

Glokomun Medikal Tedavisinde Yeni Ufuklar

Future Perspectives of Glaucoma Medical Treatment

Nurşen YÜKSEL, Ruken CİNİK

Geliş Tarihi - Received: 31.10.2015

Kabul Tarihi - Accepted: 06.11.2015

Glo-Kat Özel Sayı 2016;11:149-154

Yazışma Adresi/Correspondence Address:

M.D. Professor, Nursen YÜKSEL

Kocaeli University Faculty of Medicine,

Department of Ophthalmology, Kocaeli/TUKEY

Phone: +90 532 385 21 62

E-Mail: nursencemre@gmail.com

ÖZ

Glokom retina ganglion hücrelerinde progressif dejenerasyonla ve görme alanında körlükle sonuçlanan hasarla karakterize yaşa bağlı multifaktörial nörodejeneratif bir hastalıktır. Günümüzde uygulanan glokom medikal tedavisinin her olguda göz içi basıncını yeterli düzeyde düşürmediği gibi optik sinir ve retina ganglion hücrelerinde oluşan kaybın geri kazanılması mümkün değildir. Glokomun etiyopatogenezini aydınlatan çalışmalar ve genetik, nörobiyolojik ve nanoteknolojik gelişmeler doğrultusunda çok yönlü yeni tedavilerin gelişmesi gelecekteki glokom tedavisini yeniden şekillendirmesi mümkün olabilir.

Anahtar Kelimeler: Glokom, medikal tedavi, göz içi basıncı, nöroproteksiyon.

ABSTRACT

Glaucoma is a multifactorial, age-related, neurodegenerative ocular disease characterized by progressive degeneration of retinal ganglion cells and irreversible loss of visual field leading to blindness. Up to now, intraocular pressure (IOP) reduction is the only treatment modality by which ophthalmologists attempt to control disease progression. However, not all patients benefit from this therapy. There is a consensus among glaucoma researchers that controlling IOP with drops and surgery will simply never be adequate to deal with the underlying causes of the disease. In the light of recent developments in the fields of neurobiology, genetics and nanotechnology points. Future strategies for treatment of glaucoma must therefore take into account not only the lowering of IOP, either therapeutically or surgically, but also the multi-faced therapeutic action.

Key Words: Glaucoma, medical treatment, intraocular pressure, neuroprotection.

GİRİŞ

Günümüzde glokom optik sinir başı ve görme alanında spesifik değişiklikler gösteren, multifaktöriyel, retina ganglion hücre ve aksonlarında hasara yol açan, yavaş progresyonla karakterize, nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanabilir. Dünya sağlık örgütü, tüm dünyada yaklaşık 60 milyon glokom hastası olduğunu ve 8 milyon kişinin de glokoma bağlı körlüğe maruz kaldığını bildirmiştir.^{1,2}

Güncel tedavi yöntemleri glokoma bağlı körlüğü tam olarak önleyememekte, Tedavi uygulanan hastalarda 20 yıl sonra körlük oranı: bir gözde: %30 her iki gözde %15 körlükle sonuçlanmaktadır.³ Uygulanan tedavi oluşan hasarın düzeltilmesini sağlayamamaktadır.

Glokomun medikal tedavisinde geleneksel tedavi aköz yapımını azaltarak veya dışa akım artışını sağlayarak göz içi basıncı (GİB) düşürülmesini amaçlar. Araştırmalar ve klinik çalışmalar dikkate alındığında glokom tedavisinin dekatlar içinde değişeceği açıktır. GİB düşürme etkisi gösteren yeni molekül arayışlarına ek olarak gelecekte nöroproteksiyon ve nörorejenerasyon sağlayan moleküllerin geliştirilmesi ile çok yönlü tedaviler hedeflenmektedir.^{4,5}

1. GİB Düşürmeyi Amaçlayan Tedavi Stratejileri (Tablo 1)

Yeni prostaglandin molekülleri: Etki, tolerabilite ve stabiliteyi artıran moleküllerdir.

Latanoprostene Bunod (VESNEO): Deneysel ve klinik çalışmalar konvansiyonel dışa akımın düzenlenmesinde nitroz oksid'in (NO) önemli rolü olduğunu göstermiştir. Uveaskleral dışa akımda ve hücre yaşamını sürdürmede antiapoptotik ve antiinflamatuvar etkisi ile de rol almaktadır.

Latanoprostene bunod NO eklenmiş yeni bir prostaglandin molekülüdür. NO trabeküler ağ gevşeterek aköz dışa akımını artırır. Bu etkiyi kalsiyumla aktive olan potasyum kanalları veya kalsiyum iyon kanalları aktive ederek trabeküler hücre volümünü azaltır ve trabeküler ağda aktin hücre iskelet sistemini ve hücre adezyon sistemini etkileyerek aktin miyozin kontraksiyonunu azaltarak sağlamaktadır. Faz III APOLLO ve LUNAR çalışmaları sonlanmıştır. Günde 1 kez uygulamada, primer açık açılı glokomlu hastalarda GİB'da ortalama 7.5-9.1mmHg azalma saptanmış, bu etkinin timololden istatistiksel olarak daha fazla olduğu bildirilmiştir. FDA onayı sonrası 2016 yılında kullanıma girmesi beklenmektedir.⁶⁻⁸

Tablo 1: Göz içi basıncı düşürme stratejileri.

Aköz Yapımı Azaltan	Trabeküler Ağ Dışa Akım Artışı	Uveaskleral Yol Akım Artışı
Forskolin	ROCK	Anjiotensin II
Serotonin	Endotelin-1	Serotonin
Kannabinoids	Nitrik Oksit	Ghrelin
Anjiotensin II	TGF-beta	Kannabinoidler
	Adenozin	
	Kannabinoidler	
	Latrunkulin	
	Melatonin	

Catioprost: Benzokolyumklorid içermeyen latanoprost: Prezervatiflere bağlı oküler yan etileri azaltmak ve kompliansı artırmak amacı ile geliştirilmiştir. Faz III çalışmaları sürmektedir.⁹

Tagrenepag İsopropyl: Yeni geliştirilen prostaglandin moleküllerinden biridir. Oküler hipertansiyon ve glokomlu olgularda GİB azaltır. Latanoprostta additif etkisi olduğu gösterilmiştir. ve klinik Faz II çalışmaları devam etmektedir. İritis ve kornea kalınlığında artış bildirilmiştir.^{10,11}

Rho- kinaz (ROCK) İnhibitörleri

Rho-kinaz, Serine-theonine kinaz- aktin hücre iskelet sistemini kontrol ederek, hücre kontraksiyonu, migrasyonu, adezyonu sağlayan proteindir. Trabeküler ağ ve juktakanaliküler hücrelerin kontaktil oldukları gösterilmiştir. Bu kontraktilitenin sağlanmasında hücre-iskelet sisteminde rho-kinazların rolü vardır.^{12,13}

ROCK inhibitörleri hücre morfolojisi ve şeklini etkiler, aktin hücre kontraksiyonu sağlar, ekstrasellular matriks yapısını etkiler, hücre migrasyonunu azaltır ve trabeküler ağ ve Schlemm kanalı kontraksiyonunu önler ve aköz dışa akımında artışa neden olur. Çok sayıda ROCK inhibitörü klinik çalışmalarda GİB düşürücü etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Prostaglandin analoglarından sonra ROCK inhibitörleri glokomun medikal tedavisinde yeni bir sınıf olma potansiyeli taşımaktadır (Tablo 2).^{12,13}

Ripasudil, (Glanatec, Kowa), K-115, %0.1, %0.2, %0.4 konsantrasyonda GİB'da 2-4mmHg azalma ve latanoprost ve timolole additif etkisi olduğu gösterilmiştir. Japonya'da oküler hipertansiyon ve glokomlu hastalarda klinik kullanıma girmesi ile ilk kullanıma giren ROCK inhibitörü olmuştur. Faz III çalışmasında günde 2 kez ripasudil %0.4 kullanımda GİB anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir.¹⁴⁻¹⁶

AR-12286: Oküler hipertansiyon ve glokom olgularında, 3 farklı konsantrasyonda, 1X1, 2X1 uygulama sonrası GİB'nda 4-6 mmHg azalma sağladığı gösterilmiştir.¹⁷

AR 13324: %0.01 ve 0.02 konsantrasyonda, oküler hipertansiyon ve glokom hastalarında latanoprost ile karşılaştırılmış ve latanoprost'dan 1mmHg daha az etkili olduğu bildirilmiştir. AR 13324 (Rhopressa), aköz yapımını azalttığı, uveaskleral ve dışa akım artışı etkiye sahip olduğu belirtilerek ve aynı zamanda Roclatan (Rhopressa, prostaglandin ve norepinefrin transport inhibitörü kombinasyonu) preperat adıyla 2016 yılında kullanımda olması düşünülmektedir.¹⁸⁻¹⁹

Tablo 2: ROCK inhibitörleri ve klinik çalışmalar.

BİLEŞİK	FİRMA	GELİŞİM
AMA 0076	AMAKEM BELÇİKA	FAZ II
AR-12286	AERIE USA	FAZ II
AR-13324	AERIE USA RHOPRESSA (Rocket çalışması)	FAZ III
ATS907	ALTHEOS INC USA	FAZ II
DE104	SANTEN JAPONYA	FAZ II
INS-115644	MERCK	FAZ I
K 115	KOWA JAPONYA	FAZ III
PG324	AERIE USA	FAZ II
Y-39983, RKI963	SENJU JAPONYA VE NOVARTIS İSVİÇRE	FAZ II

Yapılan çalışmalarda ROCK inhibitörlerinin oküler yan etkileri, oküler rahatsızlık, konjunktival hiperemi ve subkonjunktival hemorojidir. Sistemik yan etki bildirilmemiştir.

Adenozin Reseptör Agonistleri: G protein bağlayan endojen nükleosidlerdir. A1,A2, A3, A4 olarak 4 farklı reseptöre sahiptir.

Trabeküler ağda, ekstrasellüler matriks ana regülatörü kabul edilir. Matriks metalloprotein (MMP) sekresyonu sonucu ekstrasellüler matriks yeniden yapılanması ve dışa akım resistansında azalma nedeniyle GİB azalma sağlar. Bu özelliği nedeniyle glokom tedavisinde potansiyel ajan kabul edilmiştir. INO-8875 potent A1 reseptör agonisti, primer açık açılı glokom ve oküler hipertansiyon olgularında yapılan klinik çalışmalarda etki ve yan etkilerini araştırılmaktadır. A2 reseptör agonistleri OPA-6566 ve ATL-313 klinik araştırmalarda çalışılmaktadır. Beklenmedik etki azalması ve topical formda labilite bildirilmiştir (Tablo 3).²⁰

Tablo 3: Adenozin reseptör agonistleri ve klinik çalışmalar.

BİLEŞİK	FİRMA	GELİŞİM
INO-8875 A1 agonist sinonim PJ 875	INOTEK	FAZ II
OPA-6566 A2 agonist	Acucela ve Otsuka	FAZ I
ATL-313 A2 agonist	Santen	FAZ II
CF-101 A3 agonist	Biofarma	FAZ II

Kannabionidler: Topikal selektif kannabinoid reseptörleri aköz yapımını azaltarak ve dışa akımı artırarak GİB düşürür. Etki süresi kısa yan etkileri fazladır.

Latrunkulin B: Trabeküler ağda aktin hücre iskelet sistemini etkileyerek Schlemm kanalı iç duvarı açılması nedeniyle GİB azalmasına neden olur. Faz 1 klinik çalışma 4 farklı konsantrasyonda 0.005%, 0.01%, 0.02%, ve 0.05% değerlendirilmiş, GİB 4mmHg azalma saptanmıştır. Korneal yan etkileri ve çözünürlüğünün iyi olmaması deavantaj oluşturmaktadır.²¹

Diğer Moleküller: Endotelin 1, Transforming-GF-beta, Ghrelin, Angiotensin II, Serotonin gibi moleküller trabeküler ağda fogositöz, hücre iskelet sistemi etkileme veya uveaskleral akıma etkileri nedeniyle araştırılmaya devam eden moleküllerdir.^{4,5}

2. Nöroproteksiyon

Nöroprotektif tedavi direkt olarak nöronal hücre hasarını önlemeyi, geciktirmeyi ve bazı olgularda tersine döndürmeyi hedeflemektedir. Glokomda ganglion hücresi (RGH) ve aksonlarında oluşan hasarda rol alan mekanizmalar aydınlatıldıkça nöroprotektif olabileceği düşünülen moleküllerde de artış olmaktadır. Glokomun gelecekteki tedavisinde, sadece GİB düşürmek yeterli olmayacak aynı zamanda oksidatif stress, ek-sitotoksisite, trofik faktörlerin azalması, iskemi, nöroinflamasyon, hasarlı aksonal transport gibi RGH hasarına yol açan çok sayıda mekanizmanın tedavisinde yer alacaktır (Tablo 4).²²⁻²⁴ Bu amaçla yapılan çalışmalar sürdürülmektedir.

Brimonidine İmplant: GİB düşüren alfa 2 agonistlerin retina ganglion hücrelerini koruduğu gösterilmiştir. Retina ganglion hücrelerinde muhtemel etki mekanizmaları beyin kaynaklı nörotrofik faktörlerin upregulasyonu, anti apoptotic genlerin ve hücre yaşam signallerinin upregulasyonu, glutamat bağıl iskemiyin inhibisyonu olabilir. Normal tansiyonlu glokomlu olgularda, brimonidin damlanın timolol ile karşılaştırıldığında GİB düşürücü etkisi aynı olmasına rağmen görme alanında progresyonda yavaşlama gösterildi.^{25,26}

Brimonidin içeren implantlar deneysel çalışmalarda güvenli bulundu.²⁷ 200-400 mikrogram brimonidine içeren intravitreal implantların primer açık açılı glokomlu hastalarda etki ve yan etkilerini Faz II klinik çalışması bitmiştir.

Tablo 4: Nöroproteksiyon stratejileri.

Eksitotoksisite	Anormal immün yanıt
Memantine, riluzol	TNF- alfa
Müller hücre modülasyonu	Cop-1
Oksitatif Stress	Protein Misfolding
Antioksidanlar	Head shock protein
Ginkgo Biloba	Diğer
Mitokondrial disfonksiyon	Statinler
Q enzim 10	Eritropoetin

Silier nörotrofik faktör implant, SNTF implant (NT-501, Neurotech): SNTF optik sinir rejenerasyonu ve RGH korunmasını sağlar. 24 ay düşük ve yüksek konsantrasyonda salınım gerçekleştirebilen intravitreal uygulanan implantların Faz II klinik çalışması devam etmektedir. Bu implant küçük immünolojik olarak nötral kapsüllerdir ve SNTF salgılar. 11 açık açılı glokom olgusuna SNTF implantı uygulanmıştır ve tüm hastalar ciddi bir yan etki olmaksızın çalışmayı tamamlamıştır.²⁸⁻²⁹

İmmünmodulatörler: Koruyucu otoimmünitenin optik sinir yaralanmalarında faydalı roller bilinmektedir. Glokomatöz optik nöropatide GİB yüksekliğine bağlı primer nöronal dejenerasyonu, koruyucu immüniteninde rol aldığı sekonder dejenerasyon izler. Koruyucu immüniteyi desteklemek amacı ile T hücre temelli immünmodulatör Cop-1'in ratlarda RGH yaşamını artırdığı gösterildi. Cop-1 e bağlı koruyucu immünite artışının moleküler mekanizmalarının, endojen nörotrofik faktörlerin artışı ve apoptosis baskılanması olabileceği savunulmuştur.³⁰

TNF-alfa blokerleri, Infliximab ve Coenzim Q (Antioksidan), ratlarda nöroprotektif etkisi gösterilmiştir.

Devam Eden Nöroprotektif İlaç Çalışmaları: QPI-1007, MRZ-99030 (Merz): Amiloid β agregasyon modulatörü, ROCK inhibitörleri, aktinden zengin astrosit injeksiyonu gibi molekül ve yöntemlerin çalışmaları devam etmektedir. Bu çalışma sonuçları gelecekte glokom nöroproteksiyon tedavisini yönlendireceği açıktır.³¹

3. Nörorejenerasyon

Gen Tedavisi: Hücre içi fonksiyonları modifiye etmek için vektörler aracılığı ile gen taşınması ile defektif genin düzeltilmesi ve hücre içi var olan fonksiyonları değiştirmek amaçlanmaktadır. Glokom tedavisinde trabeküler ağ, silier cisim ve epitel hücreleri, RGH ve optik sinir hücrelerine gen tedavisi uygulanabilir.

Deneysel çalışmalarda steroide bağlı glokom geliştirilen hayvanlarda vektörle MMP geni taşınmış ve trabeküler ağda MMP gen tedavi gerçekleştirilmiş ve steroid glokomu gelişmesinin önlendiği ve dışa akımda %50 artış olduğu bildirilmiştir.³² Trabeküler ağda ekstrasellüler matriks materyali modulator genlerinin ekspresyonu gelecekte umut verici olabilir.

Deneysel çalışmalarda, BDNF yüklenmiş adenoviral vektörün intravitreal injeksiyonu Müller hücrelerine gen aktarılması, RGH sağ kalımını artırdığı gösterilmiştir. Kaspaz engelleyici protein 4 AVV vektörü verilmesi RGH ileti yollarının modülasyonu, Glokom modelinde rekombinant AAV vektörleri antiapoptotik genlerin iletimi ile RGH'de nöroproteksiyon (Antiapoptotik protein Bcl-X (L)), mitokondri membran bütünlüğünü koruyan medyatördür) sağlanabilir.^{33,34}

Gelecekte glokom tedavisinin çok daha bireye özgü, farmakolojik yaklaşıma fenotipik ve genotipik özelliklerin yardımcı olacağını önceden tahmin etmek mümkündür. Bu uygun kişisel tedaviye ek olarak spesifik genetik defektlerin tedavisine de izin verebilir.

Hücre Bazlı Tedavi Stratejileri: Kök hücre kontrollü koşullarda kendini sonsuz yenileme, yeni hücre tiplerine farklılaşabilme ve uzun yaşam süreci gibi özellikleri ile pek çok araştırma alanında potansiyel kabul edilmektedir.

Embriyonik, erişkin dokulardan elde edilen ve yeniden programlanan hücreler (İPS) kök hücre kaynağı olabilir. Nörodejeneratif bir hastalık olan glokom tedavisine kök hücre gelecekte trabeküler hasarın onarılması, RGH ve optik sinir rejenerasyonunda kullanılabilir. Aynı zamanda sağ kalan nöronlar için immün sistem modülasyonu, nörotrofik faktörlerin salgılanması veya eksitotoksisiteyi azaltarak nöroprotektif etki sağlayabilir.

Deneysel çalışmalarda ön kamaraya enjekte edilen mezenşimal kaynaklı kök hücrelerin trabeküler ağ rejenerasyonunu ve silier cisim pigment epiteli progenitörü olduğu gösterilmiştir. Vitreus içine veya subretinal uygulanan kök hücrenin integrasyon ve differansiyasyon gösterdiği immunhistokimyasal çalışmalarla gösterilmiş, RGH korunmasını sağladığı bildirilmiştir. İPS kök hücreleri ile yaşa bağlı makular dejenerasyonda klinik çalışmalar uygulanmaya başlamıştır.³⁵⁻³⁷

İlaç Uygulama Yöntemlerinde Gelişmeler

Punktal Plak Uygulaması: Absorbe olabilen silikon hidrojel plaklar geliştirilmekte olup yaklaşık 3 ay boyunca GİB azaltma etkisi göstermektedir. GİB %24 azaltabilen 44-81 mikrogram Latanoprost içeren punktal plaklar Faz II çalışması devam etmektedir. Bimatoprost ve travoprost içeren punktal plaklar da klinik çalışmalarda araştırılmaktadır.

Nanodiamond Kontakt Lens: İlaç yüklenmiş nanopartiküllerin kontakt lensler aracılığı ile yaklaşık 3 ay GİB azalma sağladığı bildirilmiştir.

Subkonjonktival İmplantlar: Eriyebilir dorzolamid implantları subkonjonktival yerleştirilmesi 6 ay -1 yıl süreyle GİB azalması sağladığı, timolol mikrosfer, latanoprost lipozomları da aynı amaçla uygulama çalışmaları sürdürülmektedir.

İnjektabl nanopartiküller: Nanopartikül teknolojisinin gelişmesi ilaç uygulama yöntemlerinde önemli değişiklikleri beraberinde getirmiştir. GİB düşürücü ilaç yüklenmiş nanopartiküllerin ön kamara açısına implantasyonu 3 ay boyunca GİB azalması sağlamaktadır. Oküler hipertansiyonlu ve glokomlu olgularda 3 aylık ön kamara implantasyonu şeklinde uygulanarak gerçekleşen tedavinin Faz III çalışmaları devam etmektedir.

İntravitreal Uygulama: Nano teknoloji ile geliştirilen ilaç emdirilmiş uzun salınımlı nanopartiküller çalışmaları sürdürülmektedir.³⁸⁻⁴⁰

Sonuç olarak glokomun patofizyolojisinde bilinmeyenler aydınlatıldıkça gelecekte bu multifaktöriyel hastalığın tedavisinde, daha etkili moleküller, daha kolay ilaç uygulama yöntemleri ve daha kişisel tedavi stratejileri yer alacaktır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Glaucoma is second leading cause of blindness globally. World Health Organization; 2011.
2. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. Lancet. 2004;363:1711-20.
3. Quigley HA, Broman AT: The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol 2006;90:262-7.
4. Rocha-Sousa, A, Rodrigues-Araújo J, Gouveia P, et al. New therapeutic targets for intraocular pressure lowering. ISRN Ophthalmol. 2013;261386.
5. Bettin P, Matteo F. Glaucoma: present challenges and future trends. Ophthalmic Res. 2013;50:197-208.
6. Cavet ME, Vittetow JL, Impagnatiello F, et al Nitric oxide (NO): An emerging target for the treatment of glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014;55:5005-15.
7. Cavet ME, Vollmer TR, Harrington KL et al. Regulation of Endothelin-1-Induced Trabecular Meshwork Cell Contractility by Latanoprostene Bunod. al Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015 56:4108-16.
8. Weinreb RN, Ong T, Sforzolini BS. A randomised, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0.005% in the treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: the VOYAGER study. Br J Ophthalmology. 2015;99:6 738-45.
9. Daul P, Buggage R, Lambert G et al. A comparative study of a preservative-free latanoprost cationic emulsion (Catioprost) and a BAK-preserved latanoprost solution in animal models. J Ocul Pharmacol Ther. 2012 Oct;28:515-23.
10. Yanochko GM, Affolter T, Eighmy JJ et al. Investigation of ocular events associated with taprenepag isopropyl, a topical EP2 agonist in development for treatment of glaucoma. J Ocul Pharmacol Ther 2012;30:429-39.
11. Schachar RA, Raber S, Courtney R et al. A phase 2, randomized, dose-response trial of taprenepag isopropyl (PF-04217329) versus latanoprost 0.005% in open-angle glaucoma and ocular hypertension. Curr Eye Res. 2011;36:809-17.
12. Novack GD. RHO-kinase inhibitors for the treatment of glaucoma. Drugs Future. 2013;38:107-13.
13. Inoue T, Tanihara H. Rho-associated kinase inhibitors: a novel glaucoma therapy. Prog Retin Eye Res. 2013; 37:1-12.
14. Tanihara H, Inatani M, Honjo M et al. Intraocular pressure-lowering effects and safety of topical administration of a selective ROCK inhibitor, SNJ-1656, in healthy volunteers. Arch Ophthalmol 2008;126:309-15.
15. Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T et al. Phase 2 randomized clinical study of a Rho kinase inhibitor, K-115, in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. Am J Ophthalmol 2013;156:731-6.
16. Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T et al. Additive intraocular pressure-lowering effects of the Rho kinase inhibitor ripasudil (K-115) combined with timolol or latanoprost: randomized clinical trials. JAMA Ophthalmol 2015;133:755-61.

17. Williams RD, Novack GD, van Haarlem T, et al, AR-12286 Phase 2A Study Group: Ocular hypotensive effect of the Rho kinase inhibitor AR-12286 in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2011;152:834-41.
18. Lewis RA, Levy B, Ramirez N, et al, PG324-CS201 Study Group. Fixed-dose combination of AR-13324 and latanoprost: a double-masked, 28 day, randomized, controlled study in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 2015;24.
19. Bacharach J, Dubiner HB, Levy B, et al, AR-13324-CS202 Study Group. Double-masked, randomized, dose-response study of AR-13324 versus latanoprost in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology*. 2015;122:302-7.
20. Agarwal R, Agarwal P. Newer targets for modulation of intraocular pressure: focus on adenosine receptor signaling pathways. *Expert Opin Ther Targets*. 2014;18:527-39.
21. Rasmussen CA, Kaufman PL, Ritch R et al. Reduces intraocular pressure in human ocular hypertension and primary open-angle glaucoma. *Transl Vis Sci Technol*. 2014;3:1.
22. Song W, Huang P, Zhang C. Neuroprotective therapies for glaucoma. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:1469-79.
23. James C. Tsai JC. Lecture: Translational research advances in glaucoma neuroprotection *Canadian Journal of Ophthalmology* 2013;48:141-5.
24. Chang EE, Goldberg JL. Glaucoma. 2.0. Neuroprotection, neuroregeneration, neuroenhancement. *Ophthalmology*. 2012;119:979-86.
25. Wolde Mussie E, Ruiz G, Wijono M, et al. Neuroprotection of retinal ganglion cells by brimonidine in rats with laser-induced chronic ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.2001;42:2849-55.
26. 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.
27. Deokule SP, Baffi JZ, Guo H, et al. Evaluation of extended release brimonidine intravitreal device in normotensive rabbit eyes *Acta Ophthalmol*. 2012;90:344-8.
28. Lambiase A, Aloe L, Centofanti M, et al. Experimental and clinical evidence of neuroprotection by nerve growth factor eye drops: implications for glaucoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:13469-74.
29. Kauper K, McGovern C, Sherman S et al. Two-year intraocular delivery of ciliary neurotrophic factor by encapsulated cell technology implants in patients with chronic retinal degenerative diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012.
30. Fu WC, Jiang Y, Zhang L. Effect of RSCs combined with COP-1 on optic nerve damage in glaucoma rat model. *Asian Pac J Trop Med*. 2014;7:317-20.
31. Danesh-Meyer HV. Neuroprotection in glaucoma: recent and future directions. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011;22:78-8.
32. Gerometta R, Kumar S, Shah S et al. Reduction of steroid-induced intraocular pressure elevation in sheep by tissue plasminogen activator. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:7903-9.
33. He S, Park YH, Yorio T, et al. Endothelin-Mediated changes in gene expression in isolated purified rat retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:6144-61.
34. Stankowska DL, Minton AZ, Rutledge MA et al. Neuroprotective effects of transcription factor Brn3b in an ocular hypertension rat model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:893-907.
35. Johnson TV, Bull ND, Hunt DP, et al. Neuroprotective effects of intravitreal mesenchymal stem cell transplantation in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:2051-9.
36. Emre E, Yüksel N, Duruksu G et al. Neuroprotective effects of intravitreally transplanted adipose tissue and bone marrow-derived mesenchymal stem cells in an experimental ocular hypertension model. *Cytotherapy*. 2015;17:543-59.
37. Y. Du, H. Yun, E. Yang, J.S. Schuman. Stem cells from trabecular meshwork home to TM tissue in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013;1450-9.
38. Reimondez-Troitiño S, Csaba N, Alonso MJ, de la Fuente M. Nanotherapies for the treatment of ocular diseases. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015;95:279-93.
39. Peng CC, Ben-Shlomo A, Mackay EO et al. Drug delivery by contact lens in spontaneously glaucomatous dogs. *Curr Eye Res*. 2012;37:204-11.
40. Chan HH, Wong TT, Lamoureux E, et al. A Survey on the preference of sustained glaucoma drug delivery systems by singaporean chinese patients: a comparison between subconjunctival, intracameral, and punctal plug routes. *J Glaucoma*. 2015;24:485-92.