



ADMINISTRACIÓ TÒPICA OCULAR DE GLP-1: UNA NOVA ESTRATÈGIA TERAPÈUTICA PER AL TRACTAMENT DE LA RETINOPATIA DIABÈTICA

Rafael Simó Canonge

VHIR Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron

1. Resum

Estat actual del tema i hipòtesi

La retinopatia diabètica (RD) continua essent la principal causa de ceguesa entre la població en edat laboral dels països desenvolupats. Les mesures terapèutiques de què disposem van dirigides a estadis avançats de la malaltia. Per això, són necessàries estratègies preventives aplicades a estadis més precoços. En aquest sentit, hi ha evidència que la neurodegeneració de la retina té un paper essencial en el desenvolupament de l'RD i l'ús de col·liris neuroprotectors en estadis inicials de la malaltia és un tema de creixent interès. Recentment hem demostrat que l'administració tòpica d'agonistes de GLP-1R impedeix la neurodegeneració de la retina i la ruptura de la barrera hematoretinal. Així, és raonable la hipòtesi que els agonistes de GLP-1R poden tenir un paper important en el tractament de les primeres etapes de l'RD.

Objectius

Els objectius principals són:

1. Explorar els mecanismes implicats en la neuroprotecció mediada per l'administració tòpica de GLP-1.
2. Investigar la relació entre la neurona i la protecció microvascular conferida per GLP-1.
3. Dur a terme estudis d'efectivitat de la dosi i de farmacocinètica de GLP-1 administrat de manera tòpica (col·liri).

Objectius addicionals:

1. Explorar si hi ha una disminució progressiva de la producció de GLP-1 a les retines humanes relacionada amb l'edat i la durada de la diabetis.
2. Examinar si l'administració tòpica d'inhibidors de DPP-4 és efectiva per prevenir la neurodegeneració de la retina induïda per la diabetis.

Resultats esperats

Els resultats permetran conèixer millor els mecanismes implicats en els efectes beneficiosos del GLP-1 en estadis precoços de l'RD i podrien constituir la base de futurs assajos clínics. Finalment, la nostra proposta podria tenir un impacte social i sanitari si es reduïssin els costos d'aquesta devastadora complicació de la diabetis.

2. Resultats

A continuació, es resumeixen els principals resultats obtinguts amb relació als objectius plantejats.

Mecanismes implicats en l'acció beneficiosa de GLP-1 en retina: neuroprotecció i prevenció d'anomalies microvasculars

S'han investigat els mecanismes pels quals GLP-1 prevé la neurodegeneració de la retina i evita les alteracions microvasculars inicials (disrupció de la barrera hematoretinal) induïdes per la diabetis en un model experimental (ratolí db/db). Hem demostrat que l'acció neuroprotectora es produeix per la inducció de senyals provida (és a dir, fosforilació d'AKT) i pel seu efecte en el metabolisme del glutamat. A més, hem observat que GLP-1 té un efecte antiinflamatori potent.

Expressió de GLP-1 en retines humanes

S'ha demostrat que hi ha expressió de GLP-1 en retines humanes i que està disminuïda en les retines de donants diabètics. Tanmateix, no hem detectat diferències en l'expressió del receptor de GLP-1 en retines de donants diabètics sense retinopatia o amb retinopatia lleu en comparació amb retines de donants no diabètics.

Efecte de la inhibició de DPP-4 en el contingut de GLP-1 en retina i avaluació del seu paper en les alteracions neurovasculars induïdes per la diabetis

Hem observat que dos inhibidors de DPP-4 (saxagliptina i sitagliptina), administrats per via tòpica ocular, produeixen un augment significatiu del contingut de GLP-1 a la retina i eviten la neurodegeneració i l'extravasació vascular deguda a la disrupció de la barrera hematoretinal en ratolins diabètics (model db/db).

Farmacocinètica i estudis de l'efectivitat de la dosi de GLP-1

S'ha avaluat la distribució ocular de GLP-1 administrat per via tòpica ocular. S'ha fet un estudi de l'efectivitat de la dosi en ratolins db/db amb tres concentracions de GLP-1 per avaluar la dosi mínima eficaç perquè GLP-1 tingui el màxim efecte sobre les alteracions neurovasculars induïdes per la diabetis.

3. Rellevància i possibles implicacions futures

Els resultats obtinguts van constituir una part rellevant del dossier preclínic que es va presentar a l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitari (AEMPS) per sol·licitar iniciar els assajos clínics amb GLP-1 en col·liri. L'AEMPS va aprovar que es fes la fase I (*Assaig clínic de fase I, de dosi única i múltiple ascendent, aleatoritzat [2:1], doble cec, controlat amb placebo, en paral·lel, per avaluar la seguretat i tolerabilitat de l'administració tòpica ocular, de dues dosis de FAB120 en participants amb diabetis tipus 2; número EUDRACT: 2019-002502-52*). Aquest assaig clínic el van dissenyar l'investigador principal del projecte i el seu equip, i es va dur a terme amb la col·laboració del Servei d'Oftalmologia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron (agost-desembre del 2020). El fàrmac administrat per via tòpica ocular ha demostrat seguretat i en aquests moments s'està preparant l'assaig clínic de la fase II d'eficàcia i seguretat.

Cal destacar que l'RD continua sent la causa més freqüent de pèrdua de la visió en adults en edat laboral a Europa i als Estats Units, i la seva prevalença en la població diabètica es manté al voltant del 30 %. Els costos sanitaris dels pacients diabètics superen el doble dels costos dels que no tenen diabetis, i el cost mitjà augmenta considerablement amb la gravetat de l'RD. En prevenir la progressió de l'RD en les primeres etapes de la malaltia mitjançant el col·liri de GLP-1, no només es millorarà la qualitat de vida de la població diabètica, sinó que també es reduiran significativament els costos sanitaris.

4. Bibliografia científica generada

Hernández C, Bogdanov P, Solà-Adell C, Sampedro J, Valeri M, Genís X, Simó-Servat O, García-Ramírez M, Simó R.

Topical administration of DPP-IV inhibitors prevents retinal neurodegeneration in experimental diabetes.

Diabetologia. 2017;60(11):2285-2298.

Yeste J, García-Ramírez M, Illa X, Guimerà A, Hernández C, Simó R, Villa R.
A compartmentalized microfluidic chip with crisscross microgrooves and electrophysiological electrodes for modeling the blood-retinal barrier.
Lab Chip. 2017;18(1):95-105.

Sampedro J, Bogdanov P, Ramos H, Solà-Adell C, Turch M, Valeri M, Simó-Servat O, Lagunas C, Simó R, Hernández C.
New Insights into the Mechanisms of Action of Topical Administration of GLP-1 in an Experimental Model of Diabetic Retinopathy.
J Clin Med. 2019 Mar 11;8(3):339.

Ramos H, Bogdanov P, Sampedro J, Huerta J, Simó R, Hernández C.
Beneficial Effects of Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) in Diabetes-Induced Retinal Abnormalities: Involvement of Oxidative Stress.
Antioxidants (Basel). 2020 Sep 10;9(9):E846.

Simó R, Bogdanov P, Ramos H, Huerta J, Simó-Servat O, Hernández C.
Effects of topical administration of semaglutide on retinal neuroinflammation and vascular leakage in experimental diabetes.
Diabetologia (en revisió).