

ARTÍCULO DESTACADO DEL MES: MARZO 2024



Future directions of glaucoma treatment: emerging gene, neuroprotection, nanomedicine, stem cell, and vascular therapies

Ciociola, Elizabeth C.; Fernandez, Elise; Kaufmann, Mary; Klifto, Meredith R.

COMENTARIOS

Los autores de este artículo pretenden hacer un recorrido sobre las novedades en terapia génica, neuroprotección y nanomedicina que buscan una reducción de presión intraocular (PIO) mediante mecanismos novedosos.

Como se aboga por un abordaje multifactorial, describen distintas vías de tratamiento prometedoras, actualmente en fase de experimentación:

1. **Terapias génicas:** Se trata de introducir en el ojo, a través de medios no virales, nanopartículas o vectores virales, material genético que modifique la expresión de proteínas o moléculas y produzca un efecto terapéutico. El tejido diana donde actúa, marcaría el efecto deseado o respuesta.

Terapia génica en malla trabecular y cuerpo ciliar

- **Aumento biosíntesis de prostaglandinas** mejora flujo de salida de h. acuoso de manera sostenida
- En C. ciliar **disminuye la producción de h. acuoso** con disminución de PIO

Terapia génica contra la fibrosis conjuntival

- **Suprimir el factor de crecimiento de tejido conectivo** para el control de la fibrosis tras la cirugía de glaucoma
- Se evita el daño tisular inducido por los actuales fármacos citostáticos

Terapia génica y Neuroprotección

- Si aumenta la PIO → bloqueo transporte de factores neurotróficos (FN) → disminuyen los FN y la neurona muere.
- Vectores virales que expresen la **síntesis de estos FN** además de **antioxidantes y antiapoptóticos**, protegerán las células ganglionares de la retina (CGR)

En la actualidad solo hay estudios preclínicos en modelos de animales (ratas, ratones y conejos) con buenos resultados en perfil de eficacia y seguridad

2. **Terapias con células madre.** Varios estudios preclínicos revelan que las células madre pueden restaurar la estructura y función de la de la malla trabecular (MT), reemplazar directamente las CGR y aumentar la supervivencia de las CGR mediante la secreción de factores neuroprotectores y antiinflamatorios. **¿Como lo hacen?**

Terapia células madre pluripotenciales a diferenciadas a MT

- Inyectadas en modelos de animales **remodelan la MT**, sustituyendo las células enfermas por sanas. **Mejoran el flujo de salida de acuso** consiguiendo descenso tensional.

Terapia células madre pluripotenciales y embrionarias

- Pueden **diferenciarse en células ganglionares de la retina (CGR)**, integrarse en la retina del huésped y secretar factores neuroprotectores y antiinflamatorios.
- Pueden extender sus axones hacia la cabeza del nervio óptico y la capa plexiforme interna de una retina enferma y hacer sinapsis con interneuronas retinianas **generando tejido sano**

Terapia células madre de tejido adiposo a espacio supracoroideo

- Se han introducido células madre de tejido adiposo de ratones en el espacio supracoroideo. **Protegen las CGR** mediante la secreción de **factores de crecimiento y moléculas inmunomoduladoras** que controlan las citoquinas inflamatorias.

Al igual que en **terapia génica**, solo hay estudios preclínicos en modelos de animales, pero están observando resultados prometedores para el tratamiento del glaucoma.

3. **Neuroprotección:** La muerte de las CGR en el glaucoma podría deberse al estrés oxidativo, isquemia intermitente y el transporte axónico defectuoso. Las terapias neuroprotectoras actúan retardando la apoptosis de estas células. Algunas moléculas son:

Nicotinamida

Protector mitocondrial y de la muerte de las CGR. La suplementación en pacientes con glaucoma, mejora el ERG y la perimetría. Dos ensayos clínicos multicéntricos en curso.

Factor neurotrófico ciliar (CNTF)

Citocina que **estimula la regeneración** de las **CGR y los fotorreceptores**. El **NT-501** es un implante que contiene células encapsuladas modificadas genéticamente para expresar CNTF. Ensayo clínico fase 2.

Factor de crecimiento nervioso humano recombinante

Factor neurotrófico: crecimiento y la supervivencia de las neuronas, su plasticidad y la regeneración de axones. Mejora perimetría, sensibilidad al contraste. Ensayo clínico fase 1 que prueba este factor de crecimiento en gotas y en humanos.

Inhibidores del ligando Fas (FasL)

El **FasL** es una **proteína proapoptótica** implicada en el proceso de muerte de las CGR en el glaucoma. Cuando hay deficiencia de FasL, mueren menos CGR. Se está probando un **inhibidor intravítreo de FasL** en un ensayo clínico fase 1.

En este caso, todas ellas se están probando en **ensayos clínicos** en distintas fases de desarrollo con la esperanza de obtener excelentes resultados.

4. **Nanotecnología. Nanodispositivos y nanopartículas** son estructuras diminutas hechas de polímeros, lípidos o metales que pueden cargarse con medicamentos.

| VENTAJAS | UTILIDAD |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Se programan para actuar en células y tejidos específicos• Reducen efectos adversos fuera de su objetivo• Aumentan la biodisponibilidad del fármaco• Liberación sostenida con disminución de la frecuencia de dosificación | <ul style="list-style-type: none">• Son el vehículo para administrar todas las terapias anteriormente descritas (terapia génica, células madre y neuroprotección)• Mayor eficacia de los tratamientos: liberación sostenida, reducción de dosis y de efectos adversos |

5. **Terapias vasculares.** Son tratamientos que buscan mejorar el flujo sanguíneo ocular basándose en que en el GCAA y GNT, la presión de perfusión se encuentra disminuida en el disco óptico.
- a. **Inhibidores de la Rho Quinasa (ROCK)** Estas moléculas disminuyen la PIO por disminuir la resistencia a la salida de acuso, regeneran axones y mejoran el flujo ocular. Es el **Netarsudil tópico**. Su eficacia y seguridad ya está probada.
 - b. **Otras moléculas que aumentan el flujo ocular: bloqueadores de los canales de calcio** sistémicos y el **dronabinol**, ambos en fase de ensayo clínico.

COMENTARIOS

El glaucoma es una **enfermedad multifactorial** y la terapéutica disponible en la actualidad, es insuficiente para el control de la progresión. Son varias las líneas de investigación en desarrollo que pretenden buscar otros mecanismos de acción sobre los que abordar el control de una neuropatía, en la que, por desgracia, no conocemos todos los factores etiopatogénicos responsables.

He tratado de resumir de manera sencilla y visual, algunas de estas moléculas en fase de experimentación para comprender hacia donde va el futuro de los nuevos tratamientos, que nos permitirán hacer un enfoque global de la enfermedad.

Current issue : Current Opinion in Ophthalmology [Internet]. Lww.com. [citado el 15 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://journals.lww.com/co-ophthalmology/pages/currenttoc.aspx>

Comentario realizado por la **Dra. Susana Perucho Martínez**. Departamento de Glaucoma del Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid. Departamento de Glaucoma de IMO Madrid. Profesora Colaboradora de la Universidad Rey Juan Carlos, Madrid.

Abstract

Purpose of review

The aim of this article is to summarize current research on novel gene, stem cell, neuroprotective, nanomedicine, and vascular therapies for glaucoma.

Recent findings

Gene therapy using viral vectors and siRNA have been shown to reduce intraocular pressure by altering outflow and production of aqueous humor, to reduce postsurgical fibrosis with few adverse effects, and to increase retinal ganglion cell (RGC) survival in animal studies. Stem cells may treat glaucoma by replacing or stimulating proliferation of trabecular meshwork cells, thus restoring outflow facility. Stem cells can also serve a neuroprotective effect by differentiating into RGCs or preventing RGC loss via secretion of growth factors. Other developing neuroprotective glaucoma treatments which can prevent RGC death include nicotinamide, the NT-501 implant which secretes ciliary neurotrophic factor, and a Fas-L inhibitor which are now being tested in clinical trials. Recent studies on vascular therapy for glaucoma have focused on the ability of Rho Kinase inhibitors and dronabinol to increase ocular blood flow.

Summary

Many novel stem cell, gene, neuroprotective, nanomedicine, and vascular therapies have shown promise in preclinical studies, but further clinical trials are needed to demonstrate safety and efficacy in human glaucomatous eyes. Although likely many years off, future glaucoma therapy may take a multifaceted approach.