



ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΥΑΛΟΕΙΔΟΛΥΣΗ

Εισηγητής
Α. Καπετάνιος

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΥΑΛΟΕΙΔΟΛΥΣΗ

ΚΑΠΕΤΑΝΙΟΣ Α.*, ΤΖΑΚΟΣ Μ.**, ΜΠΟΥΖΑ Ε.*

* Α' Οφθαλμολογική Κλινική. Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν»

** Α' Οφθαλμ. Τμήμα. Οφθαλμιατρείο Αθηνών

Μόνο τις τελευταίες 2-3 δεκαετίες αρχίσαμε να εκτιμούμε τη σημασία του υαλοειδούς στην παθογένεια διαφόρων αμφιβληστροειδοπαθειών^(1,2) και να το υποβάλουμε σε όλο και πιο εξελιγμένες χειρουργικές θεραπείες. Η υαλοειδεκτομή όμως έφτασε στα όριά της και γι' αυτό δημιουργήθηκε ανάγκη να την υποβοηθήσουμε με κάθε νέο μέσο που θα μπορούσε να βρεθεί. Ένα τέτοιο είναι οι φαρμακολογικοί παράγοντες. Έτσι η πειραματική χρήση φαρμακολογικών παραγόντων για πρόληψη ή θεραπεία επιπλοκών σχετιζομένων με τη στενή γειτονία υαλοειδούς – αμφιβληστροειδούς άρχισε να γίνεται όλο και πιο συχνή. Στο μέλλον φαίνεται ότι η χρήση των παραγόντων αυτών θα αυξηθεί δραματικά, παράλληλα με την αύξηση της γνώσης μας όσον αφορά τη βιοχημική σύνθεση και οργάνωση του υαλοειδούς, τις αλλαγές της δομής του τελευταίου με την ηλικία και του τρόπου με τον οποίο δημιουργούνται οι υαλοειδαμφιβληστροειδικές ανωμαλίες, με την ομαλή γήρανση του υαλοειδούς ή την υαλοειδαμφιβληστροειδική νόσο, και βέβαια με την ικανότητά μας να προσαρμόσουμε αυτούς τους φαρμακολογικούς παράγοντες στα νέα δεδομένα ή να βρούμε νέους^(1,2).

ΛΕΠΤΗ ΥΦΗ ΥΑΛΟΕΙΔΟΥΣ

Το ανθρώπινο υαλοειδές, παρά τη διαφάνειά του, και με περιεκτικότητα 98% σε νερό, έχει παρατηρηθεί ότι περιέχει παράλληλα ινίδια που το διατρέχουν προσθιοπισθίως⁽³⁾. Αυτά είναι ίνες κολλαγόνου που επιτρέπουν στο υαλοειδές να αποκτήσει μέρος της σύστασής του⁽⁴⁾. Μέσα σ' αυτό το πλέγμα κολλαγόνου, μακρομόρια υαλουρονικού οξέως δίνουν στο υαλοειδές την ελαστικότητα του⁽⁵⁾, ενώ άλλα μακρομόρια συμμετέχουν με άγνωστο τρόπο (πρωτεογλυκάνες, όπως θειική χονδροϊτίνη, θειική χεπαράνη, και μία πρόσφατα ανιχνευθείσα πρωτεΐνη, η οπτικήνη)^(6,7). Τα στοιχεία αυτά επιτρέπουν στο υαλοειδές, ενώ παραμένει διαφανές, να είναι, σε νεαρή ηλικία τουλάχιστον, σε τρισδιάστατη κατάσταση γέλης, με την οπτικήνη να παίζει ίσως σταθεροποιητικό ρόλο ανάμεσα στα ινίδια κολλαγόνου⁽⁷⁾.

ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ ΤΟΥ ΥΑΛΟΕΙΔΟΥΣ

Λόγω του ότι τα δύο συστατικά του υαλοειδούς που σχετίζονται με το θέμα της εισήγησης είναι το κολλαγόνο και το υαλουρονικό οξύ, θα ασχοληθούμε μόνο με αυτά τα δύο στην παράγραφο αυτή.

α) υαλουρονικό οξύ: πρόκειται για μακρύ, χωρίς διακλαδώσεις πολυμερές επαναλαμβανομένων μορίων δισακχαρίδου [γλυκουρονικό οξύ β (1,3) - N - ακετυλογλυκοζαμίδη] που συνδέονται μεταξύ τους με δεσμούς 1-4⁽⁸⁾. Πρόκειται για γραμμική αριστερόστροφη έλικα μοριακού βάρους 3 έως 4,5 X 10⁶ (9-10).

β) κολλαγόνο: το υαλοειδές περιέχει κολλαγόνο τύπου II,

ένα υβρίδιο τύπου V/XI και τύπο IX σε μοριακή σχέση 7,5:10:15⁽⁷⁾. Οι τύποι του κολλαγόνου στο υαλοειδές οργανώνονται σε ινίδια με τον τύπο V/XI στο κέντρο, τον τύπο II να περιβάλλει το κέντρο, και τον τύπο IX στην επιφάνεια. Η διάμετρος του ινιδίου είναι από 7 έως 28nm, αλλά το μήκος τους άγνωστο⁽¹¹⁾.

ΕΚΦΥΛΙΣΗ ΤΟΥ ΥΑΛΟΕΙΔΟΥΣ ΛΟΓΩ ΓΗΡΑΝΣΗΣ

Κατά τη νεότητα υπάρχει στιβαρή σύνδεση του υαλοειδικού φλοιού με των έσω αφοριστική στοιβάδα (ΕΑΣ) του αμφιβληστροειδή στο επίπεδο της βάσης του υαλοειδούς, γύρω από τον οπτικό δίσκο, την ωχρά, καθώς και κατά μήκος των μεγάλων αγγείων, και φαίνεται ότι οι δύο ιστοί συγκρατούνται μεταξύ τους με τη βοήθεια μιας εξωκυτταρίου κόλλας⁽¹²⁾. Η ΕΑΣ περιέχει κολλαγόνο IV και αποτελεί τη βασική μεμβράνη των κυττάρων του Müller του αμφιβληστροειδή⁽¹²⁾. Έχει παρατηρηθεί ότι με την ηλικία το επίπεδο του γλυκουρονικού οξέως β (1,3) - N - ακετυλογλυκοζαμίδης στο επίπεδο της σύνδεσης υαλοειδούς – ΕΑΣ μειώνεται μέχρι τελικής εξαφάνισης⁽¹³⁾. Ίσως αυτό να παίζει ρόλο στην αποδυνάμωση της σύνδεσης των ιστών στο επίπεδο αυτό. Με την πάροδο της ηλικίας όμως, συμβαίνει και μια προοδευτική υγροποίηση του υαλοειδούς με δημιουργία κοιλοτήτων υγρού εν μέσω φυσιολογικού υαλοειδούς (lacunae), έτσι ώστε στην ηλικία των 80 - 90 ετών περισσότερο του 50% του υαλοειδούς να έχει υγροποιηθεί⁽¹²⁾.

ΟΠΙΣΘΙΑ ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΥΑΛΟΕΙΔΟΥΣ (ΟΑΥ)

Η ΟΑΥ είναι το αποτέλεσμα της αποδυνάμωσης των συνδέσεων του οπισθίου υαλοειδικού φλοιού με την ΕΑΣ του αμφιβληστροειδή, με παράλληλη υγροποίηση του υαλοειδούς. Η αποδυνάμωση των συνδέσεων αυτών επιτρέπει στο υγροποιημένο υαλοειδές να εισέλθει στον οπισθο-υαλοειδικό χώρο μέσω της προθηλαϊκής οπής και ίσως μέσω του προωχρικού υαλοειδικού φλοιού⁽¹²⁾. Η μετακίνηση μάζας απ' το κεντρικό υαλοειδές στον προαμφιβληστροειδικό χώρο προκαλεί την κατάρρευση του υαλοειδούς⁽¹²⁾. Για μια ΟΑΥ χωρίς επιπλοκές πρέπει να συμβούν παράλληλα και στον αυτό βαθμό χάλαση των υαλοειδαμφιβληστροειδικών συνδέσεων μαζί με υαλοειδική υγροποίηση⁽¹²⁾. Είναι πρωταρχικής σημασίας η χάλαση των υαλοειδαμφιβληστροειδικών συνδέσεων να είναι επαρκής όταν συμβεί υαλοειδική υγροποίηση για να έχουμε φυσιολογική ΟΑΥ. Αν οι συνδέσεις είναι ισχυρές όταν συμβεί υγροποίηση του υαλοειδούς, το αποτέλεσμα είναι παθολογική ΟΑΥ⁽¹²⁾.

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΟΑΥ

Αν τη στιγμή της υαλοειδικής υγροποίησης οι συνδέσεις υαλοειδικού φλοιού – ΕΑΣ του αμφιβληστροειδή είναι ακόμα ισχυρές, εξασκούνται ισχυρές έλξεις στο επίπεδο της υαλοαμφιβλη-

στροειδικής σύνδεσης⁽¹⁴⁾. Οι παθολογικές αυτές ελκτικές δυνάμεις μπορεί να προκαλέσουν αιμορραγία, αμφιβληστροειδικές ρωγμές, υαλοειδωχρικό σύνδρομο, διάχυτο διαβητικό οίδημα και επιδείνωση μιας παραγωγικής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, ως το σημείο πρόκλησης ελκτικής αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς⁽¹⁴⁾. Συχνότατα πλέον αναγνωρίζουμε την οπίσθια υαλοειδόσχιση⁽¹⁵⁾, όπου ενώ το υαλοειδές μετακινείται προς τα εμπρός, η έξω μοίρα του υαλοειδικού φλοιού παραμένει κολλημένη επί της ΕΑΣ με αποτέλεσμα χωρικό rucker, χωρικές οπές ή επιπεπλεγμένη παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια⁽¹⁴⁾. Η χειρουργική αφαίρεση του υπολείμματος του υαλοειδικού φλοιού απ' το επίπεδο μιας ιδιοπαθούς⁽¹⁶⁾ ή μιας τραυματικής αιτιολογίας οπής της ωχράς⁽¹⁷⁾ αυξάνει την πιθανότητα σύγκλισης της οπής αυτής (16-17), πράγμα που έμμεσα αποδεικνύει τη συμβολή της παθολογικής ΟΑΥ στη δημιουργία αυτής της παθολογίας⁽¹⁸⁾.

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΥΑΛΟΕΙΔΟΛΥΣΗ (ΦΥ)

Οι χειρουργοί του οπίσθιου ημιμορίου γίνονται καθημερινά μάρτυρες της δυσκολίας του χειρουργικού αποχωρισμού του υαλοειδούς απ' τον αμφιβληστροειδή. Ο διαχωρισμός αυτός όμως είναι απαραίτητος για την επίτευξη καλού μετεγχειρητικού αποτελέσματος σε πλήθος παθήσεων, δεν στέφεται όμως πάντα από επιτυχία. Εδώ έρχεται σε βοήθεια η ΦΥ, που με τη χρήση φαρμακευτικών παραγόντων έχει σαν σκοπό να προκαλέσει ομαλή ΟΑΥ προεγχειρητικά, διευκολύνοντας έτσι την υαλοειδεκτομή. Μια πιο τολμηρή σκέψη είναι ότι η ΦΥ εφαρμοζόμενη νωρίς θα μπορέσει να προλάβει τη νόσο και να καταργήσει την ανάγκη της υαλοειδεκτομής⁽¹²⁾.

Στην εργασία αυτή δεν θα ασχοληθούμε με τις μηχανικές προσπάθειες επίτευξης ΟΑΥ⁽¹⁹⁻²⁰⁾.

Η χρήση του όρου ΦΥ έγινε για πρώτη φορά το 1998⁽²¹⁾, η χρήση υαλουρονιδάσης όμως για τη διαίγαση αιμορραγιών στο υαλοειδές έγινε για πρώτη φορά το 1949⁽²²⁾, ενώ η πρώτη χρήση κολλαγενάσης το 1973⁽²³⁾.

Οι παράγοντες στους οποίους θα αναφερθούμε δρουν όλοι ενζυματικά στις υαλοειδικές πρωτεΐνες, αλλά διακρίνονται μεταξύ τους α) σε ειδικούς, που έχουν απ' ευθείας δράση σε μια μόνο πρωτεΐνη και β) σε μη ειδικούς, που έκαστος εξ αυτών μπορεί να υδρολύσει μεγαλύτερο αριθμό υαλοειδικών πρωτεϊνών. Οι ειδικοί υαλοειδολυτικοί παράγοντες είναι: 1. η υαλουρονιδάση, 2. η κολλαγενάση, και 3. η χονδροϊτίνη, ενώ οι μη ειδικοί είναι: 1. η πλασμίνη με τη μικροπλασμίνη, 2. η δισπάση, και 3. η ναπτοκινάση.

Οι ειδικοί υαλοειδολυτικοί παράγοντες είναι λιγότερο δραστικοί στη δημιουργία ΟΑΥ σε σύγκριση με τους μη ειδικούς, αλλά προκαλούν, όπως θα δούμε πιο κάτω, λιγότερες επιπλοκές σε σχέση με τους τελευταίους, οι οποίοι είναι δραστικότεροι, προκαλώντας όμως καταρράκτη, ραγοειδίτιδα, αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς και ηλεκτροφυσιολογικές ανωμαλίες.

ΕΙΔΙΚΟΙ ΥΑΛΟΕΙΔΟΛΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

1. **Υαλουρονιδάση:** Είναι φυσικό ένζυμο που υδρολύει το υαλουρονικό οξύ και διατίθεται σαν κεκαθαρισμένο προϊόν προερχόμενο από τα ωά⁽¹²⁾. Η υαλουρονιδάση δεν προκαλεί ΟΑΥ⁽²⁴⁾, αλλά υγροποιεί το υαλοειδές⁽²⁵⁾, ενώ μειώνει το μέγεθος του μορίου του υαλουρονικού στο υαλοειδές μόνο κατά 20%⁽¹²⁾, ένα σκορ πολύ μέτριο, πράγμα ίσως που εξηγεί γιατί απέτυχε στη φάση III του FDA⁽⁶⁾. Η μείωση του μήκους του μορίου του υαλουρονικού από ένα ένζυμο θεωρείται δείκτης της δραστικότητας του ενζύμου αυτού⁽¹²⁾.

2. **Κολλαγενάση:** Πρόκειται για ομάδα ενζύμων που υδρολύουν τα 18 είδη κολλαγόνου, έτσι λοιπόν υπάρχουν οι αντίστοιχοι υποτύποι (κολλαγενάσες)⁽¹²⁾. Όταν χρησιμοποιήθηκε κολλαγενάση τύπου II-S για τη μέτρηση μείωσης του μεγέθους του μορίου του υαλουρο-

κού σε βόεια μάτια, η δράση της ήταν μηδενική σε σχέση με το 20% της υαλουρονιδάσης⁽¹²⁾, ίσως γιατί το κολλαγόνο II καλύπτεται στο ινίδιο του κολλαγόνου του υαλοειδούς από το κολλαγόνο IX^(7,12), ή ίσως γιατί τα άλλα είδη κολλαγόνου που ενυπάρχουν στο ινίδιο δεν ήταν δυνατόν να υδρολυθούν μόνο απ' την κολλαγενάση II-S⁽¹²⁾.

3. **Χονδροϊτίνη:** Ένζυμο που στρέφεται ειδικά κατά της θειικής χονδροϊτίνης. Φαίνεται ότι διευκολύνει την αποφλοίωση των επαμφιβληστροειδικών μεμβρανών και ότι επάγει την ΟΑΥ⁽²⁶⁾. Δεν έφτασε όμως καν στη φάση II του FDA⁽⁶⁾. Επειδή η δράση της είναι διπλή, δηλαδή υγροποιεί το υαλοειδές προκαλώντας παράλληλα και ΟΑΥ, είναι ένα φάρμακο πολλά υποσχόμενο για το μέλλον⁽²⁷⁾.

ΜΗ ΕΙΔΙΚΟΙ ΥΑΛΟΕΙΔΟΛΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

1. Ομάδα Πλασμίνης:

α. **Πλασμίνη:** Είναι μια μη ειδική πρωτεάση με πρωτεολυτική δράση τόσο κατά της ινικής, όσο και κατά της λαμινίνης και φμπρονεκτίνης⁽²⁸⁾, που μαζί με το κολλαγόνο IV απαιτούνται τα κύρια συστατικά της ΕΑΣ του αμφιβληστροειδούς⁽⁴⁾, προκαλώντας έτσι ΟΑΥ^(28,30). Πρωτοχρησιμοποιήθηκε πειραματικά το 1993⁽³¹⁾ και έκτοτε πολλές είναι οι δημοσιεύσεις που την αφορούν, παρά το ότι ποτέ δεν ελέγχθηκε σε κλινική μελέτη. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί από έτοιμη σκόνη του εμπορίου⁽³²⁾, ή μετά από αιμοληψία του ασθενούς, φυγοκέντρηση και επώαση του πλάσματος σε στρεπτοκινάση για την ενεργοποίηση της αλύσου πλασμινόγνου _ πλασμίνης και άμεση χρήση μέρους του διαλύματος για ενδοφθάλμια ένεση⁽²⁸⁾. Η τελευταία είναι η APE (autologous plasmin enzyme)^(28,33). Τέλος μπορεί να παραχθεί χρωματογραφικά από το αίμα του ασθενή σε μονάδα αίματος με αυξημένο όμως κόστος, ενώ σαν διαδικασία είναι χρονοβόρα⁽²⁸⁾.

Σε πτωματικά ανθρώπινα μάτια η πλασμίνη αφήνει την ΕΑΣ του αμφιβληστροειδούς ελεύθερη από κάθε υαλοειδικό στοιχείο, ενώ δεν παρατηρούνται παθολογοανατομικές βλάβες⁽³⁴⁾. Στο πειραματόζωο για δόσεις πλασμίνης επαρκείς για την πρόκληση ΟΑΥ παρατηρήθηκε αναστρέψιμη πρόσθια και οπίσθια ραγοειδίτιδα και ελαφρές διαταραχές των κυμάτων α και β του ΗΑΓ⁽³⁵⁾. Ο συνδυασμός πλασμίνης με υαλουρονιδάση σε πειραματόζωα επέτρεψε τη μείωση της δόσης της πλασμίνης επιτυγχάνοντας ΟΑΥ⁽³²⁾, σε μια προσπάθεια μείωσης των επιπλοκών.

Σε 20 μάτια ασθενών⁽²⁸⁾ όπου χρησιμοποιήθηκε APE το ποσοστό επίτευξης ΟΑΥ ήταν 85% με ελάχιστη δόση πλασμίνης 0,26 IU. Ο χρόνος παρασκευής της APE ήταν 45', το κόστος μικρό, ενώ η πηκτικότητα του αίματος των ασθενών δεν επηρεάστηκε απ' την ενδοφθάλμια ένεση APE. Δεν μελετήθηκε όμως η μετεγχειρητική φλεγμονή και το ΗΑΓ. Είναι όμως πιθανό το ποσοστό φλεγμονής με τη χρήση της APE να είναι μικρό, αφού η πλασμίνη αυτή είναι αυτόλογος⁽³⁵⁾.

β. **Μικροπλασμίνη:** Πρόκειται για ευθέως δρώντα θρομβολυτικό παράγοντα που περιέχει τον τομέα πρωτεάσης της πλασμίνης, ενώ λείπουν άλλα τμήματα του μορίου της τελευταίας. Αυτό καθιστά το μόριο της μικροπλασμίνης πολύ πιο μικρό απ' αυτό της πλασμίνης⁽³⁶⁾. Παράγεται με ανασυνδυασμό από μύκητες⁽¹²⁾. Το πλεονέκτημά της έναντι της APE είναι ότι η δοσολόγησή της είναι ακριβέστατη⁽¹²⁾, ενώ έναντι της πλασμίνης, ότι λόγω μικρότερου μορίου είναι ανοσολογικά πιο ανενεργής⁽³⁵⁾.

Η μικροπλασμίνη μειώνει δραστικά το μέγεθος του μορίου του υαλουρονικού σε χοιρινά μάτια (85% σε 30')⁽¹²⁾. Πειραματικά έχει φανεί ότι η δράση της είναι δοσοεξαρτώμενη⁽¹²⁾, προκαλεί με επιτυχία ΟΑΥ σε χοίρια⁽³⁷⁾ και μεταθανά-

τίως σε ανθρώπινα μάτια⁽³⁸⁾, ενώ φαίνεται αρκετά ασφαλής προκαλώντας OAY σε κουνέλια, εμφανίζοντας μέτρια αναστρέψιμη ραγοειδίτιδα και αναστρέψιμη βλάβη στο HAΓ⁽³⁹⁾. Δεν έχει γίνει ακόμα δοκιμή σε υαλοειδές ζώντος ανθρώπου, αλλά το φάρμακο περνά τη φάση II του FDA όσον αφορά τη δράση του στα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, και γίνεται καλά ανεκτό ενδοφλεβίως από τους εθελοντές ασθενείς⁽³⁹⁾.

γ. Η ενεργοποίηση του πλασμινογόνου με ενδοφθάλμια έγχυση t-PA μετά από κρουπηξία, φαίνεται ότι προκαλεί OAY στα κουνέλια⁽⁴⁰⁾.

δ. Πλασμινογόνο και Ουροκινάση σε συνδυασμό χρησιμοποιήθηκαν σε άλλη εργασία⁽⁴¹⁾.

2. Δισπάση: Πρόκειται για μια ουδέτερη μεταλλοπρωτεάση προερχόμενη απ' τον *Bacillus Polymyxa*, που υδρολύει μεταξύ πολλών άλλων πρωτεϊνών το κολλαγόνο IV, την φιμπρονεκτίνη και τη λαμινίνη⁽³⁵⁾, πρωτεΐνες που υπάρχουν μεταξύ ΕΑΣ του αμφιβληστροειδή και του οπίσθιου υαλοειδικού φλοιού⁽²⁷⁾.

Αρχικά τα ευρήματα ήταν ενθαρρυντικά^(42,43), εφόσον αναφέρθηκε επίτευξη OAY χωρίς επιπλοκές σε πειραματόζωα, με υδρόλυση των ινιδίων κολλαγόνου της lamina rara externa της ΕΑΣ του αμφιβληστροειδή, αλλά χωρίς επίδραση στη lamina densa της ίδιας στοιβάδας ή την κυτταρική μεμβράνη των ποδίων των κυττάρων του Müller⁽⁴²⁾. Όμοια δεν βρέθηκε επίδραση του φαρμάκου στην ηλεκτροφυσιολογική απόκριση του αμφιβληστροειδή των πειραματοζώων⁽⁴³⁾. Μετέπειτα μελέτες όμως^(44,35) έδειξαν αντίθετα αποτελέσματα με την εμφάνιση προαμφιβληστροειδικών αιμορραγιών^(44,35), καταράκτη λόγω προσβολής του κολλαγόνου IV του οπίσθιου περιφαικού⁽³⁵⁾, και σοβαρή έκπτωση του HAΓ ακόμα και μετά τη χορήγηση της ελάχιστης δραστικής δόσης του φαρμάκου⁽³⁵⁾. Η προσβολή του αμφιβληστροειδή ίσως να οφείλεται στις ενδοτοξίνες που εμπεριέχονται στο σκεύασμα, εφόσον αυτό είναι μικροβιακής προέλευσης⁽³⁵⁾.

3. Ναττοκινάση: Στην Ιαπωνία ένα δημοφιλές φυτικό τυρί από σόγια, που ονομάζεται

Natto, βρέθηκε ότι περιέχει ένα ινοδολυτικό ένζυμο (Ναττοκινάση)⁽⁴⁵⁾. Επειδή μπορεί να παραχθεί από τον *Bacillus Suptilis*, ονομάζεται και Suptilisin Nat. Πρόκειται για πρωτεάση που αποτελείται από 275 αμινοξέα και έχει δράση κολλαγενάσης, ενώ παράλληλα δραστηριοποιεί τους δραστηριοποιητές της πλασμίνης και προσστατεύει ένα δραστηριοποιητή του πλασμινογόνου⁽⁴⁶⁾. Με τη διπλή αυτή δράση, το ένζυμο πετυχαίνει υγροποίηση του υαλοειδούς, σαν κολλαγενάση, ενώ παράλληλα, έμμεσα δια της πλασμίνης, πετυχαίνει OAY, πράγμα που αποδείχθηκε πειραματικά⁽⁴⁶⁾, χωρίς προσβολή του HAΓ των πειραματοζώων, και με προαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες να παρατηρούνται μόνο σε δόσεις ενζύμου δεκαπλάσιες της απαραίτητης για τη δημιουργία OAY⁽⁴⁶⁾. Επιπλέον η απόκτηση του φαρμάκου είναι ιδιαίτερα οικονομική και η ασήψια ικανοποιητική⁽⁴⁶⁾.

ΣΥΝΟΨΙΖΟΝΤΑΣ: Φαίνεται ότι μόνο δύο παράγοντες μπορούν να υγροποιήσουν και ταυτόχρονα να αποκολλήσουν το υαλοειδές απ' την ΕΑΣ του αμφιβληστροειδή: η χονδροϊτινάση και η ναττοκινάση. Η πρώτη απέτυχε να μπει στη φάση II του FDA, αλλά η φαρμακολογική της εξέλιξη στο μέλλον την καθιστά ελπιδοφόρα. Η ναττοκινάση είναι ακόμα καινούριο φάρμακο και θα χρειαστούν και άλλες μελέτες για να βεβαιωθούμε για τη δραστηριότητα και την ασφαλεία της. Ο σύγχρονος τρόπος σκέψης επί του θέματος είναι ότι μάλλον η ταυτόχρονη χρήση ενός συνδυασμού υαλοειδολυτικών παραγόντων (κοκτέιλ) θα δώσει τη λύση. Ο συνδυασμός θα

υπαγορεύεται από την ηλικία του ασθενή, τον τύπο και τη σοβαρότητα της νόσου. Η θεραπεία θα στοχεύει στην επιτυχή αλλά ασφαλή υγροποίηση του υαλοειδούς με ταυτόχρονη πρόκληση OAY απ' τον αμφιβληστροειδή. Για τη χρήση αυτή ευνοούνται οι ειδικό υαλοειδολυτικοί παράγοντες, ιδίως αν καταστούν πιο δραστικοί λόγω της ασφάλειας που παρέχουν, παρά οι μη ειδικοί που προσβάλουν πολλές πρωτεΐνες. Ίσως λοιπόν φτάσει μια μέρα όπου με μία ενδοφθάλμια ένεση το υαλοειδές θα γίνεται ένα υγρό διάλυμα χωρίς σημασία, ο αμφιβληστροειδής θα εκτίθεται ελεύθερος στα χέρια μας για κάθε θεραπεία και η υαλοειδεκτομή θα γίνει μια ιστορία του παρελθόντος.

Όσον αφορά την πρόληψη της υαλοειδαμφιβληστροειδικής νόσου, οι προοπτικές είναι τεράστιες. Θα μπορούμε π.χ. να εμποδίσουμε την εμφάνιση αμφιβληστροειδικών νεοαγγείων στο διαβήτη τύπου I με μία πρώιμη υαλοειδόλυση ρουτίνας, δηλαδή κάτι σαν μαζικό εμβολιασμό του πάσχοντος πληθυσμού, ή με τον ίδιο τρόπο τη ρηγματογενή αποκόλληση αμφιβληστροειδή στους υψηλούς μύopes. Το μέλλον ανοίγεται ελπιδοφόρο εμπρός μας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Sebag J. *The vitreous. Structure, function and pathobiology.* Springer – Verlag N.Y. 1989.
- 2) Sebag J. *Vitreous: From biochemistry to clinical relevance.* In Tasman W ed, *Duane's Foundation of Clinical Ophthalmology.* Lippincot Williams and Wilkins, Phil. 1998, vol 1, chap 16.
- 3) Sebag J., Balazs EA. *Human vitreous fibers and vitreoretinal disease.* *Trans. Oph-thalmol. Soc. UK* 1985;104:123-128.
- 4) Sebag J., Balazs EA. *Morphology and ultrastructure of human vitreous fibers.* *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1989;30:1867-1871.
- 5) Sebag J. *Macromolecular structure of vitreous.* In: Chirila TV, ed. *Polymer Science and the Eye. Prog. Polym. Sci.* 1998;23:415-446.
- 6) Sebag J. *Προσωπική ανακοίνωση. Παγκόσμιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο. Βραζιλία 2006.*
- 7) Bishop PN. *Structural macromolecular and supramolecular organization of the vitreous gel.* *Prog. Retin. Eye Res.* 2000;19:323-344.
- 8) Balazs EA. *Molecular morphology of the vitreous.* In Smelser GK ed. *The structure of the eye.* NY and London Academic Press, 1961:293-310.
- 9) Sheehan JK, Atkins EDT et al. *X-Ray diffraction studies on the connective tissue polysaccharides. Two dimensional packing scheme for threefold hyaluronic chains.* *J. Mol. Biol.* 1975;91:153-163.
- 10) Balazs EA. *Functional anatomy of the vitreous.* In Duane TD, Jaeger EA eds. *Bio-medical Foundations of Ophthalmology.* Phil. Harper-Row 1984:14.
- 11) Seery CM, Davison PF. *Collagens of the bovine vitreous.* *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1991;32:1540-1550.
- 12) Sebag J. *Molecular biology of pharmacologic vitreolysis.* *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 2005;103:473-494.
- 13) Russel SR, Shepherd JD et al. *Distribution of glycoconjugates in the human internal limiting membrane.* *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1997;32:1986-1995.
- 14) Sebag J. *Anomalous PVD: a unifying concept in vitreo-retinal disease.* *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2004;242:690-698.
- 15) Chu T, Loper PF et al. *Posterior vitreoschisis – an echographic finding in proliferative diabetic retinopathy.* *Ophthalmology* 1996;103:315-322.
- 16) Kelly NE, Wendel RT. *Vitreous surgery for idiopathic macular*

- holes. Results of a pilot study. *Arch. Ophthalmol.* 1991;109:654-659.
- 17) Chow DR, Williams GA et al. Successful closure of traumatic macular holes. *Retina* 1999;19:405-409.
 - 18) Bhisitkul RD. Anticipation for enzymatic vitreolysis. *Br. J. Ophthalmol.* 2001;85:1-3.
 - 19) Little HL, Jack RL. Q-Switched Nd: Yag Laser surgery of the vitreous. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1986;24:240-241.
 - 20) Lincoff H, Horowitz J et al. Total displacement of vitreous by an expanding gas in rabbit model. *Fortschr. Ophthalmol.* 1984;81:95-98.
 - 21) Sebag J. Pharmacologic vitreolysis. *Retina* 1998;18:1-3.
 - 22) Pirie A. Effect of hyaluronidase injection on vitreous humor of rabbit. *Br. J. Ophthalmol.* 1949;33:678-684.
 - 23) O'Neil R, Shea M. The effects of bacterial collagenase in rabbit vitreous. *Can. J. Ophthalmol.* 1973;8:366-370.
 - 24) Hikich T, Masanori K et al. Intravitreal injection of hyaluronidase cannot induce PVD in the rabbit. *Retina* 2000;20:195-198.
 - 25) Harooni M, Mc Millan T et al. Efficacy and safety of enzymatic PVD by intravitreal injection of hyaluronidase. *Retina* 1998;18:16-22.
 - 26) Hageman G, Russel S. Chondroitinase mediated disinsertion of the primary vitreous body. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1994;35:1260-1266.
 - 27) Sebag J. Is pharmacologic vitreolysis brewing? *Retina* 2002;22:1-3.
 - 28) Rizzo S, Pellegrini G et al. Autologous plasmin for pharmacologic vitreolysis prepared 1 hour before surgery. *Retina* 2006;26:792-796.
 - 29) Liotta LA, Goldfard RH et al. Effect of plasminogen activator, plasmin and collagenous components of basement membrane. *Cancer Res.* 1981;41:4629-4636.
 - 30) Li X, Shi X et al. PVD with plasmin in the isolated human eye. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2002;240:56-62.
 - 31) Verstraeten TC, Chapman C et al. Pharmacologic induction of PVD in the rabbit. *Arch. Ophthalmol.* 1993;111:849-854.
 - 32) Wang ZL, Zhang X et al. PVD following plasmin but not hyaluronidase: Implications for combination pharmacologic vitreolysis. *Retina* 2005;25:38-43.
 - 33) Williams JG, Trese MT et al. Autologous plasmin enzyme in the surgical management of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2001;108:1902-1905;Discussion 1905-1906.
 - 34) Gandorfer A, Ulbig M et al. Plasmin assisted vitrectomy eliminates cortical vitreous remnants. *Eye* 2002;16:95-97.
 - 35) Wang F, Wang Z et al. Safety and efficacy of Dispase and plasmin in pharmacologic vitreolysis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004;45:3286-3290.
 - 36) Laroche Y, Collen D. Recombinant human microplasmin production and potential therapeutic properties. *Thromb. Haemost.* 2003;1:307-313.
 - 37) Valmaggia C, Willekens B et al. Microplasmin induced vitreolysis in porcine eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003;44(ARVO):30-50.
 - 38) Gandorfer A, Rohleder M et al. PVD induced by microplasmin. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004;45:641-647.
 - 39) Sakuma T, Tanaka M et al. Safety of in vivo pharmacologic vitreolysis with recombinant microplasmin in rabbit eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005;36:3295-3299.
 - 40) Hesse L, Nebeling B et al. Induction of PVD in rabbits by intravitreal injection of tissue plasminogen activator following cryopexy. *Exp. Eye Res.* 2000;70:31-39.
 - 41) Unal M, Payman G. The efficacy of plasminogen – urokinase combination in inducing PVD. *Retina* 2000;20:69-75.
 - 42) Tezel TH, Del Priore L et al. PVD with dispase. *Retina* 1998;18:7-15.
 - 43) Oliviera LB, Tatebayashi M et al. Dispase facilitates PVD during vitrectomy in young pigs. *Retina* 2001;21:324-331.
 - 44) Jorge R, Oyanaguczi EK et al. Intravitreal dispase causes retinal hemorrhages in rabbit and human eyes. *Curr. Eye Res.* 2003;26:107-112.
 - 45) Sumi H, Hamada H et al. A novel fibrinolytic enzyme (nattokinase) in the vegetable cheese Natto: a typical and popular soy bean food in the Japanese diet. *Experientia* 1987;43:1110-1111.
 - 46) Takano A, Hirata A et al. Posterior vitreous detachment induced by nattokinase: A novel enzyme for pharmacologic vitreolysis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006;47:2075-2079.