jaskry), wreszcie wpływu gleju na przeżycie KZ jak najbardziej udowodniony, że jaskra, klasycznie uważana za aksonopatię, jest również cyto- i gliopatią. Wciąż trwają dyskusje nad zagadnieniem JPOK jako choroby neurodegeneracyjnej i jej związków z chorobą Alzheimera. Choć duńskie badania populacyjne (Kessing) z udziałem 410 tys. osób nie stwierdziły zwiększonego ryzyka wystąpienia choroby Alzheimera u chorych z JPOK, w siatkówce chorych z jaskrą obserwuje się typowe dla chorób neurodegeneracyjnych obniżenie poziomu białka tau (niezbędnego dla prawidłowej struktury mikrotubulli neuronów) oraz występowanie nieprawidłowego białka tau at8 (Gupta) i amyloidu- β (Guo).

Być może przyszła terapia jaskry już wkrótce poszerzy się o: 1) leki obniżające poziom cholesterolu (poza wpływem cholesterolu na ścianę naczyń zaopatrujących nerw wzrokowy stwierdzono dodatkowy bezpośredni wpływ lipidów na ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez szlak metaboliczny Rho-kinazy), 2) czynniki antyangiogenetyczne (anty-VEGF) jak pegabtanib, bevacizumab, ranoibizumab podawane doszkliskowo w leczeniu jaskry neowaskularnej, 3) miejscowe inhibitory ROCK (rho-associated coiled-coil-forming kinase) obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe (CW) na drodze relaksacji elementów kurczliwych UB i CRZ (w badaniach na zwierzętach obserwowana redukcja CW o 30% i potwierdzone synergistyczne działanie z latanoprostem), 4) podawany do worka spojówkowego koenzym Q10 (Coq10) lub podawane doszkliskowo przeciwciała antyamyloidowe, których neuroprotektoryjne działanie zostało już udowodnione na zwierzętach (Cordeiro, Guo).

Nieco dalsza perspektywa leczenia jaskry to prawdopodobnie zastosowanie molekuł siRNA (ang. short interference RNA) „wyciszających” ekspresję zmutowanych genów (obecnie potwierdzone wyniki *in vitro*) oraz inhibitorów receptora GABA (bicuculline) hamujących śmierć KZ wywołaną stresem oksydacyjnym (obecnie prowadzone badania na myszach). Trwają również intensywne badania nad systemem optymalnego transportu genów „naprawczych” bezpośrednio do komórek trabekulum – obiecująca wydaje się kombinacja molekuł siRNA i adenopochodnych wektorów wirusowych drugiej generacji (ang. second generation Adeno-Associated Vectors, scAAV); badania na szczurach i małpach wykazały skuteczność metody do 5 miesięcy po pojedynczym podaniu genu i brak jej toksyczności. Fascynującego zagadnienia przeszczepu mezenchymalnych komórek macierzystych i dojrzałych komórek pochodzących z siatkówki – w celu zastąpienia obumarłych KZ lub bezpośredniej neuroprotekcji – dotyczył wykład K. Martina z Uniwersytetu w Cambridge (po etapie badań na hodowlach siatkówkowych wkrótce planowane są eksperymenty na zwierzętach). Podczas debaty poświęconej immunologii jaskry M. Schwarz wskazała na zmieniony profil autoprzeciwciał u chorych z jaskrą (zwiększony poziom przeciwciał anti-heat-shock, jak HSP-27) i przedstawiła naukowe podstawy przyszłej szczepionki immunomodulującej (poprzez wzrost poziomu limfocytów T specyficznych dla antygenów siatkówkowych) i zwiększającej przeżycie KZ. Niewykluczone, że metodami przyszłości w diagnostyce i mo-

onitoringu jaskry będą nieinwazyjne techniki obrazowania i oceny ilościowej uszkodzonych KZ (obecnie przeprowadzane są próby na myszach z wykorzystaniem białka CFP jako znacznika KZ i techniki konfokalnej oftalmoskopii skaningowej oraz stosowana jest w badaniach eksperymentalnych technika DARC – Detection of Apoptosing Retinal Cells).

Bardzo interesująca okazała się sesja poświęcona ustaleniom grupy ekspertów uczestniczących pod przewodnictwem Roberta Weinreba w tzw. Consensus Meeting w Fort Lauderdale w maju 2005 roku. Owocem tego spotkania był przedstawiony w kilkunastu prezentacjach (i opublikowany w kilku pozycjach książkowych) wspólny komunikat regulujący na postawie doniesień evidence-based medicin znaczenie czynników ryzyka w patogenezie jaskry, kliniczną wartość nowoczesnych metod diagnostycznych, a także podsumowujący współczesne kierunki farmakoterapii jaskry i pozycję stosowanych metod laserowych, wreszcie regulujący miejsce poszczególnych technik operacyjnych w leczeniu chirurgicznym tej neuropatii.

W konkluzji dyskusji nad diagnostyką zaburzeń czynnościowych i strukturalnych w jaskrze wypunktowano co następuje: 1) standardowa perymetria automatyczna nie jest wystarczającą metodą do wykrycia wczesnej jaskry; z technik „selektywnych” dane z piśmiennictwa przemawiają za niewielką przewagą perymetrii zdwojonej częstotliwości (FDT) nad perymetrią krótkofalową (SWAP), 2) dokumentacja struktury nerwu wzrokowego powinna być obowiązkową częścią procesu diagnostycznego, 3) czułość i specyficzność współczesnych technik obrazowania (GDx, HRT II lub III, OCT) i stereofotografii ocenianej przez doświadczonego lekarza są porównywalne, 4) zastosowanie technik cyfrowych jako wygodnego i dokładnego narzędzia diagnostycznego jest rekomendowane, 5) techniki cyfrowe wzajemnie się uzupełniają i obecnie brak jest dowodów na wyższość jednej z technik nad drugą.

Ustalenia grupy ekspertów z Consensus Meeting w dziedzinie leczenia chirurgicznego jaskry były następujące: 1) sklerektoomia głęboka jest skuteczną metodą obniżającą cw; w porównaniu z trabekulektomią wspomaganą mitomycyną jest metodą bezpieczniejszą, ale w większości przypadków daje mniejszą redukcję cw, 2) sklerektoomia głęboka może być rozważana jako terapia pierwszego rzutu u chorych z niższym statusem ekonomicznym lub u chorych, u których istnieje ryzyko słabej współpracy w procesie leczenia, 3) operacje setonowe pozwalają uzyskać lepszą regulację cw niż zabiegi cyklodestrukcyjne w jaskrze odpornej (po nieskutecznej trabekulektomii z zastosowaniem mitomycyny).

W dyskusji podkreślono zmianę profilu operacji przeciwjaskrowych: zmniejszenie liczby trabekulektomii na korzyść operacji setonowych (w Kanadzie w ciągu ostatnich 10 lat liczba trabekulektomii obniżyła się o 30%, a operacji setonowych – wzrosła 12-krotnie). Zdaniem Konstasa, eksperta z dziedziny 24-godzinnej kontroli cw, skuteczne leczenie chirurgiczne zapewnia najbardziej płaski profil redukcji cw (w przypadku farmakoterapii „najstabilniej” działają analogi prostaglandyn i preparaty złożone). Być może już wkrótce dla potrzeb 24-godzinnego monitoringu cw będziemy posługiwać się wyposażoną w sensor ciśnieniowy soczewką kontaktową, mierzącą okresowo cw u osób podejrzanych o jaskrę, bądź też implantowanym do komory przedniej czujnikiem zapewniającym ciągły pomiar ciśnie-

nia u chorych z jaskrą zaawansowaną. Zaawansowane są także prace nad tzw. tonometrią spektrometryczną – nową bezkontaktową techniką wykorzystującą promieniowanie podczerwone.

Bardzo interesujące dla lekarzy-praktyków były referaty i plakaty dotyczące procesów gojenia po operacjach przeciwjaskrowych – tematyka biologii procesów naprawczych (rola TGF- β i białka rsk2), nowych metod ich modulowania oraz właściwego monitoringu morfologii poduszki filtracyjnej za pomocą zdjęć fotograficznych, UBM, AC-OCT (bardzo dokładna ocena ściany poduszki) czy mikroskopii konfokalnej (najlepsza ocena jej wewnętrznej morfologii).

W sesji plakatowej przedstawiono korzystne wyniki zastosowania podspojówkowych wszczepów kolagenowych (Oculugen) lub błony owodniowej w czasie trabekulektomii w celu utrwalenia drogi filtracji. Jednak przyszłość terapii antyproliferacyjnej, jak się wydaje, podąża w kierunku biologii molekularnej i terapii genowej. Obecnie prowadzone są badania *in vitro* nad zastosowaniem nanocząsteczek jako wektora przenoszącego cząsteczki siRNA, blokujących białko rsk2 i hamujących proliferację fibroblastów w obrębie torebki Tenona, oraz „infekowaniem” fibroblastów „samobójczymi” genami (tk i cd) przenoszonymi przez retrowirusy.

Dla uporządkowania przyczyn zamknięcia kąta przesączenia oraz lepszego zrozumienia mechanizmów jego blokady i zastosowania właściwego leczenia zaproponowano 4-punktowy schemat klasyfikacyjny Ritcha, obejmujący cztery anatomiczne wektory: 1) tęczęwka (najczęstsza patologia to blok źreniczny), 2) ciało rzęskowe (*iris plateau*), 3) soczewka (jaskra fakomorficzna), 4) wektory położone za soczewką (jaskra złośliwa). Pięcioletnia analiza porównawcza trabekuloplastyki argonowej (ALT) i selektywnej (SLT) wykazała: 1) porównywalną skuteczność obu technik w JPOK, 2) nieco wyższą skuteczność ALT w JPEX, 3) nieefektywność ALT u pacjentów młodych z wysoką krótkowzrocznością oraz z jaskrą zapalną, 4) preferowanie techniki SLT u starszych chorych z jaskrą barwnikową.

Bogaty program naukowy Kongresu, interesujący rozkład sesji plenarnych, nowa formuła otwartych debat tematycznych w wąskim gronie ekspertów oraz wspierała organizacja zjazdu zasługują, zdaniem autorów dzielących się wrażeniami, na wysoką końcową ocenę spotkania. I choć w ciągu najbliższych lat przełomu w leczeniu jaskry nie należy się spodziewać, prezentowane odkrycia biologii molekularnej i genetyki z większym optymizmem pozwalają patrzeć na przyszłość leczenia tej neuropatii.