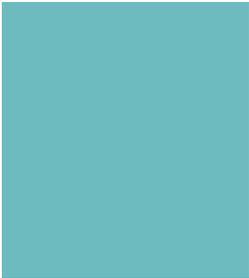
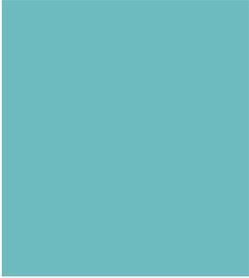


7.6 Attualità e future prospettive terapeutiche



Gaetano **Lodato**

Università degli Studi di Palermo
Dipartimento di Neurologia, Oftalmologia,
Otorinolaringoiatria e Psichiatria
Sezione di Oftalmologia



Salvatore **Cillino**

Università degli Studi di Palermo
Dipartimento di Neurologia, Oftalmologia,
Otorinolaringoiatria e Psichiatria
Sezione di Oftalmologia

7.6 Attualità e future prospettive terapeutiche

La ricerca di base e clinica sul glaucoma costituisce oggi uno dei principali campi di impegno scientifico del mondo oftalmologico. E questo dipende da svariati fattori, quali la cronicità di una patologia seconda causa di cecità nel mondo, con il conseguente onere sociale che ne deriva; il progressivo invecchiamento anagrafico delle aree occidentali con incremento di prevalenza del glaucoma primario ad angolo aperto (POAG) o chiuso (PACG); i recenti successi terapeutici in campo chirurgico e soprattutto medico, che negli ultimi 25 anni hanno creato un circolo virtuoso in termini di impiego di uomini e di risorse. C'è da aggiungere che man mano che la generazione del "baby boom" post-bellico invecchia, si incrementerà la richiesta di un trattamento che preservi la visione, senza intaccare il godimento di attività sociali e ricreative che è oggi tipico anche dell'età avanzata.

I tentativi di ridurre in modo sostanziale il deficit visivo e la cecità da glaucoma necessiteranno di una diagnostica sempre più aggressiva, in modo da rendere coscienti della propria condizione un maggior numero di pazienti. Inoltre è necessario un più attento trattamento di POAG e PACG che possa includere le acquisizioni derivanti dalla ricerca corrente. A causa delle conseguenze della cecità sulla salute e sull'economia, il fardello di POAG e PACG ricade non solo sui pazienti e i loro medici ma anche, come detto, sulla società. Pertanto le strategie di controllo della malattia devono andare oltre il semplice input al medico di base per uno screening sistematico, avvalendosi di più ampie campagne di informazione pubblica che possano sottolineare la necessità di un periodico esame dell'occhio, specialmente tra coloro con storia familiare o altri fattori di rischio per il glaucoma.

Le metodiche per la diagnosi precoce e per il follow-up della malattia sono sempre più raffinate e promettenti per il futuro, come le sezioni precedenti di questo volume hanno evidenziato. Una loro trattazione prospettica renderebbe troppo ampio questo

capitolo, che pertanto si incentrerà sulle problematiche future terapeutiche, mediche e chirurgiche.

■ Problematiche future nella terapia del glaucoma

Una premessa fondamentale a questo proposito è costituita dalla conoscenza delle cause di progressione del glaucoma. Secondo recenti analisi basate sull'evidenza, i fattori di rischio significativi sono l'ipertensione oculare, l'elevato rapporto cup-disk, il ridotto spessore corneale e l'età avanzata. Sorprendentemente, altri noti fattori di insorgenza come familiarità, razza negra, pseudoesfoliazione, miopia, emicrania, diabete etc. non sono significativi per la progressione della malattia^[1]. Dal momento che, come vedremo, la terapia futura dovrà incentrarsi sul mantenimento di una qualità di visione accettabile, i fattori su cui è possibile agire sono la pressione e l'età, con le loro conseguenze correlate di degenerazione e apoptosi cellulare e di deficit circolatorio.

■ Terapia medica topica ipotonizzante

Com'è noto, nel corso dell'ultima decade il trattamento del glaucoma è stato significativamente modificato dall'introduzione di nuovi agenti farmaceutici di grande efficacia, quali analoghi delle prostaglandine e prostamidi, inibitori dell'anidrasi carbonica, adrenergici alfa-2 selettivi. In uno studio retrospettivo sulla correlazione tra l'uso di questi farmaci e altri metodi di terapia del glaucoma, Bateman e coll.^[2] rilevano un netto declino nell'uso di farmaci più datati (miotici) e chirurgia in un periodo di 5 anni (*figura 1*).

Ciò nondimeno, queste preparazioni topiche, pur avendo ridotto in modo netto il rischio immediato di tossicità sistemica, si sono rivelate a lungo termine

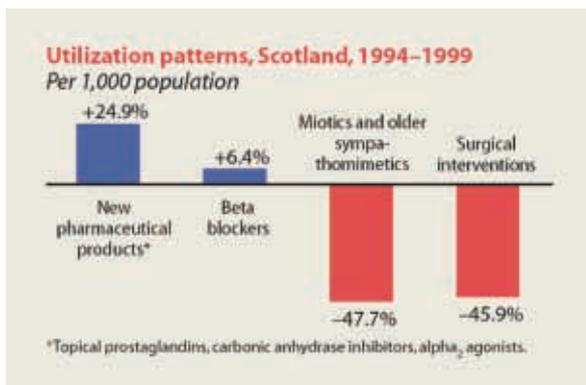


Figura 1. Variazioni nell'uso di miotici e chirurgia versus β -bloccanti e nuovi farmaci nell'arco di 5 anni (da Bateman e coll, 2002).

tossiche sia a livello oculare che sistemico, con raro, ma non escludibile, rischio di morte. L'oftalmologo deve oggi pertanto selezionare il farmaco individualmente e rimpiazzarlo periodicamente per prevenire tachifilassi ed effetti collaterali. Inoltre i suddetti progressi se da un canto hanno rallentato la perdita perimetrica e consentito un decremento della progressione della malattia verso lo stato di cecità, dall'altro non hanno ancora risolto alcuni problemi a livello retinico cellulare, tanto che la progressiva morte per apoptosi di neuroni e assoni non ha ancora soluzione^[3].

Il paradigma di terapia medica del glaucoma dell'immediato futuro deve considerare un successo clinico non più semplicemente valutato sulla base dell'ottenimento di una pressione intraoculare target, bensì sul mantenimento a lungo termine della funzione visiva e della qualità di vita del paziente.

L'oftalmologo dovrà in futuro focalizzare l'attenzione sul trattamento secondario e preservare una "funzione visiva sufficiente" per le esigenze di vita moderne. Il farmaco ideale a questo fine deve offrire un miglior effetto ipotensivo con minori effetti collaterali e ulteriori modalità di risparmio della visione attraverso protezione delle cellule ganglionari e del nervo ottico, sia diretta che attraverso un aumento della perfusione del nervo ottico^[4]. Inoltre deve semplificare la compliance del paziente, che è quasi sempre inferiore a quanto presunto dall'oculista, anche per ridotte capacità cognitive, di udito, o, per malattie come l'artrite, di motilità fine, e deve essere di costo sostenibile^[5].

Al proposito va considerato che studi in acuto con classici farmaci come beta-bloccanti e adrenergici non selettivi, hanno mostrato come questi riducano il flusso ematico coroideale e del disco ottico, con presumibile riduzione indiretta dell'effetto positivo

ipotonizzante. Farmaci recenti e ormai di prima scelta, come il latanoprost, sembrerebbero aggiungere all'effetto ipotonizzante un miglioramento del flusso oculare^[6]. In particolare la brimonidina, α -2 selettivo di potenza ipotonizzante equivalente o di poco inferiore ai beta-bloccanti, in un modello di ischemia sperimentale su ratti ha mostrato di contrastare la morte delle cellule ganglionari, di preservare il trasporto retrogrado assonale in quelle sopravvissute, e di proteggere contro la degenerazione ischemica della proiezione retino-tettale^[7,8]. Questa molecola pertanto risulterebbe essere già in linea con le caratteristiche ideali di farmaco antiglaucoma ipotonizzante richieste nell'immediato futuro, costituendo il primo esempio concreto di molecola clinicamente utilizzabile dotata di capacità di neuroprotezione (vedi paragrafo successivo).

Per inciso ricordiamo di seguito alcune sostanze topiche che sono state oggetto di ricerca negli ultimi anni. Per qualcuna di esse non si può escludere la conferma di farmaco adeguato ipotonizzante/neuroprotettivo nel prossimo futuro^[4]:

- derivati dell'acido fenossacetico (ac. Etacrinico, indacrinone, ticrinafen)
- ACE inibitori
- cannabinoidi
- lipidi ipotensivi oculari.

■ Neuroprotezione

Questa futura modalità di trattamento, di fatto agli albori nella terapia del glaucoma, si prefigge di preservare i neuroni o prevenire la morte cellulare nelle malattie neurodegenerative. Anche se la causa primaria della degenerazione è identificata e alleviata, è noto che la malattia può progredire a causa di processi inclusi nel novero delle degenerazioni secondarie. Nel glaucoma, come in molte altre degenerazioni del SNC, il semplice fatto che alcune fibre hanno iniziato a degenerare provoca un'abnorme concentrazione di composti, fisiologici a concentrazioni normali, che risulta tossica per le fibre circostanti che non erano state direttamente danneggiate, e così via in un processo a catena. In qualunque momento il paziente glaucomatoso possiede fibre già degenerate, fibre in fase acuta di degenerazione e fibre solo marginalmente sofferenti o intatte. Un intervento farmacologico adeguato potrebbe salvare proprio quest'ultimo gruppo di fibre.

Idealmente, la neuroprotezione nel glaucoma sarà ottenuta dalla combinazione di agenti che riducono la PO e proteggono direttamente il nervo ottico

(marginalmente danneggiato, non danneggiato ma a rischio) attraverso la promozione della sopravvivenza o la inibizione dei segnali di morte cellulare.

Le sostanze potenzialmente adeguate a fornire neuroprotezione retinica ganglionare coincidono spesso con quelle correntemente studiate nella sclerosi laterale amiotrofica, nel Parkinson, o nell'ictus, e sono state adeguatamente esaminate in un precedente capitolo di questo volume. Ci limiteremo in questa sede a ricordare alcune possibilità già oggi reali o imminenti.

Un modello sperimentale di ratti con lesione del nervo ottico ha dimostrato incremento di glutammato e ossidi di azoto nell'umor acqueo, analogamente a quanto noto nei pazienti glaucomatosi: la brimonidina, in grado di incrementare la resistenza delle cellule ganglionari in condizioni di stress, ha protetto in modo adeguato dalla tossicità da glutammato^[9], confermando quanto detto nel precedente paragrafo sulle proprietà secondarie del farmaco. Trials clinici prospettici a lungo termine saranno comunque necessari per confermarne le capacità neuroprotettive.

I bloccanti dei canali del calcio (nifedipina, nimodipina) sono già in uso per la terapia del glaucoma sine tensione, ma non su basi di evidenza; anche qui sono richiesti trials clinici per dimostrarne l'efficacia.

Un antagonista dei recettori N-metil-D-aspartato (NMDA) dell'acido glutammico, la memantina, è in corso di sperimentazione clinica in due ampi trials paralleli.

Altri approcci sono ancora del tutto sperimentali e richiedono studi su animali per dimostrare efficacia e sicurezza. Così, ad esempio un altro antagonista dei recettori NMDA, lo MK-801, bloccante non reversibile del glutammato, ha conferito soltanto una neuroprotezione parziale sul suddetto modello di ratto con lesione del nervo ottico, provocando peraltro effetti collaterali sul sistema nervoso centrale. I bloccanti non selettivi hanno di contro probabilmente effetti pro-apoptosici anche gravi sulla retina interna. È comunque probabile che composti con sufficiente selettività possano essere disponibili quanto prima per questo tipo di azione.

Anche l'inibizione degli ossidi d'azoto, potente neurotossina, potrà aiutare nel ridurre l'ischemia tipica di molti casi di glaucoma. Questo approccio è al momento in fase di studio per il SNC.

La terapia neuroprotettiva con proteine da shock termico richiederà probabilmente la possibilità di eseguire traslazione genica terapeutica e trascrizione selettiva. Queste modalità, sebbene eccitanti, sono ancora lontane anche se non inverosimili. Gli approcci per facilitare la neurogenerazione sono

attuabili ma anch'essi improbabili a breve termine. Così l'uso di "scavenger" di radicali liberi è ancora nell'ambito di ricerca sperimentale. Comunque, l'approccio antiossidante può essere ottenuto immediatamente tramite la terapia vitaminica, ma richiede anch'esso studi clinici ben controllati per determinarne l'efficacia.

Un'altra possibilità futura riguarda l'autoimmunità protettiva. Questa è stata a lungo inquadrata come un fenomeno deleterio da bloccare o minimizzare per mantenere la salute. Di recente è stato dimostrato che cellule-T specifiche contro auto-proteine generatesi in sede di insulto al SNC possono avere effetto di protezione. È stato quindi sviluppato un modello di vaccinazione attiva con lo scopo di amplificare l'autoimmunità per la neuroprotezione senza il rischio di indurre una malattia autoimmune. È stato prescelto il Cop-1 (glatiramer, approvato dall'FDA per il trattamento della sclerosi multipla), un polimero sintetico dotato di debole reazione crociata con un ampio range di cellule-T autoreagenti. La vaccinazione con Cop-1 ha provocato neuroprotezione significativa in un modello di ratto con trauma al nervo ottico e glaucoma cronico, secondo un processo indicato come "autoimmunità protettiva". Tutto ciò deve essere ovviamente confermato a livello umano e clinico^[5,10].

Ancora una ulteriore chance risiede nell'utilizzazione di neurotrofine (i fattori di crescita NGF, BDNF, NT-3, e NT-4) coinvolte nello sviluppo e supporto dei neuroni e in interazioni non-neuronali. È stato dimostrato in vitro che le cellule della lamina cribrosa e gli astrociti della testa del nervo ottico umani posseggono numerosi tirosin-chinasi-recettori.

L'inibizione di questi recettori riduce la cellularità sia della lamina cribrosa che astrocitaria. Il trattamento con neurotrofine esogene incrementa il numero delle suddette popolazioni cellulari e la secrezione di NGF^[11].

Nonostante queste eccitanti premesse, in maniera realistica dobbiamo purtroppo dire che ancora non esiste alcuna evidenza clinica che qualche agente possa fornire una neuroprotezione tale da prevenire la progressione della malattia glaucomatosa.

■ Genetica e terapia genica

Nonostante i grandi progressi dell'ultima decade sulle conoscenze delle basi genetiche e molecolari del glaucoma, oggi conosciamo soltanto una piccola frazione dei geni che probabilmente causano o contribuiscono a causare la malattia. Non conosciamo gli

svariati fattori, genetici o ambientali, che determinano la variabilità fenotipica in pazienti con la medesima mutazione genetica. Deve ancora essere spiegato il preciso meccanismo con cui la mutazione di geni della miocillina o del citocromo P450 1B1 porta al glaucoma. Lo screening in corso della popolazione affetta dovrebbe attribuire valore ai test clinici per l'individuazione di questi geni, non appena verranno accumulate informazioni sufficienti sull'effetto del genotipo sul rischio, sul fenotipo, sull'efficacia della terapia. Il futuro inoltre promette di impostare strategie specifiche, basate sul meccanismo molecolare della malattia, per rallentarne o bloccarne la progressione.

Riassumeremo, a titolo esemplificativo di quanto sopra detto, alcune delle recenti conoscenze sul glaucoma giovanile. Tale forma è causata da mutazioni al locus del gene MYOC (in precedenza locus GLC1A) responsabili della sintesi della proteina miocillina e trasmesse in maniera autosomica dominante. I pazienti hanno spesso PO elevata, escavazione papillare e perdita perimetrica glaucomatosa entro la 3^a decade. Nel glaucoma cronico dell'adulto, alcune delle suddette mutazioni sono presenti solo nel 3-4% dei pazienti. Sebbene siano necessari studi su più ampi campioni di popolazione, i dati in letteratura implicano che lo screening per la mutazione MYOC abbia senso solo in famiglie dove almeno 1 individuo abbia glaucoma giovanile. I pazienti con glaucoma MYOC positivo esibiscono variabilità fenotipica, sia paragonando soggetti da famiglie differenti, con differenti mutazioni, sia paragonando pazienti della stessa famiglia, con la medesima mutazione.

Pertanto al nostro livello corrente di comprensione la variabilità fenotipica limita l'accuratezza della predizione del decorso della malattia nel singolo caso. Dopo che la mutazione è stata identificata in un membro della famiglia, questo dato offre un potente meccanismo per identificare altri membri della famiglia a rischio elevato che meritano monitoraggio. La discriminazione dei fattori genetici e non genetici che modificano le caratteristiche cliniche del glaucoma MYOC potrà aiutare nella comprensione della patofisiologia anche di altre forme di glaucoma e, forse, consentire nuovi approcci di trattamento^[12].

Una diagnosi precoce genetica consentirà un trattamento più precoce che risulterà in una malattia meno severa. Il test genetico servirà anche ad escludere coloro privi di un certo difetto, riducendo il timore per il paziente e la necessità di un frequente monitoraggio. È evidente che un test negativo non esclude allo stato attuale delle conoscenze l'insorgenza di glaucoma, ma significa che il rischio di svi-

luppate glaucoma è lo stesso che nella popolazione generale. Ciononostante, lo screening genetico potrebbe a breve essere un utile mezzo in famiglie con forte storia di glaucoma in cui è stata identificata la mutazione.

La prospettiva di terapia genica per il glaucoma è intrigante. Questa terapia potrebbe riconoscere due modalità. La prima è il tentativo di inserire una nuova copia del gene difettoso nelle cellule dell'occhio mediante un vettore e la seconda è di rimpiazzare il prodotto proteico mancante o difettoso, o in qualche modo bloccare la sua azione pericolosa, senza alterare il DNA dell'ospite. Tentativi di queste terapie sono sperimentali e probabilmente lontani molti anni dall'uso clinico, anche se recenti lavori hanno focalizzato la possibilità di sviluppare herpes virus quale vettore capace di rilasciare DNA estraneo a varie strutture oculari in modelli animali^[13].

■ Terapia con cellule staminali e neurorigenerazione

Le cellule staminali possiedono la capacità unica di differenziarsi, cioè di dare luogo ai vari tipi di cellule specializzate presenti nel corpo. Dal momento che una singola cellula staminale può in teoria riprodursi all'infinito in coltura, esse rappresentano una sorgente di cellule sane prive di malattie, possibile rimpiazzo di cellule danneggiate o morte in organi malati. I problemi inerenti il prelievo, il trapianto, l'induzione della differenziazione, lo sviluppo della funzione e l'eliminazione delle reazioni immuni. Devono essere individuati i fattori corretti che inducono queste cellule a differenziarsi nel tipo cellulare desiderato. Una volta impiantate, devono essere integrate nei tessuti e organi propri del paziente e devono imparare a funzionare in concerto con le cellule naturali locali.

Il ripristino della funzione perduta nel glaucoma è ulteriormente complicata dal fatto che non solo è necessario sostituire le cellule retiniche ganglionari morte, ma anche ripristinare le connessioni adeguate e attuare un'integrazione funzionale che ripristini la visione perduta. Numerosi laboratori nel mondo sono impegnati in questo arduo obiettivo^[14].

Salamandre, tritoni, rane e alcuni tipi di pesce non si ammalano di glaucoma dal momento che possono prontamente rigenerare le cellule retiniche: la ricerca è volta alla comprensione del notevole potere rigenerativo di questi vertebrati inferiori, e, tramite questa acquisizione, sviluppare strategie per stimolare la rigenerazione nella retina umana. Ma, mentre

le salamandre possono rigenerare le loro cellule retiniche durante tutta la vita, molte altre specie perdono questa capacità col tempo. Ad un certo punto del ciclo vitale di ciascuna specie, la cellula staminale retinica si trasforma da cellula capace di rigenerarsi in cellula che produrrà una cicatrice in risposta ad un danno, come le cellule che producono cicatrici nel midollo spinale. I polli effettuano questa transizione poche settimane dopo la nascita, sebbene una parziale capacità di rigenerare cellule retiniche persista per tutta la vita. Nei ratti questa possibilità si perde pochi giorni dopo la nascita. Apparentemente le retine umane non sono in grado di rigenerarsi, sebbene in studi recenti cellule retiniche umane hanno prodotto nuovi neuroni se coltivate in laboratorio. La speranza è che molti dei meccanismi molecolari e cellulari necessari per la rigenerazione, che funzionano così bene negli anfibi, siano ancora in situ nell'uomo. Gli studi futuri dal sistema nervoso, così come altri apparati, dovrebbero consentirci di definire i posti di blocco del processo rigenerativo, e sviluppare strategie per bypassarli^[15].

Ricercatori del Children's Hospital di Boston e della Harvard Medical School hanno combinato due strategie, attivando il naturale stato di crescita della cellula nervosa e usando terapia genica per attenuare l'effetto dei fattori inibitori della crescita, per ottenere una rigenerazione di fibre nervose tre volte superiore a quanto in precedenza raggiunto. Per gasare le pigre cellule del nervo ottico di ratto, è stata provocata una flogosi traumatizzando il cristallino. In questo modo i macrofagi rilasciano fattori della crescita, che a loro volta attivano geni nelle cellule nervose retiniche, facendo crescere nuovi assoni nel nervo ottico. Questa crescita è incrementata dalla terapia genica mediante un virus carrier non infettivo, che ha trasferito un gene sviluppato dagli stessi ricercatori che efficacemente rimuove l'azione di freno delle proteine della mielina inducendo la produzione di una molecola che assorbe queste proteine inibitrici prima che possano bloccare la crescita. La neuroregenerazione così ottenuta viene definita "clamorosa" dagli stessi AA, anche se non tanto da ridare la visione. Un altro grosso ostacolo deriva dalla necessità di questi nuovi assoni di agganciare i corretti centri cerebrali in modo che le immagini visive rimangano "mappate" e non divengano mescolate in maniera casuale^[16].

Un altro gruppo di ricercatori dello Schepens Eye Research Institute di Boston, hanno associato due modificazioni genetiche per la ricrescita del nervo ottico. In primo luogo hanno attivato un gene, BCL-2, normalmente silente subito dopo la nascita, che

promuove la rigenerazione del nervo ottico nel topo. In seguito hanno incrociato questi topi con altri portatori di mutazioni genetiche che riducono la cicatrizzazione in nervi lesi. Lo schiacciamento del nervo ottico dopo la nascita prima del 14° giorno d'età in questi neonati era seguito da ricrescita con raggiungimento della destinazione bersaglio nel cervello nel 40-70% dei casi. Nessuna ricrescita era presente nei topi traumatizzati senza modificazioni genetiche^[17].

■ Terapia chirurgica ipotonizzante

Sappiamo che la trabeculectomia, il "gold standard" nella chirurgia filtrante penetrante per incrementare il drenaggio di umor acqueo, se praticata come terapia iniziale non riduce la progressione della malattia in modo significativamente diverso dalla moderna terapia medica nell'arco di 5 anni, provocando peraltro un incremento di cataratta^[18]. Al contrario la chirurgia diviene indispensabile quando i presidi medici falliscono. Come descritto nei capitoli precedenti, oggi molte tecniche sono in uso sia per ridurre le complicanze post-operatorie che per migliorare il risultato della trabeculectomia, come suture strette rilasciabili e adiuvanti antiblastici quali 5-fluorouracile e mitomicina.

Dal momento che la causa più comune di fallimento della trabeculectomia è la fibroproliferazione episcclerale che blocca il deflusso dell'umor acqueo, l'applicazione di antiblastici appare logica e potenzialmente efficace. In effetti le analisi di medicina basata sull'evidenza ci dicono che la mitomicina-C (MMC) intraoperatoria riduce il rischio di fallimento in occhi che non hanno subito chirurgia precedente o ad alto rischio di fallimento. Il tono post-operatorio è più basso se paragonato ad occhi trattati con placebo a 12 mesi dall'intervento. L'unico effetto collaterale incrementato dalla MMC è l'insorgenza di cataratta, mentre così non sembra per quanto concerne infezione della bozza ed endoftalmite. Al contrario le iniezioni postoperatorie di 5-fluorouracile non sembrano così efficaci all'analisi dell'evidenza e soprattutto non tengono conto del punto di vista del paziente di fronte ad una metodica così invasiva e ripetuta. Altre procedure di eliminazione del blocco episcclerale da fibrosi/incapsulamento della bozza, come il "needling" con o senza antiblastici, non appaiono superiori alla farmacoterapia postoperatoria^[19-21].

Le procedure filtranti non penetranti, sclerectomia profonda e viscocanalostomia, anch'esse finalizzate ad eliminare, e con successo, le complicanze preco-

ci e tardive della trabeculectomia, non ne posseggono però il marcato effetto ipotonizzante^[22,23]. In particolare un nostro studio recente randomizzato conferma che la sclerectomia profonda senza inserti né adiuvanti a due anni presenta un maggior trend verso il fallimento rispetto alla trabeculectomia, sia in interventi semplici che combinati con facoemulsificazione^[24]. Questo è spiegabile per il fatto che nella sclerectomia profonda il blocco alla filtrazione può essere dovuto sia a fibrosi/proliferazione interna, a livello di membrana trabecolare residua, che esterna a livello di sportello/bozza filtrante. Nel primo caso viene proposta la goniopuntura YAG laser, che trasforma l'intervento in una "staged trabeculectomy", pur mantenendone le complicanze significativamente al di sotto della trabeculectomia classica^[25,26]. Per ridurre la seconda evenienza, sono stati proposti, con un tasso di successo migliorato e molto vicino a lungo termine a quello della trabeculectomia, sia inserti in collagene o acrilici, sia antiblastici quali MMC^[26-31]. Rimane invariata la difficoltà d'esecuzione intrinseca delle tecniche non penetranti, per le quali è in corso di verifica una soluzione costituita dalla dissezione laser, ad eccimeri o a CO₂^[32].

A questo punto sembrerebbe che la classica trabeculectomia con adiuvanti antiblastici sia la soluzione definitiva: in realtà così non è, se consideriamo che la percentuale di successo della trabeculectomia con MMC scende dall'83,3% al primo anno al 60% al quinto anno post-op^[33]. Pertanto sono in studio altri agenti come alternative più sicure ed efficienti degli antitumorali, quali gli anticorpi umani al fattore di crescita TGF- β_2 (*transforming growth factor*), proteina causa di eccessiva formazione di tessuto cicatriziale^[5,34,35]. In particolare molecole di RNA a piccola interferenza scelte dalla sequenza del genoma umano, specifiche per il recettore di tipo II del TGF- β hanno soppresso sia in vitro che in vivo nel topo l'azione del TGF- β ^[36]. La via da percorrere è irta di ostacoli e delusioni, se si considera ad esempio che negli ultimi mesi la Cambridge Antibody Technology ha annunciato l'interruzione di un trial clinico con il Trabio (*Lederlimumab*, CAT-152), un anticorpo monoclonale umano che neutralizza il TGF- β_2 , per mancanza di differenza con gli occhi trattati con placebo^[37].

Altri tentativi ancora sperimentali riguardano la possibilità di usare immunosoppressori come il micofenolato mofetile, usato nel LES, che potrebbe essere utile come antiproliferativo nella chirurgia filtrante, dal momento che inibisce la proliferazione in vitro di fibroblasti tenoniani^[38].

Ricordiamo inoltre, in fase altrettanto sperimentale,

studi basati su terapia genica in situ: ad esempio sia in vitro su fibroblasti tenoniani che in vivo su conigli sclerotomizzati (modello di chirurgia antiglaucoma) la terapia con adenovirus ricombinante non-replicantesi contenente il gene umano rAd.p21 ha inibito la cicatrizzazione in misura almeno equivalente alla MMC ad alto dosaggio (0,5%)^[39]. Analogamente la iniezione subcongiuntivale di RAD50, uno dei geni di riparazione del DNA ricombinante dei mammiferi, che iniettato con liposomi inibisce la crescita tumorale in modelli animali, inibisce in un modello sperimentale di coniglio sottoposto a chirurgia antiglaucoma la cicatrizzazione in grado analogo alla mitomicina, ma senza il danno alla membrana basale epiteliale che quest'ultima tipicamente provoca.

Naturalmente ulteriori studi dovranno fornire dati sulle eventuali complicanze sistemiche di queste terapie^[40].

Ma oltre o in aggiunta alla chemioterapia topica, anche per la trabeculectomia, analogamente a quanto codificato per la chirurgia non penetrante, è ipotizzabile in un immediato futuro un'azione adiuvante fisica fornita da inserti. In quest'ottica è in corso uno studio biennale multicentrico in doppio cieco, randomizzato, che prevede l'uso di una membrana di politetrafluoroetilene perforato (e-PTFE, Goretex[®]), la cui biocompatibilità e non adesività ai tessuti biologici è ben nota, al di sotto del flap sclerale della trabeculectomia, al fine di modulare l'eccesso di filtrazione iniziale e di ridurre l'adesione cicatriziale tra flap e letto sclerale (*figura 2*). La sicurezza ed efficacia della procedura sono in corso di valutazione sia in alternativa che in associazione con la MMC^[41].

Dal momento che come evidenziato, la trabeculectomia è lungi dall'essere la soluzione definitiva del glaucoma non sensibile a terapia medica, vengono di

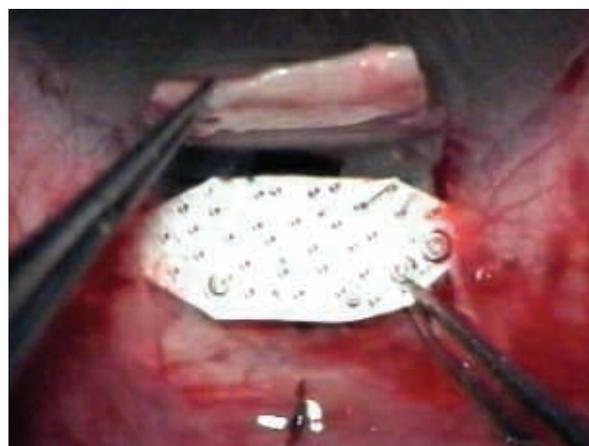


Figura 2. Utilizzo di membrana di PTFE perforato in corso di trabeculectomia (da Cillino et al., trial in corso).

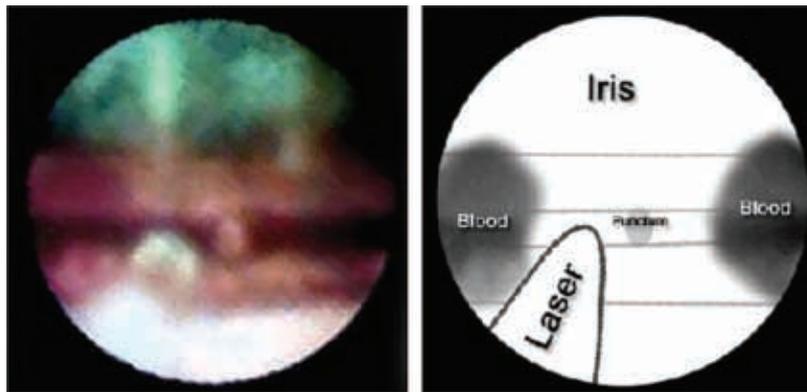


Figura 3. Visione endoscopica dell'angolo camerulare con 3 punture, 2 delle quali con sanguinamento retrogrado (da Philippin et al., 2005).

continuo proposte procedure alternative, per le quali si spera in una positiva conferma nei prossimi anni. I mini-shunt metallici da 2,3 mm posti sotto un flap sclerale, associati a MMC, hanno mostrato un forte effetto ipotonizzante, ma complicanze non inferiori alla trabeculectomia o talvolta più gravi. Tuttavia studi recenti non randomizzati ne descrivono l'efficacia anche a lungo termine^[42]. La trabeculectomia con shunt in silicone tubolare interno nello spazio sovracoroideale ha mostrato risultati interessanti in 23 casi con follow-up di 1 anno^[43]. Un'altra possibilità è costituita dalla goniectomia con endolaser erbio-YAG, che ha provocato una ipotonizzazione equivalente alla trabeculectomia in uno studio pilota su 34 occhi con 3 anni di follow-up, con complicanze decisamente minori^[44] (figura 3).

Ancora, in fase sperimentale su coniglio, è l'uso di un laser UV Q-switched Nd:YAG a 213 nm, che ha mostrato peraltro la possibilità di retinotomia senza danno all'epitelio pigmentato, confermando un'estrema precisione e selettività^[45].

Nei casi in cui le procedure filtranti non sono proponibili, da 30 anni vengono usati i drenaggi, valvolati o meno. Il problema principale che deve in futuro essere risolto, consiste anche qui, oltre che nelle complicanze da ipotonia, nella fibrosi e nell'incapsulamento tardivo della placca collegata al tubo drenante. Un miglioramento della biocompatibilità dei materiali oggi in uso, silicone o polipropilene, del sito di raccolta, con tentativi in corso di drenare nello Schlemm invece che nel sub-tenoniano, del disegno della placca, dell'uso di antifibrotici potrà migliorare le performances di questi apparati^[46].

Considerazioni conclusive

La ricerca sui meccanismi patofisiologici dell'otticopatologia glaucomatosa aprirà senz'altro nuove strade terapeutiche. La possibilità di individuare il danno della cellula ganglionare umana prima del danno perimetrico è sempre più vicina, e noi potremo essere pertanto in grado di velocizzare la valutazione dell'efficacia neuroprotettiva dei farmaci disponibili, di quelli nuovi e delle nuove associazioni in fase di sperimentazione. La migliore comprensione delle basi genetiche delle forme di glaucoma ereditario dovrebbe fornire nuovi mezzi diagnostici e il potenziale per nuove terapie. La responsabilità di una componente autoimmune in alcuni tipi di glaucoma, o l'amplificazione di componenti autoimmuni favorevoli, potrà, come visto, aprire la strada per ulteriori approcci. La sintesi di citochine e fattori di crescita per astrociti può aprire nuovi percorsi.

Un grande sforzo è diretto all'applicazione di nuove tecniche molecolari e cellulari volte a indurre la rigenerazione degli assoni nervosi centrali dei mammiferi. Il sogno è quindi un almeno parziale ripristino della funzione del nervo ottico in seguito ad atrofia da glaucoma.

Probabilmente la ricerca per agenti farmacologici, neuroprotettivi e neuroregenerativi, con la più lontana speranza di terapia genica ad effetto non transitorio, costituisce la possibilità più eccitante per il futuro trattamento del glaucoma. Ma anche in campo chirurgico la ricerca sulla modulazione cicatriziale promette di amplificare in modo significativo il successo delle tecniche, già oggi decisamente raffinate.

Bibliografia

1. FRIEDMAN DS, WILSON MR, LIEBMAN JM, FECHTNER RD, WEINREB RN. *An Evidence-based Assessment of Risk Factors for the Progression of Ocular Hypertension and Glaucoma*. Am J Ophthalmol 2004;138:S19-S31.
2. BATEMAN DN, CLARK R, AZUARA-BLANCO A, ET AL. *The effects of new topical treatments on management of glaucoma in Scotland: an examination of ophthalmological health care*. Brit J Ophthalmol. 2002;86(5):551-554.
3. Website: <http://www.osnsupersite.com/>, MAUL E. *Surgeon: 'Future of glaucoma' lies in clinical evaluation of retinal cell damage*, optic disc changes 3/22/2005.
4. SAXENA R, PRAKASH J, MATHUR P, GUPTA SK. *Pharmacotherapy of glaucoma*. Indian Journal of Pharmacology 2002; 34: 71-85.
5. WEINREB RN, KHAW PT. *Primary open-angle glaucoma*. Lancet 2004; 363: 1711-20.
6. VETRUGNO M, CANTATORE F, GIGANTE G, CARDIA L. *Latanoprost 0.005% in POAG: effects on IOP and ocular blood flow*. Acta Ophthalmol Scand Suppl. 1998;227:40-1.
7. VIDAL-SANZ M, LAFUENTE MP, MAYOR-TORROGLOSA S, AGUILERA ME, MIRALLES DE IMPERIAL J, VILLEGAS-PEREZ MP. *Brimonidine's neuroprotective effects against transient ischaemia-induced retinal ganglion cell death*. Eur J Ophthalmol. 2001 Jul-Sep;11 Suppl 2:S36-40.
8. LINDQVIST N, PEINADO-RAMONN P, VIDAL-SANZ M, HALLBOOK F. *GDNF, Ret, FR alpha1 and 2 in the adult rat retinotectal system after optic nerve transection*. Exp Neurol. 2004 Jun;187:487-99.
9. SCHWARTZ M. *Vaccination for glaucoma: dream or reality?* Brain Research Bulletin 2004;62: 481-484
10. SCHWARTZ M. *Neurodegeneration and neuroprotection in glaucoma: development of a therapeutic neuroprotective vaccine - the Friedenwald lecture*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44: 1407-11.
11. LAMBERT W, CLARK AF, WORDINGER RJ. *Effect of exogenous neurotrophins on Trk receptor phosphorylation, cell proliferation, and neurotrophin secretion by cells isolated from the human lamina cribrosa*. Molecular Vision 2004; 10:289-296.
12. BROOKS BP, RICHARDS JE, LICHTER PR. *Heredity and Glaucoma*. In: Tasman W, Jaeger EA, eds. Duane's Clinical Ophthalmology. vol. 3 , ch. 50:2004.
13. HENDERER JD, SCHMIDT CM, WILSON RP. *Hereditary Aspects of Glaucoma*. In: Tasman W, Jaeger EA, eds. Duane's Clinical Ophthalmology. vol. 3 , ch. 64:2004.
14. Website: <http://www.glaucomafoundation.org/>, Sept. 2002.
15. Website: <http://www.scienceblog.com/community/article/2322.html>, febbraio 2004.
16. Website: <http://www.scienceblog.com/community/article/2320.html>, febbraio 2004.
17. CHO KS, YANG L, LU B, MA HF, HUANG X, PEKNY M, CHEN DF. *Re-establishing the regenerative potential of central nervous system axons in postnatal mice*. J Cell Sci 2005 118: 863-872.
18. LICHTER PR, MUSCH DC, GILLESPIE BW, ET AL, AND THE CIGTS STUDY GROUP. *Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery*. Ophthalmology 2001; 108: 1943-1953.
19. JAMPAL HD, FRIEDMAN DS, LUBOMSKI LH, KEMPEN JH, QUIGLEY H, CONGDON N, LEVKOVITICH-VERBIN H, ROBINSON KA, BASS EB. *Effect of technique on intraocular pressure after combined cataract and glaucoma surgery. An evidence-based review*. Ophthalmology 2002; 109:2215-2224.
20. WILKINS M, INDAR A, WORMALD R. *Intra-operative Mitomycin C for glaucoma surgery* (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 1, 2005.
21. FEYI-WABOSO A, EJERE HO. *Needling for encapsulated trabeculectomy filtering blebs*. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD003658.
22. CHISELITA D. *Non-penetrating deep sclerectomy versus trabeculectomy in primary open-angle glaucoma surgery*. Eye 2001;15:197-201.
23. CARASSA RG, BETTIN P, FIORI M, BRANCATO R. *Viscocalanostomy versus trabeculectomy in white adults affected by open-angle glaucoma*. Ophthalmology 2003; 110:882-887.
24. CILLINO S, DI PACE F, CASUCCIO A, CALVARUSO L, MORREALE D, VADALÀ M, LODATO G. *Deep sclerectomy versus punch trabeculectomy with or without phacoemulsification: a randomized clinical trial*. J Glaucoma 2004; 13:500-506.
25. MERMOUD A, KARLEN ME, SCHNYDER CC, SICKENBERG M, CHIOU AG, HEDIGUER SE, SANCHEZ E. *Nd:YAG goniopuncture after deep sclerectomy with collagen implant*. Ophthalmic Surg Lasers 1999;30:120-125.
26. SHAARAWY T, MANSOURI K, SCHNYDER C, RAVINET E, ACHACHE F, MERMOUD A. *Long-term results of deep sclerectomy with collagen implant*. J Cataract refract Surg 2004; 30:1225-1231.
27. SHAARAWY T, KARLEN M, SCHNYDER C, ACHACHE F, SANCHEZ E, MERMOUD A. *Five-year results of deep sclerectomy with collagen implant*. J Cataract Refract Surg 2001;27:1770-1778.
28. KOZOBOLIS VP, CHRISTODOULAKIS EV, TZANAKIS N, ZACHAROPOULOS I, PALLIKARIS IG. *Primary deep sclerectomy vs primary deep sclerectomy with the use of mitomycin-C in primary open-angle glaucoma*. J Glaucoma 2002;11:287-293.
29. NEUDORFER M, SADETZKI S, ANISIMOVA S, GEYER O. *Non penetrating deep sclerectomy with the use of adjunctive mitomycin C*. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2004;35:6-12.
30. O'BRAIT DP, SHIEW M, EDMUNDS B. *A randomized, prospective study comparing trabeculectomy with viscocalanostomy with adjunctive antimetabolite usage for the management of open angle glaucoma uncontrolled by medical therapy*. Br J Ophthalmol 2004;88:1012-1017.
31. CILLINO S, DI PACE F, CASUCCIO A, LODATO G. *Deep sclerectomy versus punch trabeculectomy: effect of low dosage mitomycin-C*. Ophthalmologica 2005, in press.
32. LAZZARO DR. *What's New in Ophthalmic Surgery*. J Am Coll Surg 2005; 200:96-102.
33. BECKERS HJ, KINDERS KC, WEBERS CA. *Five-year results of trabeculectomy with mitomycin C*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2003;241:106-110.

34. SIRIWARDENA D, KHAW PT, KING AJ, DONALDSON ML, OVERTON BM, MIGDAL C, CORDEIRO MF. *Human antitransforming growth factor beta(2) monoclonal antibody - a new modulator of wound healing in trabeculectomy: a randomized placebo controlled clinical study.* Ophthalmology. 2002;109:427-31.
35. KHAW PT, WELLS AP, LIM KS. *Surgery for glaucoma.* Br J Ophthalmol. 2003; 87:517.
36. NAKAMURA H, SIDDIQUI SS, SHEN X, MALIK AB, PULIDO JS, KUMAR NM, YUE BYJT. *RNA interference targeting transforming growth factor- β type II receptor suppresses ocular inflammation and fibrosis.* Molecular Vision 2004; 10:703-711.
37. <http://www.medcompare.com/news>. *Cambridge Antibody Technology Announces Preliminary Results Of Second Pivotal Trabio® Clinical Trial*, 3/22/2005.
38. HEINZ C, HEISE K, HUDDE T, STEUHL KP. *Mycophenolate mofetil inhibits human Tenon fibroblast proliferation by guanosine depletion.* Br J Ophthalmol. 2003; 87: 1397-8.
39. PERKINS TW, FAHA B, NI M, KILAND JA, POULSEN GL, ANTELMAN D, ATENCIO I, SHINODA J, SINHA D, BRUMBACK L, MANEVAL D, KAUFMAN PL, NICKELLS RW. *Adenovirus-mediated gene therapy using human p21WAF-1/Cip-1 to prevent wound healing in a rabbit model of glaucoma filtration surgery.* Arch Ophthalmol. 2002; 120:941-949.
40. YOON KC, YANG KJ, SEO JS, LEE SE, HEO T, CHUN BJ, JUNG S, KIM KK, AHN KY. *Effect of human RAD50 gene therapy on glaucoma filtering surgery in rabbit eye.* Curr Eye Res. 2004;28:181-187.
41. CILLINO S, ZEPPA L, DI PACE F, MAJORANA MA, CASUCCIO A, LODATO G. *e-PTFE membrane (Gore-Tex) implant as a new adjuvant in penetrating glaucoma surgery: a multicenter randomized clinical trial. I: Study design and early reports.* Inviato per la pubblicazione su European Journal of Ophthalmology, 2005.
42. TRAVERSO CE, DE FEO F, MESSAS-KAPLAN A, DENIS P, LEVARTOVSKY S, SELLEM E, BADALA F, ZAGORSKI Z, BRON A, BELKIN M. *Long term effect on IOP of a stainless steel glaucoma drainage implant (Ex-PRESS) in combined surgery with phacoemulsification.* Br J Ophthalmol. 2005 Apr;89(4):425-9.
43. YABLONSKI M. *Trabeculectomy With Internal Tube Shunt: A Novel Glaucoma Surgery.* Journal of Glaucoma 2005; 14:91-97.
44. PHILIPPIN H, WILMSMEYER, FELTGEN N, NESS T, FUNK J. *Combined cataract and glaucoma surgery: endoscope-controlled erbium:YAG-laser goniotomy versus trabeculectomy.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005; Feb 2.
45. YASUKAWA T, YAFAI Y, WANG Y, DIETZ H, MOLOTKOV D, KONGRATYUK N, HILLRICH G, WIEDEMANN P, SCHASTAK SI. *Preliminary results of development of a single-mode Q-switched Nd: YAG ring laser at 213 nm and its application for the microsurgical dissection of retinal tissue ex vivo.* Lasers Med Sci. 2005; Feb 16.
46. HONG CH, AROSEMENA A, ZURAKOWSKI D, AYYALA RS. *Glaucoma Drainage Devices: A Systematic Literature Review and Current Controversies.* Surv Ophthalmol 2005; 50:48-60.