

Glokomda Nöroproteksiyon

Neuroprotection in Glaucoma

Altan A. ÖZCAN

Geliş Tarihi - Received: 28.09.2015

Kabul Tarihi - Accepted: 04.10.2015

Glo-Kat Özel Sayı 2016;11:144-148

Yazışma Adresi/Correspondence Adress:

M.D. Professor Altan A. ÖZCAN,

Cukurova University Faculty of Medicine,

Department of Ophthalmology, Adana/TURKEY

Phone: +90 530 777 93 77

E-Mail: altanoz@gmail.com

ÖZ

İskemik stres altındaki ganglion hücreleri ve nöronların ölümlerini durdurmak “nöroproteksiyon” nöron korunması kavramı içinde değerlendirilmektedir. Apoptozis ile ölmüş hücreler arasında, ölüm emrini almış ama halen canlı olan ve henüz hasar emrini almamış hücreler bulunur ki “nöroenhancement” yani nöron güçlendirilmesi, bu iki grup hücrenin, stresten kurtarılarak canlılıklarını koruma çabasıdır. Günümüzde apoptozis inhibisyonu, anti-oksidanlar, koenzim Q10, anti-eksitotoksik ajanlar, nörotrofik faktörler, Ca-kanal blokörleri, kök hücre transplantasyonu ve gen tedavisi nöron koruyucu tedavi başlığı altında güncel konular olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nöroproteksiyon, göz içi basıncı.

Key Words: Neuroprotection, intra ocular pressure.

GİRİŞ

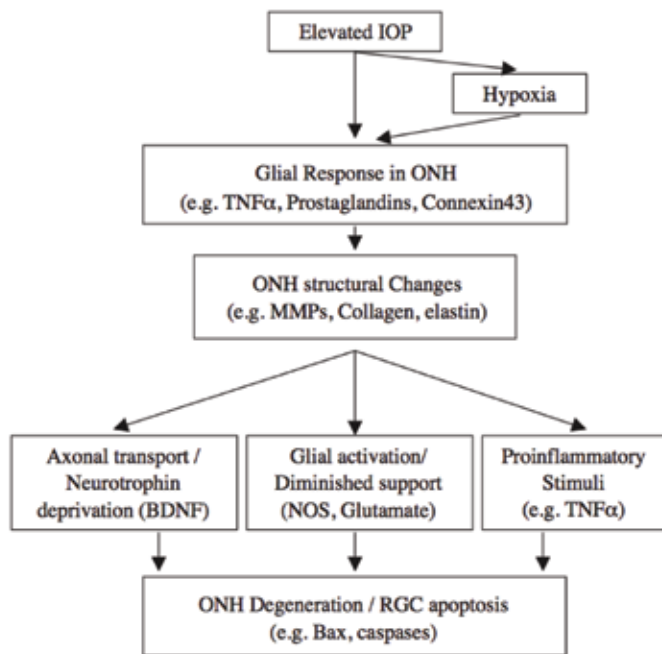
Diğer nörodejeneratif hastalıklar gibi, glokomatöz optik nöropati de multifaktöriyel bir süreç olup, değişken hücrel faktörler optik nöropatide moleküler düzeyde rol almaktadır. İskemik stres altındaki ganglion hücreleri ve nöronların ölümlerini yavaşlatmak veya durdurmak -nöroproteksiyon- yani nöron korunması kavramı içinde değer-

lendirilmektedir. Nöron koruyucu tedavinin amacı, iskeminin tetiklenmesi ile başlayan bir dizi ardışık reaksiyonlarla hücreyi ölüme götüren zinciri, bir noktada kırmak ve hücre yaşamının devamını sağlamaktır. Apoptozis, eksitotoksite, mitokondriyel disfonksiyon ve oksidatif stres bu aşamada en önemli basamakları oluşturmaktadır. Apoptozis, mevcut tüm basamakların bir paydası gibi düşünülebilir ve programlanmış hücre ölümü anlamı taşır (Figür). Apoptozis ile ölmüş hücreler arasında, ölüm emrini almış ama halen canlı olan ve henüz hasar emrini almamış hücreler bulunur ki -nöroenhancement- yani nöron güçlendirilmesi, bu iki grup hücrenin, stresten kurtarılarak canlılıklarını koruma çabasıdır. Çalışmalarda da gösterildiği üzere, retina gangliyon hücreleri glokomda çok ileri bir evrelerde ölürlür. O yüzden hasta için her zaman bir nöron güçlendirme şansı olabilecek, ve retina gangliyon hücre fonksiyonlarını arttıran bu moleküller glokomda vizyonu arttıracaktır.^{1,2}

Günümüzde apoptozis inhibisyonu, anti-oksidanlar, koenzim Q10, anti-eksitotoksik ajanlar, nörotrofik faktörler, Ca-kanal blokörleri, kök hücre transplantasyonu ve gen tedavisi nöron koruyucu tedavi başlığı altında güncel konular olarak karşımıza çıkmaktadır.

RETİNA GANGLİYON HÜCRE ÖLÜMÜ

Glokom, retina gangliyon hücrelerinin (Şekil), (RGH) kaybı ile seyreden progresif bir optik nöropatidir. En önemli risk faktörü artmış GİB'dir.³ Ancak normal GİB değerlerine rağmen RGH hasarının olması veya devam etmesi, glokomu multifaktöriyel, genetik, çevre koşullarına bağlı bir nöron dejenerasyonu olduğunu göstermektedir. Retina gangliyon hücrelerinin hayatta kalması hücrelerin buldukları çevrelerindeki yaşam ve ölüm sinyalleri arasındaki dengeye bağlıdır. Denge ölüm sinyalleri tarafında gerçekleşecek olursa, apoptotik genlerin (Bax, Bad) artmış ekspresyonu ile mitokondrinin zar geçirgenliği artarak sitokrom C salınımı olmakta; bunun sonucunda kaspazların aktivasyonu (kaspaz 8, 9 ve sonrasında 3) ve nükleer içeriğin yıkımı ile apoptozis gerçekleşmektedir.^{4,5} Bilindiği gibi GİB artışı, glokomda mekanik olarak hücre ölümünde payı olan en kabul edilmiş faktördür.



Figür: Glokomda retina ganglion hücre apoptozisi.

Retina gangliyon hücrelerinin ölümüne yol açan diğer faktörler vasküler (kan akımını bozarak), genetik ve metabolik faktörlerdir. Bunun yanı sıra hücrelerin hayatta kalmasını sağlayan etmenler ise BDNF (Brain Derived Nerve Factor), FGF (Fibroblastik growth faktör) gibi nörotrofik faktörler, yeterli kan akımı, ve RGH veya etrafını çevreleyen hücelere etkili bazı intrinsek faktörlerdir (Bcl-XL, Bcl-2).⁶ Belli büyüme faktörleri lateral genikulat nükleusta üretilmektedir. Bu faktörler retrograd aksoplazmik akımla retina gangliyon hücre gövdeleri ve aksonlarına ulaştırılmaktadır. Hücre bağlantıları, çözünebilir sinyal molekülleri ve özellikle glial hücreler, astrositler gibi komşu nöronların özelleşmiş ekstrasellüler matris desteği ile olan hücreler arası iletişim, retinal gangliyon hücrelerinin canlılığı ve uzun dönem devamlılığı için esastır. Uygun vasküler akım desteği ise hücreye oksijen ve besin sağlamakla birlikte hücrede atıkların uzaklaştırılması için de gereklidir. Retina gangliyon hücresinin ölümüne direnç göstermesine yardım eden intrinsek mekanizmalar da mevcuttur. Bunlar arasında bcl-xl, bcl-2 (hücre canlılığını sağlayan bir protein, hücrenin hayatta kalma yolağını aktive eden enzim) sağkalm sinyallerini arttırmaktadır.

Glokomda güncel terapötik stratejiler primer risk faktörü olan göz içi basıncı düşürmeye yöneliktir. Çoğu olguda GİB regülasyonu tek başına yeterli olmasa da basıncın düşürülmesi kanıtlanmış tek terapötik tekniktir. Tedavi stratejisi sadece GİB düşürmekle sınırlı kaldığı zaman, genetik, metabolik ve bilinmeyen bazı sebeplerle RGH ölümü devam edebileceği için bu tek başına glokomu yönetmeye çoğu zaman yetmeyebilir. İşte optik siniri glokomdaki patolojik süreçten korumak için olan bir kavramsal yaklaşım yani Nöroproteksiyon hücrelerin yaşam ve ölüm sinyalleri arasındaki dengeyi yaşam lehine değiştirmeyi hedefler. Bu amaç için bulunmuş ve kullanılan, çalışmaları halen devam eden onlarca molekül bulunmaktadır, ancak ideal nöroprotektan bir ilaçtan beklenen; nöroprotektif mekanizmasının makul, bilimsel bir temele dayanmasıdır. Nöroprotektif olduğu iddia edilen ilaç güvenilir olmalı ve hasarlı bölgede etkin konsantrasyona ulaşabilmelidir.

İlacın etkinliği ve güvenilirliği, sadece hayvan çalışmalarında değil, randomize prospektif klinik çalışmalarla da ispat edilmiştir. Bugün için bahsedilen 3 faktörü de kapsayan ideal nörotektan ilaç malesef bulunmamaktadır. Ancak GİB düşürülmesine rağmen glokomatöz progresyon izlenen hastalar başta olmak üzere, glokom tedavisinde önümüzdeki yıllarda tedavi alternatifleri olarak karşımıza çıkacaktır. Nöron korumada potansiyel hedef mekanizmalar;

1. Eksitotoksisite,
2. Mitokondriyal disfonksiyon
3. Oksidatif stres
4. İnflamasyon
5. Nörotrofinlerin Eksikliğidir.^{7,8}

NÖRON KORUYUCU YAKLAŞIMLAR

1. Glutamat Eksitotoksisitesinin İnhibisyonu

Eksitotoksisite, RGH ve diğer nöronların, yüksek oranda ekstrasellüler glutamat ve benzeri nörotransmitterler tarafından aşırı stimulasyonu sonucu nöronların hasarlanmasına ve ölümüne neden olan patolojik bir süreçtir. Normal miktarlardaki glutamat bir nörotransmitter olarak görev yaparken, aşırı miktarda üretildiğinde toksik etki göstermektedir. Farklı mekanizmalarla (yüksek GİB veya iskemi) bozulmuş ve strese girmiş hücrelerden fazla miktarda salındığında ortamdan uzaklaştırılmamakta ve eksitotoksisite kaskadının eksitator nörotransmitteri olmaktadır. İskemik stres sonucu ortaya çıkan glutamin, etkisini N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptörleri üzerinden göstermektedir. Bu nedenle NMDA reseptör blokajı hücreyi bu etkiden koruyacaktır. Yapılan çalışmalarda glokom hastalarının vitreouslarında artmış glutamat seviyeleri de gösterildiğinden; memantin, deks-trometorfan, MK-801, flupirtin bu amaçla denenen ilaçlardır. Memantin, Parkinson hastalığı, demans, Alzheimer hastalığı ve AIDS demansının tedavisinde kullanılmakla beraber, hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, ganglion hücre ve optik sinir aksonlarındaki nöroprotektif etkileri de gösterilmiştir.

Bu konuda literatürde pek çok çalışma memantin hem deneysel iskemi hem de deneysel oküler hipertansiyon modellerinde RGH sağkalımını arttırdığı gösterilmiştir. Buradan yola çıkarak aynı molekülün klinik uygulamada da başarılı olabileceği düşünülerek bir klinik çalışma yapılmasına karar verilmiştir. Ancak Memantine ile yapılan geniş kapsamlı (yaklaşık 1000 olgu) glokomda nöroprotektif FAZ III çalışması ne yazık ki kontrol grubuna göre etkisiz bulunmuş ve çalışma şu an için sonlandırılmıştır.⁸⁻¹⁰

2. Kalsiyum Kanal Blokerleri

NMDA reseptörlerinin uyarılması ile kalsiyum kanallarının geçirgenliği bozulmakta ve hücre içine fazla Ca girişi ile mitokondrial şişme oluşmakta, apoptozis tetiklenmektedir. Birçok hayvan modelinde ve insanlarda yapılan çalışmalarda Ca antagonistlerinin nöroprotektif etkisi saptanmıştır. Bu nedenle normal basınçlı glokom (NBG) hastalarında düşük dozda Ca kanal antagonisti vermek, doğal Ca blokajı yapan oral magnezyum kullanmak yararlı olabileceği düşünülmektedir.¹¹

3. Nitrik Oksit Yapımının Blokajı ve Antioksidanlar

Apoptozisin tetiklenmesi ile hücrede Nitrik Oksit (NO) anormal seviyelere ulaşır. Oksijen ile reaksiyonlar sonucu hücre içine anormal oksijen radikalleri oluşur ve hücre ölüme gider. Bu nedenle NO yapımının blokajı (flupirtin, melatonin) ve antioksidanların kullanımının yararlı olabileceği düşünülmektedir. Bilinen diğer serbest radikal baskılayıcıları olarak Koenzim Q10, Vitamin E, Vitamin C, selenyum, çinko, ginko alkaloidleri, katalaz, ve superoksit dismutaz sayılabilir.¹²

5. Nörotrofik Büyüme Faktörleri

Bazı büyüme faktörlerinin nöral hücrelerin ömürlerini uzattığı bilinmektedir. Retina ganglion hücreleri de bu nörotrofinlerle yaşam desteğini sürdürmektedir. Beyin derivesi nörotrofik faktör (BDNF), fibroblastik büyüme faktörü (FGF) bunların başında gelir. İleride bu faktörlerin implantlar yolu ile ganglion hücrelerine iletilebileceği düşünülmektedir.¹³

6. Gen Tedavisi

Nöroproteksiyon amaçlı gen terapisi ile bcl-2 nin (hücre yaşam geni) artmış ekspresyonun sağlanması, kaspaz inhibitörleri, c-fos ve Apaf-1 gibi proapoptotik faktörlerin ise baskılanması üzerinde çalışılmaktadır.⁸

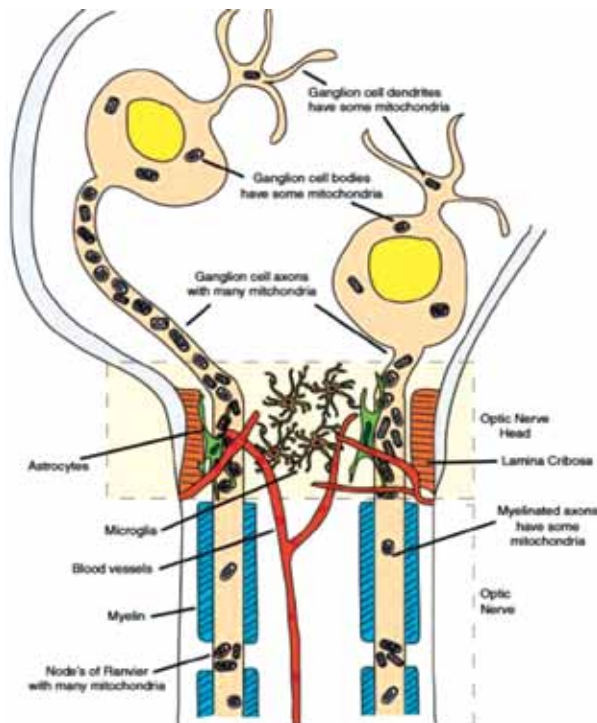
7. Brimonidin

Günümüzde nöroproteksiyon ile ilgili yapılan çalışmaların bir çoğu da brimonidin ile ilgilidir ve pek çok deneysel çalışmada bu molekülün nöroproteksiyon etkisi ispat edilmiştir. Brimonidin bir nöron koruyucudan istenen kriterleri yerine getirmektedir (retina ve optik sinir reseptörleri ile etkileşimi; yeterli dozda vitreus ve retina konsantrasyonuna ulaşması; ve hayvan modelleriyle de desteklenen, nöron koruyucu etki varlığı). Brimonidinin GİB'ndan bağımsız olarak nöroprotektif etkili olduğu hem deneysel iskemi-ezilme hem de deneysel oküler hipertansiyon modellerinde çok net bir şekilde gösterilmiştir.¹⁴⁻¹⁶ Bu etkilerini özellikle hücre yaşam geni bcl-xl ekspresyonunu hem de b-FGF yapımını artırarak sağladığı düşünülmektedir. Şu ana kadar nöroproteksiyon ile ilgili yapılmış çok merkezli, prospektif, randomize tek klinik çalışma da brimonidine ile yapılmıştır. Low tension glaucoma trial study (LoGTS) çalışması günde iki defa brimonidin veya günde iki defa timolol ile tedavi edilen normal tansiyonlu glokom hastalarında GA stabilitesini inceleyen randomize, çok merkezli, çift kör bir klinik çalışmadır. LoGTS çalışmasında araştırmacılar, NTG olguların takiplerinde her iki grupta GİB düşüşlerini benzer olarak bulmuşlardır. Fakat Timol grubuna göre brimonidin grubunda tesbit edilen Görme Alanı korunmasının, GİB'dan bağımsız, molekülün nöroprotektif etkisi ile olabileceğini vurgulamışlardır.¹⁷

8. Koenzim Q10

Nöroproteksiyon açısından önemli bir molekül de Koenzim Q10'dür. RGH yüksek metabolik aktiviteye sahip hücreler olup, bunun için gerekli enerjinin temini ancak düzgün çalışan mitokondriyal fonksiyonla mümkündür.

RGH leri mitokondri yönünden oldukça zengindirler (Şekil). Sonuçta apoptozis mitokondriyal geçirgenliğin artması, sitokrom C salınımı ve kaspaz aktivasyonu ile devam eden süreç ile gerçekleşir (Resim 1). Farklı faktörlerle tetiklenen apoptotik gen aktivasyonu, Ca bağımlı enzimlerin uyarımı ve reaktif oksijen türlerinin etkisiyle mitokondriyal disfonksiyon gelişir ve ATP üretimi düşer. Ayrıca mitokondriyal membranlarda enerji üretilmesi esnasında serbest radikal denen yüksek reaktif molekülleri hücresel düzeyde hasar vermekte ve bu durum hastalılık ve ileri yaşta artmaktadır. Yapılan araştırmalarda mitokondriyal koenzim Q10 miktarının artması hücreyi stres ve ölüme karşı daha dayanıklı hale getirebildiği saptanmış, özellikle hayati organların spesifik hastalıklarında koenzim Q10'un yeni ilaç hedeflerinden biri olarak görülmesine sebep olmuştur.



Şekil: Retina ganglion hücresinin şematik görünümü.

Koenzim Q10 etkisini mitokondriyal permeabilite geçiş porlarının aktivasyonunu inhibe ederek, Bax'ın mitokondriye bağlanmasını önleyerek, ve eksitotoksisteyi azaltarak apoptotik hücre ölümünü engellemek suretiyle gösterir. Koenzim Q10 ile yapılmış deneysel çalışmalarda bu molekülün hem antioksidan, hem de antiapoptotik etki gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca deneysel fare glokom modelinde koenzim Q10 nun glutamat eksitotoksitesini inhibe ettiği de gösterilmiştir.¹⁸ Koenzim Q10 ile yapılmış ve kontrol grubuyla karşılaştırmalı bir klinik çalışmada primer açık açılı glokom (PAAG) hastalarında vitamin E ile bağlantılı koenzim Q10 ile tedaviden sonra pattern elektroretinogram (PERG) ve visual-evoked potential (VEP) değerlendirilmiştir. PAAG'da Koenzim Q10 uygulaması ile takiplerde hem visual kortikal yanıtların (VEP) hem de PERG sonuçlarının kontrole göre iyileşmesi bu molekülün GİB dan bağımsız olarak RGH koruduğunu düşündürmektedir.^{18,19}

Sonuç olarak glokomda nöroproteksiyon konusunda klinik çalışmalar memantin çalışması ile sekteye uğrasa da, halen bu konu ile ilgili pek çok ümit verici çalışma devam etmektedir ve henüz tam olarak veriler elimizde mevcut değildir. Bu konuda kesin konuşabilmek için iyi kurgulanmış ve sonuçları yayınlanmış birbirini destekleyen benzer çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Chang EE, Goldberg, JL. Glaucoma 2.0: Neuroprotection, Neuroregeneration, Neuroenhancement, Ophthalmology 2012;119:979-86.
2. Levin LA. Direct and indirect approaches to neuroprotective therapy of glaucomatous optic neuropathy. Surv Ophthalmol 1999;43:98-101.
3. Shields MB, Ritch R, Krupin T. Classification of the glaucomas. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T editor(s). The glaucomas. 2nd Edition. St. Louis: Mosby, 1996.
4. Neufeld AH. New conceptual approaches for pharmacological neuroprotection in glaucomatous neuronal degeneration. Journal of Glaucoma 1998;7:434-8.
5. Guo L, Moss SE, Alexander RA, et al. Retinal ganglion cell apoptosis in glaucoma is related to intraocular pressure and IOP induced effects on extracellular matrix. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:175-82.
6. Sena DF, Lindsley K, Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults (Review) The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley&Sons, Ltd. 2013:1-32.
7. Helen V, Danesh-Meyer. Neuroprotection in glaucoma: recent and future directions Curr Opin Ophthalmol 22:78-86.
8. Şatana B., Glokomda nöron korunması. Türkiye Klin J Ophthalmol-Special Topics 2012;5:76-82.
9. Hare WA, Wheeler L. Experimental glutamatergic excitotoxicity in rabbit retinal ganglion cells: block by memantine. Investigative Ophthalmology and Visual Science 2009;50:2940-8.
10. Lipton SA. Possible role for memantine in protecting retinal ganglion cells from glaucomatous damage. Survey of Ophthalmology 2003;48:38-46.
11. Sakamoto K, Kawakami T, Shimada M, et al. Histological protection by cilnidipine, a dual L/N-type Ca (2+) channel blocker, against neurotoxicity induced by ischemia-reperfusion in rat retina. Exp Eye Res. 2009;88:974-82.
12. Neufeld AH, Hernandez MR, Gonzalez M. Nitric oxide synthase in the human glaucomatous optic nerve head. Archives of Ophthalmology 1997;115:497-503.
13. Colafrancesco V, Parisi V, Sposato V, et al. Ocular application of nerve growth factor protects degenerating retinal ganglion cells in a rat model of glaucoma. J Glaucoma 2011;20:100-8.
14. Kim KY, Noh YH, Chai S, et al. Brimonidine blocks glutamate excitotoxicity-induced oxidative stress and preserves mitochondrial transcription factor a in ischemic retinal injury. Lee D, PLoS One. 2012;7.
15. Wheeler LA, Tatton NA, Elstner M, et al. Alpha-2 adrenergic receptor activation by brimonidine reduces neuronal apoptosis through Akt (protein Kinase B) dependent new synthesis of BCL-2. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001;42:411.
16. Levin LA, Peeples P. History of neuroprotection and rationale as a therapy for glaucoma. American Journal of Managed Care 2008;14:11-4.
17. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, et al, Low-Pressure Glaucoma Study Group. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. Am J Ophthalmol 2011;151:671-81.
18. Osborne N. N., del-Olmo-A - and Susana del Olmo-A guado S., Maintenance of retinal ganglion cell mitochondrial functions as a neuroprotective strategy in glaucoma Current Opinion in Pharmacology 2013,13:16-22.
19. Parisi V., Centofanti M., Gandolfi S., et al. Effects of Coenzyme Q10 in Conjunction With Vitamin E on Retinal-evoked and Cortical-evoked Responses in Patients With Open-angle Glaucoma J Glaucoma 2014;23:391-404.