

# Las acuaporinas como dianas terapéuticas en la hipertensión ocular asociada al glaucoma.

Elena Moreno-López<sup>a</sup>, Julián García-Feijóo, Vanessa Andrés-Guerrero

Servicio de Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos.; IdISSC, Madrid, España.

a. emoren08@ucm.es

VI Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2021.

29 de marzo a 30 de abril, 2021. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.

**Palabras clave:** glaucoma; presión intraocular; acuaporinas; AQP1; AQP4; hipotensores

## Resumen

El glaucoma se considera un conjunto de enfermedades en las que se produce una pérdida irreversible de la visión por muerte gradual de las células ganglionares de la retina (CGR). De acuerdo a la OMS, el glaucoma es una de las principales causas de ceguera a nivel mundial, estimándose en 111,8 millones de personas en 2040 lo que corresponde a un aumento del 74% con respecto a 2013. La etiología del glaucoma es diversa, siendo la presión intraocular (PIO) elevada el principal factor de riesgo sobre el que se puede actuar, aunque en ocasiones el glaucoma se desarrolla con PIO normales (1,2).

El incremento de PIO se produce debido a un desequilibrio entre la producción y la eliminación del humor acuoso (HA). El HA es un líquido claro que rellena el espacio que existe entre la córnea y la lente (segmento anterior), proporcionando nutrientes y oxígeno a estas estructuras que, siendo avasculares, deben permanecer transparentes para permitir la transmisión lumínica hacia el interior del ojo. Su síntesis se produce constantemente en el cuerpo ciliar mediante diferentes mecanismos, siendo el principal la secreción activa, responsable del 80-90% del total de la producción, por medio de transportadores proteicos y enzimas, como la anhidrasa carbónica. El drenaje de HA se produce principalmente a través de la malla trabecular (MT) y el canal de Schlemm (CS) hacia el sistema circulatorio. El aumento de la PIO se produce principalmente por la disminución en el flujo de salida del HA (3). Como consecuencia, se produce la muerte progresiva de las células ganglionares de la retina (CGR), lo que conduce a la pérdida irreversible de la visión.

Existen numerosos tratamientos farmacológicos que reducen la PIO disminuyendo la síntesis de HA, como son los  $\beta$ -bloqueantes, los  $\alpha$ -agonistas y los inhibidores de la anhidrasa carbónica. Otros fármacos ejercen su acción aumentando la salida del HA, como los donadores de óxido nítrico y las prostaglandinas (4). En la actualidad, las acuaporinas están en estudio como potenciales dianas terapéuticas en la hipertensión ocular asociada al glaucoma.

Las acuaporinas (AQPs) son una familia de canales transmembrana cuya función es transportar agua y solutos de bajo peso molecular. Tienen una distribución amplia por todo el organismo, existiendo un total de 13 tipos. A nivel ocular, la AQP1 se expresa en el epitelio del cristalino, el endotelio de la córnea, la MT y el epitelio ciliar; la AQP3 se localiza en la conjuntiva y el epitelio de la córnea; la AQP4 en las células de Müller, nervio óptico y el epitelio ciliar; y por último, la APQ9 en el nervio óptico (5,6).

En diferentes estudios se ha demostrado el papel de las acuaporinas en la regulación del HA. En ratones knockout para la proteína AQP1 y AQP4 se observó una reducción significativa en la producción de HA a través del epitelio ciliar y, por tanto, una reducción en la PIO con respecto al fenotipo silvestre de hasta 1,8 mmHg (PIO basal: 16mmHg) (7). También se ha estudiado el drenaje de HA mediante la alteración de los niveles de expresión de AQP1, observándose una modificación en el volumen de las células MT, conduciendo a la disminución de la salida de HA en un 8% (8). Mediante el uso de técnicas más avanzadas, como la edición genética con la técnica CRISPR-Cas9 en AQP1, se consiguió disminuir la PIO hasta en un 22%, preservándose la pérdida de CGR (9). Estos resultados indican el uso potencial de las acuaporinas en el tratamiento de la hipertensión ocular asociada al glaucoma.

1. Weinreb, Robert N.; Aung, Tin; Medeiros, Felipe A. (2014). The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma. *JAMA*, 311(18), 1901–. doi:10.1001/jama.2014.3192
2. Tham, Yih-Chung; Li, Xiang; Wong, Tien Y.; Quigley, Harry A.; Aung, Tin; Cheng, Ching-Yu (2014). Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040. *Ophthalmology*, 121(11), 2081–2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
3. Andrés-Guerrero, Vanessa; García-Feijóo, Julián; Konstas, Anastasios Georgios (2017). Targeting Schlemm's Canal in the Medical Therapy of Glaucoma: Current and Future Considerations. *Advances in Therapy*, 34(5), 1049–1069. doi:10.1007/s12325-017-0513-z
4. Marshall, Leisa L.; Hayslett, Renée L.; Stevens, Gregg A. (2018). Therapy for Open-Angle Glaucoma. *The Consultant Pharmacist*, 33(8), 432–445. doi:10.4140/TCP.n.2018.432
5. Patil, Rajkumar; Wang, Haishan; Sharif, Najam A.; Mitra, Alok (2017). Aquaporins: Novel Targets for Age-Related Ocular Disorders. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, (), jop.2017.0024–. doi:10.1089/jop.2017.0024
6. Verkman, A.S.; Javier Ruiz-Ederra; Marc H. Levin (2008). Functions of aquaporins in the eye. , 27(4), 420–433. doi:10.1016/j.preteyeres.2008.04.001
7. Zhang, D., Vetrivel, L., & Verkman, A. S. (2002). Aquaporin deletion in mice reduces intraocular pressure and aqueous fluid production. *The Journal of general physiology*, 119(6), 561–569.

8. Stamer, W. D., Peppel, K., O'Donnell, M. E., Roberts, B. C., Wu, F., & Epstein, D. L. (2001). Expression of aquaporin-1 in human trabecular meshwork cells: role in resting cell volume. *Investigative ophthalmology & visual science*, 42(8), 1803-1811.
9. Wu, J., Bell, O. H., Copland, D. A., Young, A., Pooley, J. R., Maswood, R., & Chu, C. J. (2020). Gene therapy for glaucoma by ciliary body aquaporin 1 disruption using CRISPR-Cas9. *Molecular Therapy*, 28(3), 820-829.

**Cita:** Moreno-López, Elena; García-Feijóo, Julián; Andrés-Guerrero, Vanessa (2021) Las acuaporinas como dianas terapéuticas en la hipertensión ocular asociada al glaucoma. Actas del VI Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2021. 29 de marzo a 30 de abril, 2021. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. *dianas* 10 (1): e202103e04. ISSN 1886-8746 (electronic) [journal.dianas.e202103e04](https://doi.org/10.1007/s10017-021-01518-1)  
<http://www3.uah.es/dianas?e202103e04>. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

**Copyright:** © Moreno-López E, García-Feijóo J, Andrés-Guerrero V. Algunos derechos reservados. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>