

# Glokom Tedavisinde Yeni İlaçlar

## New Drugs in the Treatment of Glaucoma

İclal YÜCEL<sup>a</sup>,  
Diğdem BEĞENDİ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Göz Hastalıkları AD,  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Antalya, TÜRKİYE

Received: 21.02.2019  
Accepted: 25.03.2019  
Available online: 19.03.2019

Correspondence:  
Diğdem BEĞENDİ  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göz Hastalıkları AD, Antalya,  
TÜRKİYE/TURKEY  
digdembegendi\_90@hotmail.com

**ÖZET** Glokom, hem hastalar hem de doktorlar için tedavisi zor olan kronik, multifaktöriyel, nörodejeneratif bir hastalıktır. Günümüzde glokom tedavi modalitelerinin göz içi basıncını düşürmede her olguda yeterlilik sağlayamaması ve yan etkileri nedeni ile sıklıkla tedaviye uyum güçlüğü yaşanması, glokom patogenezindeki farklı etki mekanizmalarına ve uygulama yollarına yönelime yol açmıştır. Çıkış direncini azaltmak için doğrudan trabeküler ağ örgüsü (TM)/Schlemm kanalı/geleneksel çıkış yolunu hedef alan birkaç yeni topikal damla bileşiği geliştirilmiştir. Bunlar arasında Rho kinaz inhibitörleri, nitrik oksit veren bileşikler, adenosin reseptör agonistleri ve yeni prostaglandin analogları bulunur. Uzun süreli göz içi basıncını düşürücü ilaç dağıtım sistemi sunan alternatif tedaviler geliştirilmeye devam etmektedir. Bunlar gen terapisi ve kök hücre stratejileri ile birlikte kendi kendine uygulama yükünü kolaylaştırabilen veya birkaç yıl boyunca ortadan kaldıran topikal uygulamaları içerir. Gen tedavisinde; hücre içi fonksiyonları modifiye etmek için vektörler aracılığı ile gen taşınması ile defektif genin düzeltilmesi ve hücre içi var olan fonksiyonları değiştirmek amaçlanmaktadır. Ek olarak, terapötiklerin aylar boyunca kontrollü, sabit durumlu bir şekilde verilmesini amaçlayan çeşitli yeni formülasyonlar ve cihazlar da geliştirilmektedir. Ayrıca glokom tarafından uyarılan nörodejeneratif olayları engelleme potansiyeline sahip olan çeşitli moleküller tespit edilmiştir. Bunlar arasında memantin, koenzim Q ve sitikolin öne çıkanlardır. Glokomun patofizyolojisinde bilinmeyenler aydınlatıldıkça gelecekte bu multifaktöriyel hastalığın tedavisinde daha etkili moleküller, daha kolay ilaç uygulama yöntemleri ve daha kişisel tedavi stratejileri yer alacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Glokom; Rho ilişkili kinazlar; genetik tedavi; nörokoruma

**ABSTRACT** Glaucoma is a chronic, multifactorial, neurodegenerative disease that can be challenging to treat for both patients and physicians. A lack of deficient in reducing intraocular pressure and the difficulty in adapting to treatment due to side effects in every each case therefore current glaucoma treatment modalities have led to different mechanism of effects and administration routes in glaucoma pathogenesis. Several new topical drop compounds directly targeting the trabecular meshwork (TM)/Schlemm canal/conventional outflow pathway to reduce outflow resistance has been developed. These include Rho kinase inhibitors, nitric oxide donating compounds, adenosine receptor agonists and new prostaglandin analogues. Alternative therapies that offer long-term intraocular pressure lowering drug delivery system are moving forward in development. These include gene therapy and stem cell strategies, which could ease or eliminate the burden of topical drop self-administration for several years. In gene therapy, it is intended to modify the intracellular functions of the defective gene by gene transport via vectors to modify the intracellular functions. Additionally, a variety of novel formulations and devices are in development that aim for controlled, steady state delivery of therapeutics over periods of months. Besides this, several molecules have been identified which have the potential to inhibit neurodegenerative events induced by glaucoma. Memantine, coenzyme Q and citicolin are among the prominent ones. As the unknowns in the pathophysiology of glaucoma are elucidated, in the future, the treatment of this multifactorial disease will include more effective molecules, easier drug delivery methods and more personal treatment strategies.

**Keywords:** Glaucoma; Rho-associated kinases; genetic therapy; neuroprotection

Glokom karmaşık bir hastalık olup, kişisel ve ömür boyu sürecek bir tedavi gerektirir. Olguların çoğu tek oküler hipotansif ilaç almakta, ancak zamanla birden çok ilacı göz içi basınçlarındaki düşmeyi idame ettirmek ve güvenli bir seviyede tutmak için için kullanmak zorunda kalmaktadırlar.

Günümüzdeki glokom ilaçları sıklıkla uygun bir şekilde göz içi basıncını kontrol etmekte yetersiz kaldıkları için birçok yeni ilaç ile daha iyi bir tedavi modalitesi geliştirilmesi yönündeki araştırmalar devam etmektedir.

Günümüzde kullanılan glokom ilaçları, işlevsel olarak humor aköz üretimini azaltmak (beta adrenerjik antagonist, alfa 2 adrenerjik agonist, karbonik anhidraz inhibitörleri); geleneksel dışa akım direncini azaltmakta (kolinomimetikler, beta 2 adrenerjik agonistler) ve uveoskleral yoldan humor aköz dışa akımını artırmaktadır (prostaglandin agonistleri ve alfa 2 adrenerjik agonistleri).

Beta antagonistler siliyer prostesteki beta adrenerjik reseptörlere etki ederek; karbonik anhidraz inhibitörleri siliyer prostesteki enzimi inhibe ederek; kolinomimetikler muskarinik reseptörlere etki yoluyla siliyer kasın kasılmasına ve trabeküler ağın genişlemesine yol açarak; prostaglandin analogları siliyer düz kaslarda prostaglandin F reseptörlerini aktive ederek matriks metalloproteinlerinin salınımı ve sentezini artırmak suretiyle kas demetleri arasındaki ekstraselüler matriksi düzenleyerek aktivasyon göstermektedir.<sup>1</sup>

Bunların dışında, glokom tedavisinde yeni mekanizmaların da keşfiyle gelecekte birçok yeni ilaç kullanılacaktır.

## HİDRODİNAMİK SİSTEMİN DÜZENLEYİCİ MEKANİZMALARINI VE FONKSİYONLARININ TEMELİ

Ekstraselüler matriks ve trabeküler ağ [trabecular meshwork (TM)] birbirinin içerisine girmiş fibronektin, laminin, proteoglikan, glikozaminoglikan ve matriselüler proteinlerden oluşmuştur.

TM ve Schlemm kanalı [Schlemm canal (SC)] endotelial hücreleri iyi gelişmiş aktin iskeletinden meydana gelmektedir. Çapraz bağlı aktin ağları glokomatöz TM'de bulunur ve artmış dışa akım direncinden sorumludurlar.<sup>2-4</sup>

Artmış olan dışa akım direncinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak veriler göstermektedir ki glokom hastalarında transforme edici büyüme faktörü beta-2 [transforming growth fac-

tor beta-2 (TGF- $\beta$ 2)] humor aközde artmış olarak bulunmuştur.

TGF- $\beta$ 2 ile karşı karşıya kalma, juktakanaliküler dokularda fibriler bir materyalin birikmesine neden olmaktadır. Bu da deneysel modellerde dışa akım direncinin artmasına yol açmaktadır.<sup>5,6</sup>

Cochlin bir ekstraselüler matriks proteini olup, glokomatöz olguların TM dokularında izlenmekte, ancak normal bireylerde görülmemektedir. Cochlin salınımı maymun organ kültürlerinde ön segmentte [monkey organ cultured anterior segment (MOCAS)] TGF- $\beta$ 2 tedavisinden sonra artma göstermektedir ve Cochlin salınımı tek başına dışa akım direncini ve göz içi basıncını MOCAS deneylerinde artırmaktadır.<sup>7,8</sup>

“Secreted frizzled related protein-1 (sFRP-1)” Wnt sinyal yolunun bir antagonistidir ki glokomlu olguların TM hücrelerinden normal bireylere göre daha farklı salgılanır. Hem kemirgen hem de “perfusion-cultured” insan anterior segment modellerinde yapılan çalışmalar göstermiştir ki Wnt sinyalleri, göz içi basıncının regülasyonundan ve artmış hâliyle dışa akım direnci ile göz içi basıncının artmasından sorumludur.<sup>9</sup>

Aköz humor geleneksel yoldan gözü terk ederken, SC'nin iç duvarındaki tek katlı endotelial tabakanın içinden geçmek zorundadır. Paraselüler veya transselüler porlardan geçerken oluşan genişleme sıvı hareketlenmesini modüle etmektedir. Glokomlu gözlerde subkortikal hücrelerin sertliğinin artması, iç duvar endotelindeki her iki tip porlarda sağlam gözlerle kıyaslandığında, azalmaya neden olmaktadır.<sup>10-13</sup>

Latrunculin, bir aktin depolimerizan ajan olup maymun gözlerinde göz içi basıncı, dışa akım direnci ve SC hücre sertliğinde azalmaya neden olmaktadır. Bununla birlikte enükle edilmiş gözlerde dışa akım direncinin artmasına neden olan SC iç duvarındaki hücre sayısının artmasına yol açmaktadır. Porların yapısı basınç düşürücü bir valf gibi işlem görmesine ve dışa akım direncinin regülasyonuna uygundur.<sup>14-16</sup>

Nitrik oksit (NO), TM'de gevşeme, hücre volumünü azaltma, dışa akım direncini düşürme sonucunda göz içi basıncını azaltmaktadır. NO

endotelial permeabiliteyi de etkileyen endotelial hücreler arasındaki bağlantının sağlanmasında rol oynamaktadır.<sup>17-19</sup> NO sinyali güçlendiren ve serbestleştiren bileşikler tavşan, insan, domuz ve maymun gözlerinde geleneksel dışa akımı güçlendirmektedir. Endotelial NO sentaz (eNOS) salınımı ve vasküler endoteldeki lokasyonu sürdürmeye duyarlıdır. Böylece göz içi basıncı artmakta, SC daralmakta ve sürdürme kuvveti artarsa, eNOS aktivasyonu artarak aköz humorun dışa akımının mekanik sistemini düzenlemektedir.<sup>20-22</sup>

## FARMAKOLOJİK AJANLAR

### RHO KİNAZ (ROCK) İNİHİTÖRLERİ

Rho-kinaz, serine-thernine kinaz-aktin hücre iskelet sistemini kontrol ederek hücre kontraksiyonu, migrasyonu ve adezyonu sağlayan proteindir. TM ve jukstakanaliküler hücrelerin kontraktıl oldukları gösterilmiştir. Bu kontraktılitenin sağlanmasında hücre-iskelet sisteminde Rho-kinazların rolü vardır.

ROCK inhibitörleri hücre morfolojisi ve şeklini etkiler, aktin hücre kontraksiyonu sağlar, ekstraselüler matriks yapısını etkiler, hücre migrasyonunu azaltır, TM ve SC kontraksiyonunu önler ve aköz dışa akımında artışa neden olur. Çok sayıda ROCK inhibitörünün göz içi basıncını düşürücü etkiye sahip olduğu klinik çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>23,24</sup>

ROCK inhibisyonunun göz içi basıncını azaltmadaki bir mekanizmasının da episkleral venöz basıncı azaltmak olduğu tavşanlarda gösterilmiştir. Bu son mekanizma, tedavi sonrası basıncı 10 mmHg veya daha az olan insanlar için hipotez edilmiştir.<sup>25,26</sup>

Ripasudil (Glanatec®, Kowa, Japonya)

%0,1, %0,2, %0,4 konsantrasyonda göz içi basıncında 2-4 mmHg azalma sağladığı, latanoprost ve timolole aditif etkisi olduğu gösterilmiştir. Japonya'da oküler hipertansiyon ve glokomlu hastalarda klinik olarak ilk kullanıma giren ROCK inhibitörü olmuştur. Faz 3 çalışmasında, günde iki kez ripasudil %0,4 kullanımının göz içi basıncında anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir.<sup>27-29</sup>

Netarsudil (Rhopressa® %0,02 oftalmik solüsyon; Aerie Pharmaceuticals Durham, NC, ABD)

Günde bir kez kullanılan ROCK'un küçük moleküler inhibitörü ve norepinefrin taşıyıcısıdır (NET). NET'in inhibisyonu  $\alpha$ 2-adrenerjik reseptörlerin sürekli uyarısını sağlar ve nonpigmente siliyer epitel-yumadaki siklik adenzin monofosfatın intraselüler konsantrasyonunu azaltır. Böylece siliyer cisimden humor aköz sekresyonu azalır. Son prelinik çalışmalar, netarsudilin TM üzerinde antifibrotik etkisi de olduğunu göstermiştir. Faz 3 (Rochet) çalışmalarında, bu ilacın günde iki kez kullanılan timololden daha az etkili olmadığı gösterilmiştir. Olguların yaklaşık %85'inde hiperemi tespit edilmiş olup, bunların %85 kadarı orta şiddette bulunmuştur. İlaça bağlı sistemik önemli bir yan etkiye rastlanmamıştır. Rhopressa Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi® tarafından Kasım 2017 tarihinde tanınmıştır.<sup>30,31</sup>

Netarsudil/latanoprost %0,02/%0,005 (Roclatan™, Aerie Pharmaceuticals Durham, NC, ABD)

Faz 3 denemesi aşamasındadır. Yirmi sekiz günlük bir çalışmada, Roclatan™'in günde bir kez kullanımı, aynı konsantrasyondaki içeriğinin tek tek kullanımından daha fazla göz içi basıncının düşmesini sağlamıştır. Mercury 1, 12 aylık güvenli ve etkili bir çalışma olup, içeriğinin tek tek kullanılmasına karşın kombine kullanımının istatistiksel olarak daha etkili olduğunu göstermiştir. Mercury 2, 90 günlük etkili bir çalışma olup günde bir kez kullanılan Roclatan™'in latanoprosttan 1,8 mmHg, Rhopressa®'dan ise 2,7 mmHg daha fazla göz içi basıncını düşürmüştür.<sup>32</sup>

### NİTRİK OKSİT DONÖRLERİ

Latanoprostene bunod (Vyzulta®, Bausch and Lomb, Rochester, NY, ABD)

Bu molekülde iki mekanizma ve iki hedef kombine edilmiştir. Latanoprostene bunod (LBN), bir NO yüklü prostaglandin F2 $\alpha$  agonist olup latanoprost asit ve butanediol mononitrata metabolize olmaktadır. NO, TM ve SC iç duvarında, siklik guanozin monofosfat (GMP) kullanarak, fonksiyonel/yapısal bir değişiklik sonucunda bir seri olay başlatıp, gevşemeye neden olan bir uyarı sağlamaktadır. Latanoprost temel olarak uvea-skleral dışa akımı artırarak göz içi basıncını düşürmektedir.<sup>33,34</sup>

VOYAGER Faz 2 klinik çalışmasında, LBN'nin göz içi basıncını latanoprosttan 1 mmHg daha fazla düşürdüğü belirlenmiştir. APOLLO, faz 3 klinik bir çalışma olup, LBN %0,024'ün günde bir kez kullanımının, üç aylık kullanımı süresince göz içi basıncını günde iki kez damlatılan timolol maleat %0,5'ten belirgin olarak daha fazla düşürdüğü görülmüştür ( $p < 0,002$ ).<sup>35</sup>

Bir diğer faz 3 klinik çalışma olan LUNAR'da, LBN %0,024'ün günde bir kez akşam olmak üzere üç ay kullanımı süresince, timolol maleat %0,5'in günde iki kez kullanımından daha az etkili olmadığı belirtilmiştir. İlave olarak LBN %0,024'ün tüm zamanlarda göz içi basıncını daha fazla düşürdüğü, iyi bir güvenlik profili olduğu belirlenmiştir.<sup>36</sup>

Benzer şekilde etki gösteren, NO taşıyıcısı bi-matoprost olan NCX 470 ve NCX 667 moleküllerinin faz 2 çalışmaları devam etmektedir.<sup>37</sup>

### ADENOZİN RESEPTÖR AGONİSTLERİ

G protein bağlayan endojen nükleosidlerdir. A1, A2, A3, A4 olarak dört farklı reseptöre sahiptir. TM'de, ekstraselüler matriks ana regülatörü kabul edilir. Matriks metalloprotein sekresyonu sonucu ekstraselüler matriksin yeniden yapılanması ve dışa akım rezistansında azalma nedeni ile göz içi basıncında azalma sağlar. Bu özelliği nedeni ile glokom tedavisinde potansiyel ajan kabul edilmiştir.<sup>38,39</sup>

Trabodenoson (INO-8875 Inotek Pharmaceuticals Corporation, Lexington, MA, ABD)

Yüksek selektif adenosin A1 reseptör agonisti olup hedef hücrelerde proteaz A'nın ve matriks metalloproteinaz-2'nin regülasyonunu sağlar. Yirmi sekiz günlük bir faz 2 tedavisinde trabodenoson oküler hipertansiyonu veya primer açık açılı glokomu olan erişkinler tarafından çok iyi tolere edilmiş olup, klinik olarak önemli sayılabilecek lokal veya sistemik bir yan etkiye neden olmamıştır. Trabodenosonun doza bağımlı göz içi basıncını düşürme etkisi olup, günde iki kez 500 mikrogram gibi en yüksek dozda uygulandığı zaman final dozundan sonra 24 saat süren bir etkisi vardır. Yirmi sekizinci günde oluşan ortalama göz içi basıncı azalma miktarı, 14. günde elde edilenden istatistiksel olarak daha anlamlıdır. Ortalama göz içi ba-

sıncı azalma miktarı plasebo ile karşılaştırıldığı zaman plasebo için düşüş -1,6 mmHg iken, 500 mikrogram alan grupta ise -4,1 mmHg olmuştur. İlk faz 3 çalışmasında göz içi basıncını düşürmede timolol ile karşılaştırıldığı zaman üstünlük göstermemiştir.<sup>40,41</sup>

### YENİ PROSTAGLANDİN ANALOGLARI

Geliştirilmekte olan diğer prostaglandin analogları prostaglandin EP2 ve EP4 reseptör agonistleridir. Agonist-sensitif EP1, EP2 ve EP4 reseptörleri TM hücrelerinde, EP1-EP4 reseptörleri de SC hücrelerinde bulunmaktadır. Glokomatöz gözlerdeki TM ve SC hücreleri, yaş uyumlu kontrol grubu ile kıyaslandığında daha sıkı bir yapıdadır. EP2 ve EP4 agonistleri konvansiyonel dışa akımı, hücre sıkılaşmasını azaltmak suretiyle artırıp, göz içi basıncını azaltıcı etki göstermektedirler. Ancak uvea skleral dışa akımı ve aköz akımını etkilemez.<sup>42,43</sup>

Omidenepag isopropyl (DE-117, Santen Pharmaceuticals, Japonya)

Bir EP2 reseptör agonisti olup faz 3 çalışması devam etmektedir. Faz 2a çalışmasında %0,002 dozu birinci haftada latanoprost %0,005'ten daha etkili olup, dört haftaya kadar latanoprost ile benzer etkisi devam etmektedir. Çalışmadaki hastaların %14,3'ünde konjonktival hiperemi, episkleral hiperemi, orta şiddette ve geçici fotofobi ile ağrı rapor edilirken, kontrol grubunda yan etki gözlenmemiştir.<sup>44</sup>

Sepetaprost (DE-126, Santen Pharmaceuticals, Japonya)

Faz 2b çalışmasındadır. TM'de ve siliyer kasta bulunan EP3 reseptörlerini etkileyerek TM yoluyla humor aközün dışa akımını artırır. Bir Faz 2 klinik çalışmasında, sepetaprost ve latanoprost etki, tolere edilebilirlik ve ortalama göz içi basıncını düşürücü etki açısından kıyaslandığında, sepetaprost -7,2 mmHg, latanoprost -6,6 mmHg'lık bir düşme sağlamıştır.<sup>45</sup>

### DiĞER MOLEKÜLLER

Kannabionidler: Topikal selektif kannabinoid reseptörleri aköz yapımını azaltarak ve dışa akımı artırarak göz içi basıncını düşürmektedir. Etki süresi kısa, yan etkileri fazladır.

Latrunculin B: TM'de aktin hücre iskelet sistemini etkileyerek SC iç duvarının açılması nedeni ile göz içi basıncında azalmaya neden olmaktadır. Göz içi basıncında Faz 1 klinik çalışma dört farklı konsantrasyonda %0,005, %0,01, %0,02, ve %0,05, değerlendirilmiş, 4 mmHg'lik bir azalma saptanmıştır. Korneal yan etkileri ve çözünürlüğünün iyi olmaması dezavantaj oluşturmaktadır.

Endotelin 1, TGF- $\beta$ , ghrelin, anjiyotensin II, serotonin gibi moleküller TM'de fagositoz, hücre iskelet sistemi etkileme veya uvea skleral akım etkileri nedeni ile araştırılmaya devam eden moleküllerdir.<sup>46-48</sup>

## GLOKOM TEDAVİSİNDE İLAÇ SALINIMLI İMPLANTLAR

Glokomun ilaçla tedavisine kötü uyum gösteren, oftalmoloğa ulaşmakta güçlük çeken olgular için tedavide göz içi basıncının kontrolünü sağlamak için ilaç salımlı implantlar yüz güldürücü sonuçlar vermekte ve hâlen araştırılmaya devam edilmektedir.

### Bimatoprost Ring (Allergan, Dublin)

Kapakların altına, göz yüzeyine yerleştirilir ve altı ay kadar bimatoprost salınımına devam eder. Faz 2 safhasında, randomize kontrollü bir çalışmada, timolol tedavisi ile karşılaştırılmış olup dokuz zamanlı uygulamanın ikisinde farklılık göstermiştir. Tedavide beklenmeyen bir yan etki gözlenmemiş, sadece bimatoprost exposure tespit edilmiştir. Altı ayda vakaların %88,5'inde, herhangi bir klinisyenin yardımı olmaksızın yerinde kalabilmiştir.<sup>49</sup>

### Sürekli Salımlı Bimatoprost İmplant (Allergan, Dublin)

Bimatoprost salınımı yapan, biyolojik olarak çözünebilen intrakameral implant çalışması faz 3 aşamasındadır. Bu fazın başlangıç aşamasında bimatoprostun implantı dört ay boyunca glokom hastalarının %92'sinde göz içi basıncını 7,2-9,5 mmHg arasında düşürmüş olup, diğer gözde bir kez topikal bimatoprost %0,03 kullanımı ile 8,4 mmHg'lik bir düşme izlenmiştir. İmplantın iyi bir güvenlik profiline sahip olduğu izlenmiştir.<sup>50</sup>

### ENV515 (Envisia Therapeutics, North Carolina, USA)

Intrakameral olarak enjekte edilebilen ve biyolojik olarak çözülebilen bir travoprost molekülüdür. Glokom hastalarında uygulanan bir faz 2 çalışmasında, ENV515'in bir kez uygulanmasının oluşturduğu göz içi basıncı düşme miktarının dokuz ay boyunca topikal olarak uygulanan latanoprost, bimatoprost ve %0,5 timolol maleat ile kıyaslanabilir olduğu gösterilmiştir. ENV515 iyi tolere edilebilen, ciddi bir yan etkisi olmayan, kornea endoteli ve kalınlığında değişim oluşturmeyen bir moleküldür.<sup>51</sup>

### iDose (Glaukos, California)

Bir diğer sürekli salımlı travoprost intraoküler implant olup faz 2 çalışmasındadır. Titanyum implant, mikroinvaziv glokom cerrahisinde kullanılan aletler ile karşılaştırılabilir büyüklüktedir. Alet ön kamaraya implante edildikten sonra çapa şeklindeki ön kısmı TM yoluyla skleral doku içine yönlendirilir ve oradan uzun süreli ve terapötik seviyede salınım oluşur.<sup>52</sup>

### Lipozomal Latanoprost (Peregrine Oftalmik Pte. Ltd., Singapur)

Latanoprostun, bir nanolipozom ilaç dağıtım sistemi olan lipozomal subkonjonktival enjeksiyon yoluyla uygulanabilir olduğu ve iyi tolere edildiği görülmüştür. Altı hastada yapılan ilk çalışmalar, enjeksiyondan sonra üç aya kadar  $\geq$ %20 göz içi basıncı azalması ( $p=0,001$ ) göstermiştir. Bu ürünün bir Faz 2 çalışması tamamlanmıştır, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde deneme sürümü mevcut olup henüz sonuçları yayımlanmamıştır.

Ayrıca travoprost ve latanoprostun tıbbi tedavi olarak punktum ve kanaliküle uygulanacak ve absorbe olabilmeyen silikon hidrojel plaklar şeklinde tıkaç formları tasarlanmıştır.

Latanoprost punktum tıkaçı (L-PPDS, MatiTherapeutics, Inc., Austin, TX, ABD)'nin Faz 2 çalışmaları henüz yayımlanmamıştır.<sup>53</sup>

Travoprost punktum tıkaçı (Ocular Therapeutics, Inc., Bedford, MA, ABD)

ABD'de Faz 2 klinik çalışmalarını tamamlamış, ancak Singapur'da yürütülen ve sadece 26 adet

tıkaç yerleştirilen 17 olguluk küçük bir çalışma yayımlanmıştır. Bu çalışmada, 10 günde göz içi basıncında %24'lük, 30 günde ise %15,6'lık bir azalma görülmüştür.<sup>54</sup>

Topical Ophthalmic Drug Delivery Device (TODDD™) (Amorphex Therapeutics, ABD) yumuşak ve fleksibl bir alet olup gözyaşı yüzeyinde kalmakta ve tamamıyla kapak altında gizlenmektedir. Hastanın kendisi tarafından kolaylıkla değiştirilebilmekte ve sadece göz içi basıncı ile ilgili olmayıp diğer oküler problemler için de kullanılmaktadır. Timolol ile yüklenmiş TODDD tamamıyla Faz 2 aşamasındadır ve göz içi basıncının düşürülmesinde güvenli, konforlu ve 180 güne kadar kesintisiz etkiye sahiptir. Benzer şekilde timolol yüklenmiş nanopartiküllerin kontakt lensler aracılığı ile yaklaşık üç ay boyunca göz içi basıncında azalma sağladığı bildirilmiştir.<sup>55</sup>

## NÖROPROTEKSİYON

Glokomda nöronal ölümün altını çizen patolojik süreçler, dünya çapında yoğun araştırma çalışmalarının odağı olmuştur. Bu mekanizmaların karmaşıklığını gözlemleyerek, glokom tarafından uyarılan nörodejeneratif olayları engelleme potansiyeline sahip olan çeşitli moleküller tespit edilmiştir.

Yüzden fazla nöroprotektif ilaç adayının çoğu; başarılı prelinik verilere rağmen Faz 2'nin çoğunu ve hemen hemen tüm Faz 3 klinik deneylerini geçememiş, etkinliği, kabul edilebilir güvenliği veya hasta yararını göstermede başarısız olmuştur.

Memantin; Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılmakta olan glutamat N-metil-D-aspartat alt tipi reseptör antagonistidir ve glokomun hayvan modellerinde inandırıcı nöron koruyucu etki göstermiştir. Fakat beş yıldan fazla süren bir faz 3 randomize çok-merkezli klinik çalışma, glokomlu hastalarda görme alanı kaybının ilerlemesinin önlenmesinde önemli bir fayda ortaya koymamıştır.<sup>56</sup>

Koenzim Q10 (CoQ10); mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda kritik bir rol oynayan mitokondriyal solunum zincirinin önemli bir bileşenidir. Oksidatif stresle zarar gören DNA'yı koruyarak antioksidan rolü oynamaktadır. Glokomlu olgularda göz içi basıncını düşürücü tedaviye ek olarak

CoQ10 kullanılması ile patern elektroretinogram ve vizüel uyarılmış potansiyellerde artış olduğu bildirilmiştir.<sup>57</sup>

Sitikolin (sitidin 5'-difoskokolin) iç mitokondriyal membranın kardiyolipin fosfolipid bileşen seviyelerini yeniden oluşturan fosfolipidlerin ve fosfatidilkolinin sentezini harekete geçirmektedir.

Ayrıca tirozin hidroksilaz aktivitesini artırmakta ve dopamin geri alımını inhibe ederek dopamin seviyelerini artırmaktadır. Bunun yanında, sitikolin, noradrenalin, serotonin ve asetilkolin gibi diğer nörotransmitterlerin düzeylerini de artırmaktadır. Bu nedenle serebrovasküler ve nörodejeneratif hastalıklarda koruyucu etkileri literatürde geniş ölçüde tartışılmıştır.

Son zamanlarda, Parisi ve ark.nın prospektif, randomize bir çalışmada, göz içi basıncını düşürücü ajanlara ek olarak günde üç kez sitikolinin topikal damla formunun uygulanmasının patern elektroretinogram ve vizüel uyarılmış potansiyellerde önemli derecede iyileşme sağladığı doğrulanmıştır. OMK1, (Omikron Italia s.r.l.) %2 sitikolin, %0,2 HA ve %0,01 BAK içeren preparat AB'de takviye olarak onay almıştır.<sup>58</sup>

## GEN TEDAVİSİ

Hücre içi fonksiyonları modifiye etmek için vektörler aracılığı ile gen taşınmasıyla defektif genin düzeltilmesi ve hücre içi var olan fonksiyonların değiştirilmesi amaçlanmaktadır.

Glokom tedavisinde TM, siliyer cisim ve epitel hücreleri, retinal ganglion hücreler (RGH) ve optik sinir hücrelerine gen tedavisi uygulanabilir.

Deneyisel çalışmalarda, steroide bağlı glokom geliştirilen hayvanlarda vektörle MMP geni taşınmış ve TM'de MMP gen tedavisi gerçekleştirilmiş olup, steroid glokomu gelişmesinin önlenildiği ve dışa akımda %50 artış olduğu bildirilmiştir.<sup>59</sup> TM'de ekstraselüler matriks materyali modülatör genlerinin ekspresyonu gelecekte umut verici olabilir.

Deneyisel çalışmalarda, BDNF yüklenmiş adenoviral vektörün intravitreal enjeksiyonu ile Müller hücrelerine gen aktarılmasının, RGH sağkalımını artırdığı gösterilmiştir.<sup>60</sup>

Kaspaz engelleyici protein 4 AVV vektörü verilmesi RGH ileti yollarının modülasyonu, glokom modelinde rekombinant AAV vektörleri antiapoptotik genlerin iletimi ile RGH'de nöroproteksiyon [Antiapoptotik protein Bcl-X (L)], mitokondri membran bütünlüğünü koruyan mediyatördür.] sağlanabilir.<sup>61</sup>

#### Small Interfering RNA (siRNA)

Bamosiran (SYL040012) (Sylentis S.A., Tres Cantos, Madrid, İspanya), çıplak bir siRNA olup, Faz 2 klinik çalışmaları tamamlanmıştır. Gen dışı vurumunu engelleyerek  $\beta$ 2-adrenerjik reseptörlerin inhibisyonu yoluyla çalışmaktadır. Bunun sonucunda timolole benzer şekilde aköz humor üretiminde azalmaya yol açmaktadır. Faz 1 ve faz 2 çalışmalarında timolol ile karşılaştırıldığında göz içi basıncını düşürmede etkinliklerinin benzer olduğu gösterilmiştir. Ayrıca timololün aritmi, bradikardi, bronkospazm gibi önemli sistemik yan etkileri, bu ilacın sadece oküler dokularda kalması nedeni ile görülmemiştir.<sup>62-65</sup>

## KÖK HÜCRE TEDAVİSİ

Embriyonik, erişkin dokulardan elde edilen ve yeniden programlanan hücreler kök hücre kaynağı olabilir. Nörodejeneratif bir hastalık olan glokom tedavisinde kök hücre, gelecekte trabeküler hasarın onarılması, RGH ve optik sinir rejenerasyonunda kullanılabilir.

Aynı zamanda sağ kalan nöronlar için immün sistem modülasyonu, nörotrofik faktörlerin salgılanması veya eksitotoksitesiteyi azaltarak nöroprotektif etki sağlayabilir.

Deneysel çalışmalarda, ön kamaraya enjekte edilen mezenkimal kaynaklı kök hücrelerin, TM rejenerasyonunu ve siliyer cisim pigment epiteli progenitörü olduğu gösterilmiştir. Vitreus içine veya subretinal uygulanan kök hücrenin integrasyon ve diferansiyasyon gösterdiği immünohistokimyasal çalışmalarla gösterilmiş, RGH korunmasını sağladığı bildirilmiştir.<sup>66-68</sup>

Sonuç olarak; glokomun patofizyolojisinde bilinmeyenler aydınlatıldıkça, gelecekte bu multifaktöriyel hastalığın tedavisinde, daha etkili moleküller, daha kolay ilaç uygulama yöntemleri ve daha kişisel tedavi stratejileri yer alacaktır.

#### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

#### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

#### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** İclal Yücel; **Tasarım:** Diğdem Beğendi; **Denetleme/Danışmanlık:** İclal Yücel; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Diğdem Beğendi; **Analiz ve/veya Yorum:** İclal Yücel; **Kaynak Taraması:** Diğdem Beğendi; **Makalenin Yazımı:** Diğdem Beğendi; **Eleştirel İnceleme:** İclal Yücel; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** İclal Yücel.

## KAYNAKLAR

1. Kaufman PL, Mohr ME, Riccomini SP, Rasmussen CA. Glaucoma drugs in the pipeline. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2018;7(5):345-51.
2. Fautsch MP, Johnson DH. Aqueous humor outflow: what do we know? Where will it lead us? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(10):4181-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
3. Clark AF, Brothie D, Read AT, Hellberg P, English-Wright S, Pang IH, et al. Dexamethasone alters F-actin architecture and promotes cross-linked actin network formation in human trabecular meshwork tissue. *Cell Motil Cytoskeleton*. 2005;60(2):83-95. [Crossref] [PubMed]
4. Filla MS, Schwinn MK, Sheibani N, Kaufman PL, Peters DM. Regulation of cross-linked actin network (CLAN) formation in human trabecular meshwork (HTM) cells by convergence of distinct  $\beta$ 1 and  $\beta$ 3 integrin pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(12):5723-31. [Crossref] [PubMed] [PMC]
5. Prendes MA, Harris A, Wirotko BM, Gerber AL, Siesky B. The role of transforming growth factor  $\beta$  in glaucoma and the therapeutic implications. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(6):680-6. [Crossref] [PubMed]
6. Shepard AR, Millar JC, Pang IH, Jacobson N, Wang WH, Clark AF. Adenoviral gene transfer of active human transforming growth factor- $\beta$ 2 elevates intraocular pressure and reduces outflow facility in rodent eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(4):2067-76. [Crossref] [PubMed]

7. Kaufman PL, Rasmussen CA. Advances in glaucoma treatment and management: outflow drugs. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(5):2495-500. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
8. Bhattacharya SK, Gabelt BT, Ruiz J, Picciani R, Kaufman PL. Cochlin expression in anterior segment organ culture models after TGFβ2 treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(2):551-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
9. Mao W, Wordinger RJ, Clark AF. Focus on molecules: SFRP1. *Exp Eye Res.* 2010;91(5):552-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. Stamer WD, Braakman ST, Zhou EH, Ethier CR, Fredberg JJ, Overby DR, et al. Biomechanics of Schlemm's canal endothelium and intraocular pressure reduction. *Prog Retin Eye Res.* 2015;44:86-98. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
11. Overby DR, Zhou EH, Vargas-Pinto R, Pedrigi RM, Fuchshofer R, Braakman ST, et al. Altered mechanobiology of Schlemm's canal endothelial cells in glaucoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(38):13876-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
12. Allingham RR, de Kater AW, Ethier CR, Anderson PJ, Hertzmark E, Epstein DL. The relationship between pore density and outflow facility in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33(5):1661-9.
13. Johnson M, Chan D, Read AT, Christensen C, Sit A, Ethier CR. The pore density in the inner wall endothelium of Schlemm's canal of glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(9):2950-5.
14. Vargas-Pinto R, Gong H, Vahabikashi A, Johnson M. The effect of the endothelial cell cortex on atomic force microscopy measurements. *Biophys J.* 2013;105(2):300-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
15. Ethier CR, Read AT, Chan DW. Effects of latrunculin-B on outflow facility and trabecular meshwork structure in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(5):1991-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Overby D, Stamer D, Johnson M. The changing paradigm of outflow resistance generation: towards synergistic models of the JCT and inner wall endothelium. *Exp Eye Res.* 2009;88(4):656-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
17. Dismuke WM, Mbadugha CC, Ellis DZ. NO-induced regulation of human trabecular meshwork cell volume and aqueous humor outflow facility involve the BKCa ion channel. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2008;294(6):C1378-86. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Wiederholt M, Sturm A, Lepple-Wienhues A. Relaxation of trabecular meshwork and ciliary muscle by release of nitric oxide. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(5):2515-20.
19. Ellis DZ, Sharif NA, Dismuke WM. Endogenous regulation of human Schlemm's canal cell volume by nitric oxide signaling. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(11):5817-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Borghi V, Bastia E, Guzzetta M, Chirolì V, Toris CB, Batugo MR, et al. A novel nitric oxide releasing prostaglandin analog, NCX 125, reduces intraocular pressure in rabbit, dog, and primate models of glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2010;26(2):125-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Nathanson JA. Nitrovasodilators as a new class of ocular hypotensive agents. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;260(3):956-65.
22. Stamer WD, Lei Y, Boussoimmier-Calleja A, Overby DR, Ethier CR. eNOS, a pressure-dependent regulator of intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(13):9438-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
23. Novack GD. RHO-kinase inhibitors for the treatment of glaucoma. *Drugs Future.* 2013;38(2):107-13. [[Crossref](#)]
24. Inoue T, Tanihara H. Rho-associated kinase inhibitors: a novel glaucoma therapy. *Prog Retin Eye Res.* 2013;37:1-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Kiel JW, Kopczynski CC. Effect of AR-13324 on episcleral venous pressure in Dutch belted rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015;31(3):146-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. Levy B, Ramirez N, Novack GD, Kopczynski C. Ocular hypotensive safety and systemic absorption of AR-13324 ophthalmic solution in normal volunteers. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(5):980-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Tanihara H, Inatani M, Honjo M, Tokushige H, Azuma J, Araie M. Intraocular pressure-lowering effects and safety of topical administration of a selective ROCK inhibitor, SNJ-1656, in healthy volunteers. *Arch Ophthalmol.* 2008;126(3):309-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T, Kuwayama Y, Abe H, Araie M; K-115 Clinical Study Group. Phase 2 randomized clinical study of a Rho kinase inhibitor, K-115, in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(4):731-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T, Kuwayama Y, Abe H, Suganami H, et al; K-115 Clinical Study Group. Additive intraocular pressure-lowering effects of the Rho kinase inhibitor ripasudil (K-115) combined with timolol or latanoprost: A Report of 2 randomized clinical trials. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(7):755-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Aerie Pharmaceuticals initiates fourth phase 3 clinical trial of Rhopressa (NASDAQ: AERI). UW-Madison Libraries Web site. September 24, 2015. [[Link](#)]
31. Aerie Pharmaceuticals reports positive topline efficacy results of Rocket 4 phase 3 trial of Rhopressa™ (Netarsudil Ophthalmic Solution) 0.02% (NASDAQ: AERI). Aerie Pharmaceuticals Web site. October 27, 2016. [[Link](#)]
32. Aerie Pharmaceuticals reports positive Roclatan (netarsudil/latanoprost ophthalmic solution) 0.02%/0.005% phase 3 topline efficacy results. Aerie Pharmaceuticals Web site. May 24, 2017. [[Link](#)]
33. Cavet ME, Vittitow JL, Impagnatiello F, Ongini E, Bastia E. Nitric oxide (NO): an emerging target for the treatment of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(8):5005-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Impagnatiello F, Toris CB, Batugo M, Prasanna G, Borghi V, Bastia E, Ongini E, et al. Intraocular Pressure-Lowering Activity of NCX 470, a Novel Nitric Oxide-Donating Bimatoprost in Preclinical Models. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(11):6558-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Weinreb RN, Ong T, Scassellati Sforzolini B, Vittitow JL, Singh K, Kaufman PL; VOYAGER study group. A randomised, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0.005% in the treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: the VOYAGER study. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(6):738-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
36. Medeiros FA, Martin KR, Peace J, Scassellati Sforzolini B, Vittitow JL, Weinreb RN. Comparison of latanoprostene bunod 0.024% and timolol maleate 0.5% in open-angle glaucoma or ocular hypertension: the LUNAR study. *Am J Ophthalmol.* 2016;168:250-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Antipolis S. Nicox provides clinical and regulatory update for NCX 470 for IOP lowering. January 24, 2017. [[Link](#)]
38. Agarwal R, Agarwal P. Newer targets for modulation of intraocular pressure: focus on adenosine receptor signaling pathways. *Expert Opin Ther Targets.* 2014;18(5):527-39. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Zhong Y, Yang Z, Huang WC, Luo X. Adenosine, adenosine receptors and glaucoma: an updated overview. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1830(4):2882-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Myers JS, Sall KN, DuBiner H, Slomowitz N, McVicar W, Rich CC, et al. A dose-escalation study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and efficacy of 2 and 4 weeks of twice-daily ocular trabodenosen in adults with ocular hypertension or primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2016;32(8):555-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Prowse C. Inotek announces top-line results for MATrx-1, first phase 3 trial of trabodenosen for glaucoma. Inotek Pharma Web site. January 3, 2017 [[Link](#)]



42. Harris A, Ward CL, Rowe-Rendleman CL, Ouchi T, Wood A, Fujii A, et al. Ocular hypotensive effect of ONO-9054, an EP3/FP receptor agonist: results of a randomized, placebo-controlled, dose escalation study. *J Glaucoma*. 2016;25(10):e826-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Woodward DF, Nilsson SF, Toris CB, Kharlamb AB, Nieves AL, Krauss AH. Prostanoid EP4 receptor stimulation produces ocular hypotension by a mechanism that does not appear to involve uveoscleral outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(7):3320-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Ihekoromadu N, Lu F, Iwamura R, Yoneda K, Kawabata-Odani N, Kamal Shams N. Safety and efficacy of DE-117, a selective EP2 agonist in a phase 2a study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:5708.
45. A phase IIb safety and efficacy study of DE-126 ophthalmic solution in primary open-angle glaucoma or ocular hypertension-Angel Study. US National Library of Medicine Web site. July 13, 2017. [[Link](#)]
46. Rocha-Sousa A, Rodrigues-Araújo J, Gouveia P, Barbosa-Breda J, Azevedo-Pinto S, Pereira-Silva P, et al. New therapeutic targets for intraocular pressure lowering. *ISRN Ophthalmol*. 2013;2013:261386. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
47. Bettin P, Di Matteo F. Glaucoma: present challenges and future trends. *Ophthalmic Res*. 2013;50(4):197-208. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Yüksel N, Cinik R. [Future perspectives of glaucoma medical treatment] *Glokom-Katarakt. Özel sayı* 2016;11(1):149-54.
49. Brandt JD, Sall K, DuBiner H, Benza R, Alster Y, Walker G, et al; Collaborators. Six-month intraocular pressure reduction with a topical bimatoprost ocular insert: results of a phase II randomized controlled study. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1685-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Positive phase I/II interim data of bimatoprost sustained-release implant for IOP therapy in glaucoma. Allergan Web site. November 16, 2015. [[Link](#)]
51. Safety and efficacy of ENV515 travoprost extended release (XR) in patients with bilateral ocular hypertension or primary open angle glaucoma. US National Library of Medicine Web site. February 26, 2015. [[Link](#)]
52. Glaukos will begin phase II clinical trial for iDose travoprost intraocular implant in glaucoma patients. Glaukos Web site. January 7, 2016 [[Link](#)]
53. U.S. National Institutes of Health Clinical Trials. A study of the L-PPDS with adjunctive Xalatan® Eye drops in subjects with OH or OAG. [[Link](#)]
54. Perera SA, Ting DS, Nongpiur ME, Chew PT, Aquino MC, Sng CC, et al. Feasibility study of sustained-release travoprost punctum plug for intraocular pressure reduction in an Asian population. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:757-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
55. Product development. Amorphex Therapeutics LLC Web site. April 2, 2016. [[Link](#)]
56. Weinreb RN, Liebmann JM, Cioffi GA, Goldberg I, Brandt JD, Johnson CA, et al. Oral memantine for the treatment of glaucoma: design and results of 2 randomized, placebo-controlled, phase 3 studies. *Ophthalmology*. 2018;125(12):1874-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Parisi V, Centofanti M, Gandolfi S, Marangoni D, Rossetti L, Tanga L, et al. Effects of coenzyme Q10 in conjunction with vitamin E on retinal-evoked and cortical-evoked responses in patients with open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2014;23(6):391-404. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Parisi V, Centofanti M, Ziccardi L, Tanga L, Michelessi M, Roberti G, et al. Treatment with citicoline eye drops enhances retinal function and neural conduction along the visual pathways in open angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(8):1327-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Gerometta R, Kumar S, Shah S, Alvarez L, Candia O, Danias J. Reduction of steroid-induced intraocular pressure elevation in sheep by tissue plasminogen activator. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(13):7903-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
60. He S, Park YH, Yorio T, Krishnamoorthy RR. Endothelin-mediated changes in gene expression in isolated purified rat retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(10):6144-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
61. Stankowska DL, Minton AZ, Rutledge MA, Mueller BH 2nd, Phatak NR, He S, et al. Neuroprotective effects of transcription factor Bn3b in an ocular hypertension rat model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(2):893-907. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
62. Martínez T, González MV, Roehl I, Wright N, Pañeda C, Jiménez AI. In vitro and in vivo efficacy of SYL040012, a novel siRNA compound for treatment of glaucoma. *Mol Ther*. 2014;22(1):81-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
63. Gonzalez V, Moreno-Montanes J, Oll M. Results of Phase IIB SYLTAG clinical trial with bamosiran in patients with glaucoma. Poster session presented at: Annual Meeting of The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO); 2016 May 1-5; Seattle, WA.
64. Moreno-Montañés J, Sádaba B, Ruz V, Gómez-Guiu A, Zarranz J, González MV, et al. Phase I clinical trial of SYL040012, a small interfering RNA targeting beta-adrenergic receptor 2, for lowering intraocular pressure. *Mol Ther*. 2014;22(1):226-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
65. Schehlein EM, Novack G, Robin AL. New pharmacotherapy for the treatment of glaucoma. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(18):1939-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
66. Johnson TV, Bull ND, Hunt DP, Marina N, Tomarev SI, Martin KR. Neuroprotective effects of intravitreal mesenchymal stem cell transplantation in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(4):2051-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
67. Emre E, Yüksel N, Duruksu G, Pirhan D, Subaşı C, Erman G, et al. Neuroprotective effects of intravitreally transplanted adipose tissue and bone marrow-derived mesenchymal stem cells in an experimental ocular hypertension model. *Cytotherapy*. 2015;17(5):543-59. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. Du Y, Yun H, Yang E, Schuman JS. Stem cells from trabecular meshwork home to TM tissue in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(2):1450-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]