

## PATOLOGIE OCULISTICHE - GLAUCOMA



### APOPTOSI

Oggi si propende a considerare il glaucoma come una neuropatia degenerativa degli assoni del nervo ottico. Benché il controllo della pressione sia determinante nel prevenire il peggioramento della patologia, appare chiaro come in molti pazienti il danno neurologico progredisce nonostante il controllo pressorio. Poiché recentemente è stato accertato che la morte cellulare nel glaucoma si realizza con un meccanismo mediato dall'attivazione di specifici geni (apoptosi), si è ipotizzato che il blocco di fasi di questo processo, o dei fattori biochimici responsabili del suo innesco, possa prevenire la morte della cellula gangliare, rappresentando così un valido ausilio alla terapia tradizionale.

L'apoptosi rappresenta una morte cellulare programmata già nel genoma, è un processo attivo che ha la funzione di eliminare le cellule danneggiate, regge il sottile equilibrio tra proliferazione e morte cellulare.

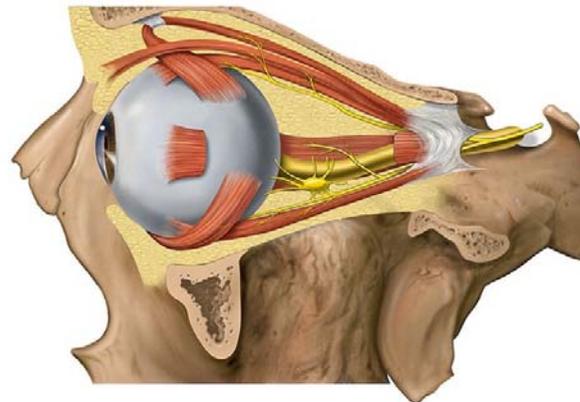
In uno studio di Garzia-Valenzuela, la morte per apoptosi delle cellule gangliari è stata confermata nel ratto in un modello in cui, a seconda del numero dei vasi episclerali cauterizzati, si potevano ottenere diversi livelli di ipertono oculare. Il numero di cellule apoptotiche e la riduzione delle cellule gangliari era direttamente correlato ai valori di ipertono raggiunti.

Tra i meccanismi che attivano l'apoptosi si evidenziano:

- a) Ridotto apporto di fattori neurotrofici
- b) Attivazione della via eccitotossica del glutammato

#### Ridotto apporto di fattori neurotrofici

Tra quelli più studiati vi sono quelli appartenenti alla famiglia dei nerve growth factors la quale comprende : il nerve growth factor (NGF); la neurotropina NT-3 e NT-4/5 e il brain derived neurotrophic factor (BDNF). Quest'ultimo è stato identificato come il principale agente neurotrofico per le cellule gangliari. Questo fattore viene prodotto dalle cellule del corpo genicolato laterale sin dalle prime fasi dello sviluppo per essere trasportato lungo gli assoni delle cellule ganglionari (flusso assoplasmatico retrogrado) garantendone così la sopravvivenza. Una conferma di questa ipotesi è offerta



da numerose ricerche che documentano come la sezione del nervo ottico induca apoptosi nelle cellule ganglionari e

come un'unica somministrazione intravitale di BDNF, di NGF o di NT-3, effettuata il giorno della lesione, prolunghi la sopravvivenza delle cellule di oltre una settimana.

Nel glaucoma umano si è accertato che l'ipertono è responsabile di un'interruzione del flusso assonale sia di tipo retrogrado che anterogrado, con un alterato trasporto di BDNF a livello della testa del nervo ottico. Si è concluso che l'ipertono oculare riduce la disponibilità delle neurotrofine nella testa del nervo ottico innescando il meccanismo apoptotico.

Attivazione della via eccitotossica del glutammato

In alternativa alla precedente è stato teorizzato che l'apoptosi possa essere innescata dall'attivazione della via eccitotossica del glutammato. L'acido glutammico è un importante neurotrasmettitore del sistema nervoso implicato nella patogenesi della morte cellulare in diverse patologie neurologiche tra cui: l'epilessia, le lesioni ischemiche del SNC e l'Alzheimer. Nella retina il glutammato è un messaggero eccitatorio nella trasmissione degli impulsi della via retinogenicolata.

Iniezioni intravitreali di glutammato provocano la morte selettiva e progressiva delle cellule ganglionari. In un lavoro recente si è evidenziato che i livelli intravitreali di glutammato sono più elevati nei soggetti affetti da glaucoma che nei controlli.

La tossicità del glutammato è mediata dall'attività specifica di recettori NMDA (N-metil-D-aspartato) che determinano un aumento delle concentrazioni intracellulari di calcio. L'aumento intracellulare del calcio determina un aumento dei radicali liberi dell'ossigeno e di numerosi enzimi calcio dipendenti con attivazione del processo apoptotico.

Allo studio terapeutico per prevenire l'apoptosi sono stati realizzati impianti di fibre di polimeri semipermeabili (già utilizzati per il trattamento della sclerosi laterale amiotrofica) su cui si adagiano cellule modificate geneticamente al fine di produrre neurotrofine.

A livello farmacologico si sta sperimentando la somministrazione di:

- MK801, una sostanza che blocca i recettori NMDA prevenendo la morte cellulare indotta dal glutammato
- Memantina, un farmaco usato per il morbo di Parkinson, che ha dimostrato di essere efficace nella neurotossicità indotta da glutammato in colture di cellule ganglionari.
- Citicolina, un farmaco neuroprotettore generale

Anche alcuni farmaci calcio antagonisti del gruppo della diidropiridina e la flunarazina, che bloccano i canali del calcio, hanno dimostrato in studi sia in vivo che in vitro di ritardare la morte cellulare mediata da glutammato.