



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

Fármacos neuroprotectores en el tratamiento del glaucoma:
melatonina y análogos.

Autor: Julia Martínez Núñez

D.N.I.: 51132834Q

Tutor: Maria Loreto Salazar Martínez de Pisón

Convocatoria: 19 de febrero de 2016

Resumen:

El glaucoma es una patología extendida globalmente la cual no tiene cura. Las terapias tradicionales se han centrado en la reducción de la presión intraocular para intentar disminuir el daño celular; sin embargo, actualmente están apareciendo nuevos enfoques terapéuticos para abordar esta patología desde otros puntos. Es el caso de la neuroprotección y la neuroregeneración. Debido a la nueva orientación del tratamiento para el glaucoma, se están estudiando algunas sustancias con efecto antioxidante (como la melatonina) para combatir, entre otros, el estrés oxidativo que tiene lugar en la retina y así reducir los daños que sufren las células.

Introducción y antecedentes:

El glaucoma es una neuropatía óptica progresiva. Es la segunda causa de ceguera a nivel mundial, afectando a 60,5 millones de persona, y es la causa más frecuente de ceguera irreversible. Está caracterizado por la muerte de las células ganglionares de la retina (CGR), así como por el daño estructural del nervio óptico, defecto del campo visual y aumento de la presión intraocular (PIO) [1].

Objetivos:

Esta memoria se ha realizado con el fin de aunar toda la información posible respecto a los futuros tratamientos para el glaucoma y conocer un poco más acerca de la neuroprotección y de la melatonina.

Metodología:

Se ha realizado una revisión bibliográfica de los artículos publicados recientemente en las bases de datos pubmed y medline, relacionados con los nuevos enfoques terapéuticos en el tratamiento del glaucoma y con los ensayos realizados para demostrar la posible utilización terapéutica de la melatonina.

Resultados:

Se ha demostrado que el nivel de la PIO es el principal factor de riesgo modificable en el desarrollo y progresión del glaucoma. No obstante, en la actualidad se ha observado que se trata de una enfermedad multifactorial que implica daños celulares, como resultado de la combinación de una elevada PIO y otros factores de riesgo independientes de la PIO. Además, es importante tener en cuenta que: no todos los sujetos con presión intraocular elevada van a desarrollar glaucoma, que hasta un 50% de los pacientes con glaucoma nunca tendrán una PIO estadísticamente elevada y que un número significativo de pacientes con glaucoma continúan perdiendo la visión a pesar del éxito en el control de la PIO [2]. A pesar de esto, la terapia de disminución de la PIO mejora el pronóstico en todos los tipos de pacientes con glaucoma, ayuda a prevenir la progresión de la enfermedad y reduce el daño producido: pérdida del campo visual o daño en la cabeza del nervio óptico. Por tanto, los enfoques actuales en el tratamiento del glaucoma se centran en la reducción de la PIO mediante cirugía, laser o medicamentos.

La presión intraocular (PIO) es un proceso fisiológico que depende de la producción del humor acuoso en los procesos ciliares y de su drenaje por la malla trabecular (TM). La PIO cambia a lo largo del día, siendo más elevada durante el día y menor durante la noche. Este comportamiento, que sigue un patrón circadiano, está regulado por la melatonina como así ha sido descrito en diversos modelos animales. La principal causa de la elevada PIO es un incremento en la resistencia al flujo a través de la malla trabecular [1].

Los factores de riesgo para el aumento de PIO son los también conocidos para la arteriosclerosis: edad, sexo masculino, elevado índice de masa corporal (IMC), tabaco, dislipidemia, diabetes mellitus, hipertensión sistémica... La asociación es débil pero relativamente significativa, es más, el tratamiento de estos factores (ejercicio físico, pérdida de peso, tratamiento de la dislipidemia...) reduce ligeramente la PIO. Sin embargo, la búsqueda de otros factores de riesgo modificables para el glaucoma es extremadamente importante [3].

Además de la hipertensión ocular, varios factores concomitantes pueden contribuir significativamente a la neurodegeneración: una regulación al alza de la actividad de la vía retinal nitridérgica, una disminución en la actividad GABAérgica a nivel de la retina y una reducción de la actividad antioxidante. Esto sugiere que las alteraciones en los niveles de glutamato, el NO, el estrés oxidativo y los niveles de GABA podrían estar involucrados en la neuropatía glaucomatosa [4]. Se ha estimado que los factores de riesgo independientes de la PIO parecen ser responsable de aproximadamente el 30-70% de casos glaucoma. No obstante,

el principal propósito de las terapias antiglaucomatosas en la actualidad es la disminución de la PIO, ya sea vía tópica o quirúrgica [5].

De todas maneras, debido a las escasas opciones terapéuticas, actualmente se están desarrollando terapias alternativas con resultados prometedores, como es el caso de la neuroprotección. Estos avances en el tratamiento del glaucoma son necesarios porque las terapias quirúrgicas y su capacidad para frenar el glaucoma son limitadas. Ningún tratamiento ya establecido para el glaucoma puede reducir la PIO más de 25-30%, por lo que hay que tener en cuenta estas futuras estrategias para bajar la PIO. Por esto, se promueve una terapia combinada de neuroprotección junto con una convencional para aumentar las probabilidades de evitar el daño estructural y funcional del nervio óptico [6].

Las estrategias de tratamiento se dividen en: medicamentos actuales disponibles para el glaucoma, nuevos objetivos para la reducción de la PIO, intervenciones neuroprotectoras y, finalmente, las posibles estrategias neuroregenerativas.

Los primeros medicamentos elegidos para bajar la PIO, al iniciar el tratamiento para el glaucoma, se administran vía tópica y se dividen en dos estrategias según el mecanismo que empleen:

➤ Tipo 1: disminuyen la PIO porque reducen la producción del humor acuoso.

▪ **β-bloqueantes:**

Presentan frecuentemente efectos adversos sistémicos debido a la activación tanto de los receptores β1 como β2: reducción de la frecuencia cardíaca, reducción de la contractilidad cardíaca, depresión, impotencia y somnolencia.

▪ **Inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC):**

La administración sistémica se asocia con una alta incidencia de reacciones adversas: cansancio, anorexia, pérdida de peso, cálculos renales... Vía tópica los efectos adversos son mucho menores.

➤ Tipo2: disminuyen la PIO por un aumento del drenaje del humor acuoso:

▪ **Análogos de prostaglandinas:**

Los efectos adversos más comunes son: enrojecimiento de los ojos o irritación, cambio en el color de los ojos y aumento en el grosor y número de pestañas.

▪ **Simpaticomiméticos:**

Con frecuencia ocurren reacciones alérgicas como: frecuencia cardíaca irregular, presión arterial elevada, dolores de cabeza, visión borrosa, fatiga o sequedad de boca.

▪ **Parasimpaticomiméticos:**

Los efectos secundarios más comunes incluyen: dolor de cabeza, enrojecimiento de los ojos, miosis y pérdida de la visión nocturna. Los efectos sistémicos que pueden aparecer son: salivación excesiva, lagrimeo, sudoración, diarrea, vómitos, reducción del ritmo cardíaco [7].

Se han sugerido varias nuevas dianas para tratar el glaucoma, pero hasta la fecha los únicos fármacos disponibles son compuestos para la reducción de la PIO, que sólo disminuyen la tasa de progresión. Por lo tanto, no existe cura para el glaucoma. La identificación de nuevas dianas terapéuticas se ha visto obstaculizada por la falta de comprensión de la etiología del glaucoma y el número limitado de modelos animales disponibles, que probablemente representan sólo un pequeño subconjunto de casos de glaucoma humanos [5].

Las dianas de las nuevas estrategias de tratamiento pueden agruparse en:

○ Estrategias para la reducción de PIO:

Las nuevas dianas terapéuticas tienen como objetivo disminuir la producción de humor acuoso o mejorar el flujo de salida uveoescleral por vías subcelulares diferentes de las ya existentes.

1. Estrategias para aumentar el flujo de la malla trabecular:

➤ **Rho kinasa asociada:**

Los inhibidores de ROCK pueden aumentar el drenaje acuoso actuando sobre el citoesqueleto de actina y la motilidad celular en la malla trabecular (TM), canal de Schlemm y músculo ciliar. Inhibidores de ROCK administrados vía tópica han demostrado una reducción de la PIO, sin embargo aun no se encuentran en el mercado.

➤ **Endotelina (ET-1):**

Un aumento de los niveles de ET-1 puede estimular la contracción de las células de la TM y de la matriz extracelular (ECM), y reducir el flujo de salida de la TM. Además de una disminución de la PIO, se ha demostrado que el bloqueo del receptor ET-1 tiene un efecto neuroprotector. Por tanto, un antagonista del receptor ET-1 constituye un objetivo potencial de tratamiento para gestionar la reducción de la PIO, que además puede favorecer la regulación vascular y la supervivencia de las CGR.

➤ **Óxido nítrico (NO):**

Se ha implicado en mecanismos relacionados con el glaucoma como: la autorregulación, la supervivencia y muerte de CGR y con el grado de inflamación. Por lo tanto, dependiendo del mecanismo, puede ser beneficioso o perjudicial para la progresión del glaucoma. En relación con la PIO, agonistas de NO inducen la relajación de las células de la TM aumentando el flujo de salida.

➤ **Factor de crecimiento transformante β (TGF- β):**

Se postula que el incremento de los niveles de TGF- β , identificados en la cámara anterior del ojo glaucomatoso, aumenta el riesgo de padecer glaucoma. Se ha demostrado también, que el TGF- β causa directamente aumento de la PIO a través de interacciones complejas con la TM, lo que lleva a una disminución del flujo de salida del humor acuoso. Por otro lado, hay datos que demuestran un efecto neuroprotector de TGF- β , por lo tanto, en un futuro se requerirá especial atención a los potenciales efectos secundarios causados por su inhibición.

➤ **Factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF):**

Estudios recientes han descrito una relación compleja entre el aumento del CTGF con la expresión y la actividad de TGF- β . Esta interacción entre la señalización de CTGF y TGF- β se traduce en un aumento de la fibrosis en la TM. Por lo tanto, una interferencia en la expresión de CTGF puede resultar beneficiosa para el tratamiento del glaucoma.

➤ **Adenosina:**

La adenosina y sus derivados aumentan y / o disminuyen la PIO a través de la modulación de la proteína G acoplada a receptores. Se ha demostrado que la activación de sus receptores mediante agonistas y antagonistas ha reducido la PIO por remodelación de la ECM, aumentando así el flujo de salida de la TM. Los ensayos clínicos están en curso, pero hasta ahora no se han obtenido resultados significativos [8].

➤ Otras: Angiopoyetina-7 (ANGPTL7), Cannabinoides, Grelina, Melatonina.

2. Estrategias para aumentar la salida uveoscleral:

➤ **Angiotensina:**

Los compuestos que aumentan la actividad de la enzima convertidora de angiotensina-II (ECA2) y la formación de angiotensina son nuevas opciones como drogas anti-glaucoma y se han sugerido directamente como posibles objetivos para la reducción de la PIO.

➤ Otras: Serotonina, Grelina, Cannabinoides

3. Estrategias para reducir la producción de humor acuoso:

➤ **Forskolina:**

Es un compuesto obtenido de la raíz de *Coleus forskohlii*, que activa al AMPc en el epitelio ciliar reduciendo así la producción acuosa de humor acuoso. Se ha demostrado que es capaz de disminuir la PIO después de la aplicación tópica por un mecanismo que no se utiliza por los otros fármacos.

➤ Otras: Serotonina, Cannabinoides, Angiotensina-II.

○ Estrategias no dependientes de la PIO:

1. Neuroprotección:

La neuroprotección se presenta como una alternativa para el tratamiento del glaucoma, es una terapia más nueva y segura que las quirúrgicas y no depende de la PIO. Sin embargo, no existen suficientes ensayos o estudios en humanos. Eso es debido a una falta de apoyo por parte de la industria causado por la necesidad de una amplia cohorte de pacientes y de una larga espera para observar los resultados, por lo que los ensayos se vuelven muy caros. El tratamiento neuroprotector se enfoca a prevenir el daño estructural y funcional de las células ganglionares de la retina, prevenir el daño oxidativo, la excitotoxicidad o la apoptosis, que es la mayor causa de muerte celular en glaucoma [9]. En recientes estudios se subraya la importancia de alcanzar un mejor conocimiento del daño neuronal inducido por el glaucoma y se realiza una observación de la hipertensión ocular. Pues esta no solo provoca la muerte de CGR, sino que también daña las neuronas de la capa interna y externa de la retina, afectando a su funcionalidad y morfología. Por tanto, la protección de la retina puede ser una consideración importante para cualquier agente neuroprotector novedoso en el glaucoma [6].

Para ser eficaz, un neuroprotector deberán llegar a la cabeza del nervio óptico y / o las células ganglionares, por lo que probablemente tendrá que ser tomado por vía sistémica. Puesto que este llegará a otras partes del cuerpo, cualquier efecto secundario de un neuroprotector debe reducirse al mínimo. Además, las células ganglionares en el glaucoma son inducidas a morir por diferentes factores desencadenantes, lo que sugiere que los neuroprotectores con múltiples modos de acción son probablemente más eficaces en el manejo terapéutico de glaucoma. Con el fin de simplificar la complejidad de la nueva propuesta de estrategias de tratamientos neuroprotectores, éstos se pueden agrupar por los siguientes objetivos:

➤ **Estrés oxidativo:**

El estrés oxidativo refleja un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la capacidad de las células para desintoxicar fácilmente los intermediarios reactivos o reparar el daño resultante. El estrés oxidativo se induce por un suministro inestable de oxígeno, inducido por el flujo sanguíneo ocular inestable característico de pacientes con glaucoma, ya sea por la PIO, la presión sanguínea que fluctúa o por una autorregulación del flujo sanguíneo alterada. El estrés oxidativo conduce a un aumento del daño en la mitocondria y esto se traduce en un suministro de energía cada vez menos eficaz a la cabeza del nervio óptico. El estrés oxidativo puede contribuir a los cambios degenerativos de la TM observados en los pacientes de glaucoma y, por lo tanto, ser responsable del aumento de la PIO y de la alteración del flujo del humor acuoso. El endotelio de la TM es rico en síntesis de NO, que interacciona con oxígeno o metales para regular la resistencia del flujo. La producción de NO en los astrocitos y de superóxido en la mitocondria de los axones, lleva a una producción del dañino peroxinitrito (ONOO⁻). Por esto importa la terapia antioxidante en patologías oculares así como la ingesta de nutrientes antioxidantes, pues tienen un impacto beneficioso en el glaucoma. La regulación al alza de óxido nítrico sintasa (NOS²) conduce a un aumento de la concentración de NO. El NO en sí mismo no es perjudicial pero cuando alcanza los axones de las células ganglionares de la retina, donde hay una alta concentración de radicales superóxido (O⁻²), puede formarse peroxinitrito (ONOO⁻). Tanto el superóxido como el peroxinitrito contenidos dentro de la axones pueden difundir a lo largo de los axones ya sea hacia la retina como hacia el núcleo geniculado lateral induciendo la apoptosis de las células neuronales [3].

Ya que el estrés oxidativo juega un papel importante en la muerte de las CGR, el concepto antioxidante como una estrategia en el tratamiento neuroprotector del glaucoma está ampliamente aceptado. La mayoría de los antioxidantes estudiados han demostrado mejorar la muerte de CGR inducida por N-metil-D-aspartato (NMDA). La vitamina E actúa como un eliminador de radicales peróxido y disminuye la tasa de progresión en pacientes glaucomatosos. El extracto obtenido de las hojas de Gingko biloba aumenta el flujo sanguíneo y actúa como captador de radicales libres. Además, se ha demostrado que interfiere con la señalización de glutamato y preserva el metabolismo mitocondrial, por lo que se está estudiando su posible efecto beneficioso sobre la supervivencia de las CGR.

➤ **Disfunción mitocondrial:**

Junto con el estrés oxidativo, tiene lugar una disfunción mitocondrial, lugar clave para la regulación de la producción de ROS. Aunque los antioxidantes han demostrado efectos prometedores sobre la supervivencia de RGC, muchos de ellos carecen de la selectividad a

mitocondrias. Por esto, se han sugerido compuestos que se dirigen específicamente a las mitocondrias, los cuales tienen efectos más beneficiosos. Entre ellos se encuentra la coenzima Q10, que en modelos animales, protege a las CGR tras la isquemia y el estrés oxidativo.

➤ **Excitotoxicidad:**

La excitotoxicidad se refiere al proceso patológico por el cual las neuronas son dañadas por la sobreactivación de los receptores de glutamato. En el glaucoma, la lesión inicial de las CGR conduce a unos niveles elevados de glutamato extracelular y un flujo de salida anormal de glutamato, que puede jugar un papel crucial en el desencadenamiento de acontecimientos celulares que conducen a la muerte neuronal por excitotoxicidad. Como consecuencia del aumento de los niveles de glutamato, los receptores ionotrópicos de NMDA se sobreestimulan, resultando en una masiva afluencia de calcio en las neuronas y provocando la muerte de CGR. Se han estudiado ampliamente estrategias para modificar la neurotoxicidad inducida por glutamato; en particular, el antagonista de NMDA, la memantina, ha demostrado que es un agente neuroprotector de la muerte de CGR altamente eficaz.

Dado que la hipertensión ocular induce a una disfunción GABAérgica retiniana, que podría contribuir a este desequilibrio, se están estudiando sustancias (como es el caso de la melatonina) capaces de restaurar el equilibrio en la excitación/inhibición de la retina. Sin embargo, sigue siendo incierto si la excitotoxicidad del glutamato es una estrategia eficaz en el glaucoma.

➤ **Respuesta inmune (inflamación):**

Los eventos mediados por el sistema inmune también emergen como una gran contribución a la neurodegeneración glaucomatosa. La modulación de la inmunidad puede prevenir la degeneración neuronal y realizar el proceso de recuperación endógeno. Estos estudios apoyan la aplicación de inmunoterapias como una estrategia neuroprotectora en glaucoma. La neurodegeneración glaucomatosa conlleva una activación de las células de la glía y acompaña a la producción de citoquinas pro-inflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Los datos publicados en algunos estudios sugieren que la activación de las células de la glía y la falta de mediadores proinflamatorios puede contribuir a la muerte de las CGR [5]. Por otro lado, la unión de TNF- α con el receptor 1 (R1) desencadena la activación de la transcripción del factor NF-kB, una vía para la supervivencia celular. Por lo que nos encontramos ante resultados contradictorios para esta estrategia de neuroprotección.

➤ **Otras:** plegamiento erróneo de proteínas, modulación de células de la glía, estrógenos, estatinas, eritropoyetina (EPO).

2. Estrategias para el tratamiento neuroregenerativo:

Las terapias de reparación celular y reemplazo celular surgen como un nuevo enfoque de tratamiento. Además, se han sugerido abordajes quirúrgicos para mejorar la capacidad de regeneración de CGR. Por último, las células madre son una gran promesa para trastornos neurodegenerativos tales como glaucoma.

➤ **Reparación celular:**

Aunque el primer paso en el tratamiento del glaucoma es promover la supervivencia de CGR, un número significativo de pacientes se diagnostican en un estadio tardío; en el cual los axones ya están dañados. En estos casos la prevención de la apoptosis no es suficiente y las terapias ideales deberían promover la regeneración de las conexiones de los axones desde las CGR al cerebro. El factor neurotrófico ciliar (CNTF) ha demostrado inducir el crecimiento axonal por estimulación inflamatoria, lo que sugiere un nuevo objetivo terapéutico.

➤ **Terapia con células madre:**

La privación del CNTF se relaciona con la muerte de CGR y las nuevas terapias tienen como objetivo complementarlo. Las células madre mesenquimales (MSC) producen factores neurotróficos (CNTF) por lo que se propone su trasplante para proteger las CGR e inducir la regeneración axonal [9].

Papel de la melatonina en el tratamiento del glaucoma:

La melatonina es una neurohormona secretada en la sangre por la glándula pineal, se sintetiza en el ojo de los mamíferos por los fotorreceptores y alcanza niveles más altos en la noche y más bajos durante el día. Se sintetiza en el cuerpo ciliar y se secreta en el humor acuoso. Se regula por el ciclo luz/oscuridad y es responsable de la regulación de varias funciones biológicas:

Regulación del ciclo circadiano y de los desórdenes del humor, efecto antienviejimiento, inmunomodulador, interviene en la maduración sexual, en el desarrollo de las gónadas, en la reducción de la presión sanguínea, tiene un papel neuroprotector al reducir la elevación de GMP por supresión de la actividad de NOS, disminuye los niveles de catecolaminas, ofrece protección frente al estrés oxidativo y ante radicales libres, reduce la PIO, favorece la cicatrización de heridas corneales, puede alterar procesos de proliferación y diferenciación celular, es promotora del sueño y puede participar en la formación del humor acuoso [10].

Debido a la influencia de la melatonina en los procesos fisiológicos, los científicos se centraron en identificar la localización de los receptores y mecanismos envueltos en los efectos desencadenados por la melatonina.

La melatonina puede activar sus propios receptores, que pueden existir en los tejidos sin que se haya demostrado su presencia en ellos, pues se han encontrado sus metabolitos en la córnea o en el cuerpo ciliar, y no melatonina.

La melatonina se distribuye desde la glándula pineal al resto de órganos, aunque los tejidos oculares también la sintetizan, como la retina. Pero como la retina está muy vascularizada, se asume que la melatonina presente viene de la glándula pineal a través del torrente sanguíneo. Su síntesis se ha identificado en una subpoblación de fotorreceptores en la retina, la cual contiene un marcapasos circadiano que lleva el ritmo de síntesis local de melatonina. Esta producción local no aumenta los niveles en plasma, por lo que indica que la melatonina que se sintetiza en la retina es para uso local, donde actúa como neurohormona o neuromodulador [10].

Los cambios en los niveles de melatonina en el humor acuoso durante la luz u oscuridad se asocian a cambios en la PIO, por lo que se sugiere una regulación del ritmo circadiano de la PIO. La concentración de melatonina en el humor acuoso es 6,4pg/ml, sube en la oscuridad de la noche, sin embargo el flujo de humor acuoso disminuye durante el sueño [11].

Se han estudiado tres tipos de receptores de melatonina:

○ MT1 y MT2:

Son miembros de la familia de las proteínas G de transmembrana (acoplados negativamente a adenilato ciclasa). Se han identificado en la retina, en la capa nuclear interna (horizontal y células amacrinas), en la capa plexiforme interna, en las CGR y en el epitelio pigmentario. Tienen la capacidad de desensibilizarse ante la exposición prolongada de melatonina y ante altas dosis [10].

○ MT3:

Es una enzima quinona reductasa (QR2 ó NQO2), enzima involucrada en la detoxificación), que se acopla a fosfolipasa C.

Los tejidos oculares poseen receptores de la melatonina MT3 que no han sido específicamente identificados, pero hay una evidencia funcional para los receptores de MT3

en el ojo. Por lo tanto, el receptor MT3 de la melatonina ha demostrado estar involucrado en la regulación de la presión intraocular (PIO) de una manera dependiente de la dosis. Específicamente, el análogo de la melatonina, 5-metoxicarbonilamino-N-acetilriptamina (5-MCA-NAT), reduce marcadamente la PIO a través de los receptores de melatonina MT3. No obstante, los resultados obtenidos en estudios recientes llevaron a concluir que el efecto in vivo del ligando 5-MCA-NAT en MT3 sobre la PIO no está mediada por la enzima NQO2, lo que sugiere la existencia de otro receptor de melatonina. [12].

La aplicación tópica en forma de colirio o la administración oral de de melatonina o alguno de sus análogos, produce una disminución de la presión intraocular dependiente de la concentración. En particular, el compuesto 5-MCA-NAT presenta un efecto muy notable sobre la presión intraocular reduciéndola hasta más de un 40%, consiguiendo el efecto máximo a 100microg/10microL. Uno de los rasgos más sobresalientes de la acción del 5-MCA-NAT no es sólo su eficacia disminuyendo la presión intraocular, sino la larga duración que se obtiene con tan sólo una aplicación. Tanto es así que el efecto es superior a 8 horas. Este compuesto presenta un potente efecto hipotensivo, útil para el tratamiento de patologías con PIO elevada, y más sostenido que la propia melatonina (que presenta un comportamiento de tipo transitorio, como se observa en la figura 1). Las características extraordinarias del 5-MCA-NAT sugieren a este compuesto como posible fármaco para el tratamiento de la hipertensión ocular. Por lo que la melatonina y sus análogos se presentan como un posible tratamiento para el glaucoma y la PIO [11].

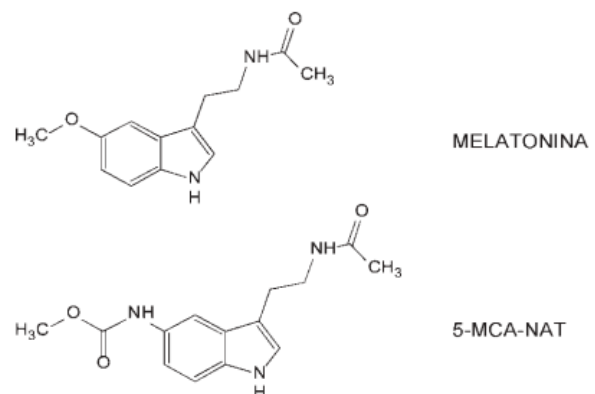
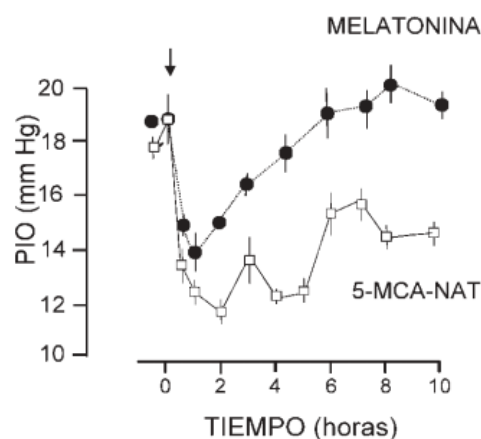


Figura 1.
Estructura química de la melatonina y 5-MCA-NAT y su efecto sobre le PIO.



El mecanismo por el que la melatonina y análogos reducen la PIO aun no se conoce bien, solamente se sugiere una participación del sistema nervioso en el papel hipotensivo de estas moléculas. Obviamente son sustancias potenciales para el tratamiento de la PIO pero es necesario saber de qué manera estas sustancias están consiguiendo su efecto: disminuyendo la formación de humor acuoso o incrementando su drenaje. También sería interesante estudiar si los análogos poseen las mismas propiedades neuroprotectoras de la melatonina, la cual parece estar libre de efectos secundarios y es efectiva en pequeñas cantidades [13].

La melatonina y su efecto antioxidante, no mediado por receptores:

Las funciones de la melatonina como antioxidante incluyen: la captación directa de radicales libres, la estimulación de enzimas antioxidantes, el aumento de la eficiencia de la fosforilación oxidativa mitocondrial, la reducción de fugas de electrones (lo que reduce la generación de radicales libres) y un aumento de la eficiencia de otros antioxidantes [4].

La retina es particularmente susceptible al estrés oxidativo debido a su alto consumo de oxígeno, a su alta proporción de ácidos grasos poliinsaturados y a su directa exposición a la luz. Por lo que la melatonina de la retina disminuye la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados ubicados en las membranas por las especies reactivas de oxígeno, protege del estrés oxidativo a las células del epitelio pigmentario de la retina, reduce el NO inducido por la peroxidación lipídica y previene el daño oxidativo de la retina originado por la lesión de perfusión isquémica [4].

No sólo la melatonina, sino también varios de sus metabolitos generados durante la captación de radicales libres, actúan como antioxidantes. La posible secuencia de metabolitos generados puede ser la siguiente:

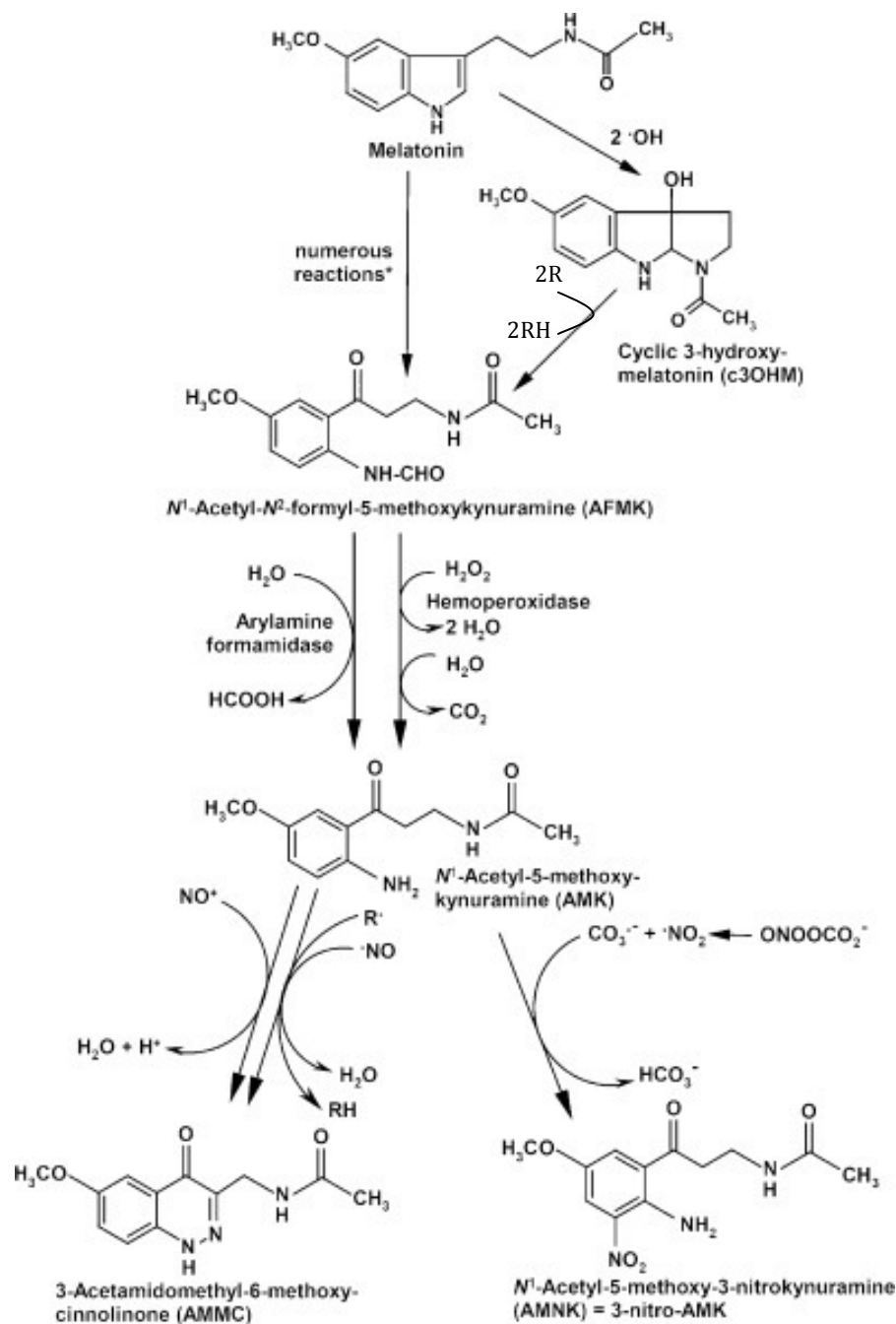


Figura 2. Metabolismo de la melatonina.

Como se muestra en la figura 2, a través del metabolismo de la melatonina se lleva a cabo la neutralización de los radicales libres. Los metabolitos generados cuando la melatonina inactiva los tóxicos son limpiadores de radicales libres: detoxifican el daño del radical hidroxilo y el anión peroxinitrito, como se observa en las etapas finales en las que se obtiene 3-acetamidometil-6-metoxi-cinolinona (AMMC) y N-1-acetil-5-metoxi-3-nitrokinuramina (AMNK). Además, en la etapa metabólica de melatonina a N-1-acetil-N-2-formil-5-

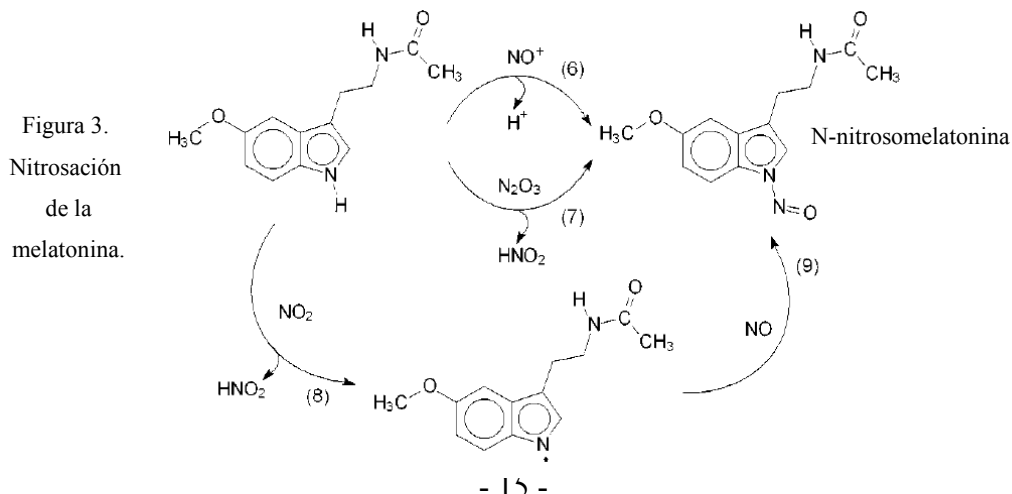
metoxikinuramina (AFMK), pueden consumirse hasta cuatro radicales libres. Gracias a esta vía, la eficacia de la melatonina como antioxidante es mucho mayor [14].

Se ha tratado de probar si la melatonina puede no sólo prevenir sino también reducir la neuropatía glaucomatosa, obteniéndose resultados similares en cuanto a la protección de los ojos con hipertensión ocular. Entre los tratados desde el inicio y aquellos que se trataron con retraso hay poca diferencia en relación con la protección conseguida.

Por otro lado, se muestra que durante el glaucoma se produce un aumento de las concentraciones sinápticas de glutamato y de la producción de NO, así como una disfunción GABAérgica. Por lo tanto, parece posible que las alteraciones en el glutamato, NO y GABA puedan desencadenar la lesión inicial responsable del comienzo del daño, el cual es seguido por una degeneración secundaria más lenta, resultando en último momento en la muerte celular.

En presencia de la melatonina se observa un aumento de los niveles de GSH y una reducción de la peroxidación lipídica en la retina. Por lo tanto, la melatonina podría reducir la neurotoxicidad del glutamato, disminuir los niveles de NO, elevar las concentraciones de GABA y reducir el estrés oxidativo [4].

Por otra parte, se ha demostrado que la melatonina inhibe la actividad de la vía nitrérgica. En este estudio, se encontró que la melatonina disminuye significativamente la actividad NOS, la absorción de L-arginina y la acumulación de GMPc. Además de inhibir la actividad de la NOS, la melatonina es capaz de limpiar directamente el NO, generando al menos un producto estable: N-nitrosomelatonina (Figura 3). Gracias a la limpieza de los radicales libres aumenta de la actividad del sistema de defensa antioxidante y mejora la cadena de transporte de electrones a nivel mitocondrial. La melatonina es capaz de proteger los tejidos oculares tanto del daño oxidativo como del nitrosativo. Así pues, el uso de melatonina podría ser una estrategia terapéutica para prevenir la muerte celular glaucomatosa [15].



La figura 3 muestra la nitrosación de la melatonina a través de tres mecanismos diferentes, obteniéndose la N-nitrosomelatonina, el principal producto de la reacción de melatonina con NO en presencia de oxígeno y en un medio acuoso [16].

El tratamiento crónico con melatonina impide las alteraciones funcionales y la disminución de la vulnerabilidad de las CGR por los efectos funestos de la hipertensión ocular. La melatonina preserva los niveles de glutatión mitocondrial, mejorando de este modo el potencial antioxidante.

Puesto que se requiere un aclaramiento apropiado del glutamato sináptico para una función normal de las sinapsis excitadoras de la retina y para la prevención de la neurotoxicidad, la melatonina puede ser un agente citoprotector eficaz contra la excitotoxicidad del glutamato en lesiones y enfermedades del sistema nervioso central.

Además, debido a que la melatonina es un potente inhibidor de la vía nitrérgica (NO), aumenta la captación de glutamato, incrementa la actividad de la glutamina sintetasa (GS) y disminuye la actividad de la glutaminasa en la retina; dicha hormona podría disminuir las concentraciones sinápticas de glutamato y por lo tanto inducir una neuroprotección contra la lesión excitotóxica [4].

En otro estudio se obtuvieron resultados sobre retinas normales, en las que la melatonina aumentó la tasa de recambio (turnover) de GABA, la actividad descarboxilasa del ácido glutámico, la actividad de la superóxido dismutasa, y la reducción de los niveles de glutatión (GSH). La melatonina que no afectó a la presión intraocular (PIO) impidió y revirtió el efecto de la hipertensión ocular en la función de la retina y disminuyó la vulnerabilidad de las células ganglionares de la retina a los efectos funestos de la hipertensión ocular. Estos resultados indican que la melatonina podría ser un prometedor recurso en el tratamiento de glaucoma [4].

En resumen, el efecto preventivo de la melatonina podría explicarse por la disminución de glutamato y de los niveles de NO y por un aumento en las concentraciones de GABA, mientras que su efecto terapéutico puede explicarse fundamentalmente por su efecto antioxidante. El hecho de que la melatonina fuera igualmente eficaz en los animales tratados crónicamente y en los que se aplicó con un retraso en el tratamiento, podría apoyar la hipótesis de que en ambos casos la melatonina es capaz de revertir el daño oxidativo, lo que podría ser un factor clave en la disfunción glaucomatosa y muerte celular [4].

Por otro lado, se ha de tener en cuenta que la mayoría de pacientes con glaucoma muestran signos de flujo sanguíneo reducido y de isquemia en sus globos oculares, situación que evidencia la intervención de factores hemodinámicos en la neuropatía glaucomatosa. Con respecto a este problema se ha investigado en ratas de laboratorio sometidas a isquemia-reperusión, que la melatonina incrementa la tasa de supervivencia, rescate y restauración de las células ganglionares afectadas. En otra investigación también se halló que la melatonina tiene la capacidad de contrarrestar la apoptosis inducida por isquemia de las células del epitelio pigmentario [17].

Por tanto, se concluye que el principal beneficio que puede aportar la administración de melatonina al paciente glaucomatoso, es la prevención del daño típico causado por la enfermedad al nervio óptico y a las CGR. Experimentos *in vitro* han demostrado que aumentar los aportes neurotróficos en el nervio óptico puede prolongar la supervivencia de las células ganglionares, dado que el factor neurotrófico derivado del cerebro (que fluye retrógradamente por el nervio óptico hasta las células ganglionares), no sólo promueve la supervivencia de las células ganglionares en el período inicial del daño al nervio óptico, sino que también ayuda a preservar la integridad estructural de las mismas y de la función visual. La melatonina tiene influencia sobre las neurotrofinas, por lo cual se ha sugerido que puede participar en los procesos de neurodesarrollo y en la regulación de factores neurotróficos [10].

Discusión y conclusiones:

La conclusión principal que se obtiene de la realización de este trabajo, es reconocer que el glaucoma no tiene cura y que actualmente se están llevando a cabo numerosos estudios sobre las terapias alternativas, que podrían combinarse con las tradicionales, para así ayudar a retrasar la progresión de esta patología. Una de esas terapias alternativas es la neuroprotección, que se consigue gracias al efecto antioxidante de algunos compuestos, entre los que se encuentra la melatonina. Sin embargo, ha de recordarse que, la investigación sobre la neuroprotección aún está en desarrollo y que el estudio sobre la melatonina es permanente y continuo. Periódicamente se publican artículos con nuevos datos experimentales o ideas alternativas, por esto no ha sido fácil llevar a cabo esta memoria.

Bibliografia:

- 1- E. R. Tamm, L. Schmetterer, F. Grehn; *Cell Tissue Res* 2013, 353:347-354.
- 2- E.R. Tamm, F. Grehn, N. Pfeiffer; *Cell Tissue Res* 2013, 353:201-203.
- 3- M. Mozaffarieh, J. Flammer; *Current Opinion in Pharmacology* 2013, 13:43-49.
- 4- A. Belforte, M. C. Moreno, N. de Zavalía, P. H. Sande, M. S. Chianelli. M. I. Keller Sarmiento, R. E. Rosenstein; *J. Pineal Res.* 2010, 48:353–364.
- 5- T. Kersey, C.I. Clement, P. Bloom, M.F. Cordeiro; *Indian J Med Res* 2013, 137:659-668.
- 6- C. Nucci, N.G Strouthidis, P. T. Khaw; *Current Opinion in Pharmacology* 2013, 13:1-4.
- 7- C. Bucolo, S. Salomone, F. Dago, M. Reibaldi, A. Longo, M. G. Uva; *Current Opinion in Pharmacology* 2013,13:50-55.
- 8- A. Rocha-Sousa, J. Rodrigues-Araújo, P. Gouveia, J. Barbosa-Breda, S. Azevedo-Pinto, P. Pereira-Silva, A. Leite-Moreira; *ISRN Ophthalmology* 2013.
- 9- M. Kolko; *The Open Ophtalmology Journal* 2015, 9:89-100.
- 10- P. Alarma-Estrany, J. Pintor; *Pharmacology & Therapeutics* 2007, 113:507-522.
- 11- A. Mediero, P. Alarma-Estrany, J. Pintor, *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2009, 147:14-19.
- 12- P. Alarma-Estrany, A. Crooke, J. Pintor; *J. Pineal Res.* 2009, 47:201–209.
- 13- A. Farce, A. O. Chugunov , C. Loge, A. Sabaouni, S. Yous, S. Dilly, N. Renault, G. Vergoten, R. G. Efremov, D. Lesieur, P. Chavatte; *European Journal of Medicinal Chemistry* 43: 1926-1944.
- 14- R. E. Rosenstein, S. R. Pandi-Perumal, V. Srinivasan, D. W. Spence, G. M. Brown, D. P. Cardinali; *J. Pineal Res.* 2010, 49:1–13.
- 15- A. W. Siu, M. Maldonado, M. Sanchez-Hidalgo, Dun-Xian Tan, R. J. Reiter; *J. Pineal Res.* 2006, 40:101–109.
- 16- A. G. Turjanski, F. Leonik, D. A. Estrin, R. E. Rosenstein, F. Doctorovich; *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122: 10468-10469.
- 17- M. Mozaffarieh, M. C. Grieshaber, S. Orgüll, J. Flammer; *Survey of ophthalmology* 2008, 53:5.

