N-acetylokarnozyna – nowy lek, nowe nadzieje na zapobieganie powikłaniom ocznym cukrzycy

N-acetylcarnosine – New Drug, New Hope for the Prevention of Diabetes-related Ocular Complications

Ewa Mrukwa-Kominek[1,2], Monika Sarnat[1,2], Łukasz Drzyzga[2]

[1] Klinika Okulistyki Katedry Okulistyki Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
[2] Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 5 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wanda Romaniuk

Summary: N-acetylcarnosine (NAC), which is a prodrug of carnosine, is resistant to hydrolysis by the enzyme carnosinase. Thanks to this feature more amount of active carnosine penetrates into aqueous humor, where provide stronger antioxidant activity than non-acylated carnosine.
NAC administered topically in the form of eye drops may prevent diabetic related ocular complications such as cataract, retinopathy, central retinal vein occlusion, central retinal artery occlusion and neovascular glaucoma.
Key words: N-acetylcarnosine, diabetes, cataract, diabetic retinopathy, ocular symptoms.
Słowa kluczowe: N-acetylokarnozyna, cukrzyca, zaćma, retinopatia cukrzycowa, objawy oczne.

1. Wstęp

Karnozyna jest dipeptydem, który pełni w organizmie rolę przeciwutleniającą, przez co przypisuje się jej działanie hamujące procesy starzenia się komórek. W medycynie znalazła zastosowanie jej pochodna, N-acetylokarnozyna, która stanowi formę proleku dla karnozyny i jest odporna na hydrolizę przez enzym karnozynazę. Ponadto N-acetylokarnozyna jest bardziej lipofilna i lepiej penetruje przez błony komórkowe. Dzięki tym właściwościom większa ilość aktywnej karnozyny przenika do cieczy wodnistej, wykazując silniejsze działanie antyoksydacyjne niż nieacylowana karnozyna (1). W ostatnim czasie pojawiło się wiele publikacji przemawiających za tym, że N-acetylokarnozyna podawana miejscowo w postaci kropli do oczu może zapobiegać ocznym powikłaniom cukrzycowym takim jak: zaćma, retinopatia, zakrzep żyły środkowej siatkówki, zator tętnicy środkowej siatkówki oraz jaskra neowaskularna.

2. Omówienie

2.1. Karnozyna i N-acetylokarnozyna

Karnozyna jest dipeptydem (składa się z 2 aminokwasów) występującym w pożywieniu, a w organizmie ludzkim głównie w mięśniach, ośrodkowym układzie nerwowym i soczewce. Wraz z procesem starzenia poziom karnozyny obniża się, koreluje to z rozwojem niektórych chorób związanych z wiekiem, np. z zaćmą.

Karnozyna pełni funkcję „wymiatacza" wolnych rodników oraz poprzez hamowanie peroksydacji (utleniania) lipidów zapobiega uszkodzeniom błon białkowo-lipidowych (2). Utlenianie lipidów powoduje powstawanie szkodliwych aldehydów, które reagując z białkami, z DNA oraz z lipoproteinami, prowadzą do zaburzenia ich funkcji. W stanach patologicznych, m.in. w niekontrolowanej cukrzycy, dochodzi do zwiększonej glikacji białek, która polega na nieenzymatycznym przyłączaniu się aldehydów do grup aminowych białek. W ten sposób, w wyniku glikacji, powstają zaawansowane końcowe produkty glikacji (advanced glycation end-products – AGE) określane także mianem produktów Maillarda (3). Proces ten determinuje starzenie się białek, a jego przyspieszenie w przebiegu cukrzycy doprowadza do występowania powikłań takich jak mikroangiopatia, makroangiopatia, retinopatia, nefropatia.

Karnozyna poprzez swoje działanie antyglikacyjne chroni białka przed uszkodzeniem. Dodatkowo dipeptyd indukuje ekspresję białek szoku termicznego (Heat shock proteins – Hsp), które pełnią funkcję ochronną przed czynnikami stresu komórkowego oraz środowiskowego (ryc. 1.). W badaniach na zwierzętach induktory Hsp takie jak bimoklomol wykazały cytoprotekcyjny wpływ na komórki glejowe oraz na neurony siatkówki, hamują tym samym rozwój wczesnych zmian związanych z cukrzycą (4).

Działanie karnozyny *in vivo* jest ograniczone przez enzym karnozynazę, występujący w dwóch izoformach – surowicowej oraz tkankowej, który rozkłada dipeptyd w wyniku reakcji hydrolizy. Przyłączenie dodatkowej grupy acylowej do cząsteczki karnozyny, tzw. acylowanie, umożliwiło powstanie lipofilnego analogu odpornego na hydrolizę, tj. N-acetylokarnozyny. Badania wykazały, że miejscowe podanie karnozyny nie doprowadziło do znaczącej kumulacji w ciele szklistym ze względu na jej słabą przenikalność przez błony komórkowe. N-acetylokarnozyna stosowana w postaci kropli ocznych zaś z łatwością przenika przez błony komórkowe, ulega bioaktywacji w tkankach, uwalniając aktywną karnozynę, i przenika do ciała szklistego w ciągu ok. 15 minut od aplikacji (1).

Ze względu na unikalne właściwości N-acetylokarnozyna może działać antyoksydacyjnie w środowisku wodnym oraz w obrębie fazy lipidowej błon komórkowych. Natomiast inne antyoksydanty, takie jak dysmutaza ponadtlenkowa czy katalaza, wykazują aktywność jedynie w środowisku wodnym (1). Różnica ta powoduje,

 ISSN 1505-2753

Ryc. 1. Biochemiczne efekty działania N-acetylokarnozyny i związane z nimi efekty kliniczne.

Fig. 1. Biochemical effects of N-acetylcarnosine actions and associated clinical effects.

że N-acetylokarnozyna wykazuje funkcję ochronną przeciwko produkcji wolnych rodników zarówno w fazie lipidowej błon komórkowych, jak i w środowisku wodnym.

2.2. Metabolizm rogówki

Noszenie soczewek kontaktowych sprzyja niedotlenieniu rogówki, a w konsekwencji rozwojowi kwasicy. Dowiedziono, że obniżenie pH ma związek z występowaniem wielu powikłań rogówkowych, ponieważ wpływa negatywnie na funkcję komórek nabłonka rogówki. N-acetylokarnozyna wykazuje działanie buforujące, poprzez zmniejszenie stężenia jonów wodorowych, zapewnia to równowagę kwasowo-zasadową w tkankach (5). Tym samym analog karnozyny powoduje zniesienie kwasicy, która w głównej mierze przyczynia się do rozwoju obrzęku rogówki.

2.3. Zaćma związana z wiekiem oraz cukrzycowa

Częstość występowania zaćmy ma silny związek ze starzeniem się populacji. Obecnie jedyne skuteczne leczenie stanowi fakoemulsyfikacja zaćmy wraz ze wszczepieniem sztucznej soczewki wewnątrzgałkowej. Postępowanie to, niestety, wiąże się z wysokmi kosztami i nie jest powszechnie dostępne w wielu krajach.

W rozwoju zaćmy związanej z wiekiem główne znaczenie ma peroksydacja lipidów. Karnozyna jako naturalny przeciwutleniacz może hamować ten proces, tym samym dając możliwość alternatywnego, niechirurgicznego leczenia zaćmy starczej. Wyższe wartości karnozyny odnotowano w przejrzystej soczewce, w zmętniałej soczewce zaś zanotowano ok. pięć razy niższy poziom tego dipeptydu. Może to wskazywać, że związek ten pełni ochronną funkcję wobec wolnych rodników, które nieustannie produkowane są w soczewce oraz w sąsiednich tkankach. Wraz z wiekiem spada stężenie karnozyny, i – co z tego wynika – zmniejsza się jej funkcja ochronna (6). Przeprowadzono badanie na osobach starszych z zaćmą oraz bez zmętnienia soczewki, które poddano terapii 1% N-acetylokarnozyną w postaci kropli do oczu, trwającej 9 miesięcy. W obydwu grupach wykazano poprawę ostrości widzenia. Lepsze rezultaty uzyskano u osób z zaćmą, u tych pacjentów doszło do zmniejszenia się stopnia zmętnienia soczewki (6). W innym badaniu, w którym stosowano N-acetylokarnozynę 2 razy dziennie, wykazano zmniejszenie stopnia zmętnienia soczewki i poprawę ostrości wzroku po 24 miesiącach leczenia w porównaniu z grupą nieleczoną oraz grupą otrzymującą placebo (7). Wskazuje to, że N-acetylokarnozyna nie tylko hamuje postęp zaćmy, ale również zapobiega jej rozwojowi oraz częściowo odwraca proces zmętnienia soczewki (8).

2.4. Retinopatia cukrzycowa

Retinopatia jest częstym powikłaniem naczyniowym w przebiegu cukrzycy i poważnym zagrożeniem dla narządu wzroku. W rozwoju retinopatii cukrzycowej główną rolę odgrywają wzmożona produkcja wolnych rodników oraz zaburzenie mechanizmu antyoksydacyjnego (9). Ponadto zwiększona produkcja związków AGE działa toksycznie na pericyty, prowadząc do uszkodzenia ściany naczyń krwionośnych siatkówki. Stają się one bardziej przepuszczalne dla płynów, predysponuje to do powstawania wysięków oraz makulopatii. Wraz z utratą pericytów błona podstawna naczyń ulega pogrubieniu.

Dodatkowo hiperglikemia indukuje wzrost ekspresji angiotensyny II i czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (vascular endothelial growth factor – VEGF) oraz powoduje apoptozę komórek nerwowych i glejowych. AT-II jako czynnik naczynioskurczowy zaburza przepływ krwi przez siatkówkę. Natomiast proliferacja komórek śródbłonka wywołana przez VEGF sprzyja tworzeniu się mikrotętniaków, a na kolejnym etapie retinopatii cukrzycowej – proliferacji nowych naczyń. Rozwój retinopatii cukrzycowej zatem ma silny związek ze wspólną interakcją czynników wzrostu takich jak VEGF, angiopoetyn oraz układu renina-angiotensyna (10).

Ochronne działanie karnozyny na siatkówkę wynika nie tylko z jej działania antyoksydacyjnego oraz antyglikacyjnego. Normalizuje ona także podwyższony poziom angiotensyny II i indukuje białko Hsp27 w komórkach gleju (ryc. 1.). W badaniach eksperymentalnych wykazano, że doustne przyjmowanie dipeptydu chroni siatkówkę przed szkodliwym działaniem hiperglikemii (10).

Aby w pełni zrozumieć, jak karnozyna wpływa na naczynia siatkówki, oraz wykorzystać jej potencjał w leczeniu retinopatii cukrzycowej i innych schorzeń, niezbędne są dodatkowe badania (10, 11).

3. Podsumowanie

Peroksydacja lipidów i powstawanie wolnych rodników tlenowych oraz glikacja białek mają znaczenie w patogenezie wielu schorzeń ocznych takich jak zaćma, jaskra, retinopatia cukrzycowa, zmętnienie ciała szklistego, schorzenia zapalne rogówki i siatkówki. Karnozyna może hamować proces glikacji białek i powstawania wolnych rodników tlenowych, a tym samym zapobiegać ciężkim powikłaniom okulistycznym wynikającym z procesu starzenia się organizmu oraz spowodowanych procesami patologicznymi (11). Ze względu na szeroki zakres działania karnozyna wykazuje pozytywny wpływ na wiele schorzeń pozaokulistycznych,

u podłoża których leży stres oksydacyjny, m.in. takich jak choroba wrzodowa, zaburzenia neurologiczne (np. choroba Parkinsona oraz choroba Alzheimera), a także schorzeń układu sercowo-naczyniowego (2). Dlatego też w niektórych krajach jest ona dostępna w postaci tabletek. W okulistyce znalazła zastosowanie w postaci kropli ocznych podawanych 1–2 razy dziennie. W Stanach Zjednoczonych w sprzedaży dostępne są preparaty kropli ocznych Can-C oraz Nu-Eyes, zawierające N-acetylokarnozynę. W Polsce natomiast lek ten dostępny jest w postaci kropli ocznych pod nazwą Clarastill (Pharm Supply), w skład którego oprócz N-acetylokarnozyny wchodzi również karboksymetyloceluloza (właściwości nawilżające i ochronne dla powierzchni oka). Preparat może być stosowany przez użytkowników soczewek kontaktowych, gdyż nie zawiera benzalkonium. Trwają także prace nad soczewkami kontaktowymi opatrunkowymi, które zawierałyby N-acetylokarnozynę.

Piśmiennictwo:

1. Babizhayev MA, Yermakova VN, Sakina NL, Evstigneeva RP, Rozhkova EA, Zheltukhina GA: *N alpha-acetylcarnosine is a prodrug of L-carnosine in ophthalmic application as antioxidant*. Clin Chim Acta 1996, 254, 1-21.
2. Zieba R: *Carnosine – biological activity and perspectives in pharmacotherapy*. Wiad Lek 2007, 60, 73-79.
3. Boldyrev AA, Dupin AM, Bunin A, Babizhaev MA, Severin SE: *The antioxidative properties of carnosine, a natural histidine containing dipeptide*. Biochem Int 1987, 15, 1105-1113.
4. Biro K, Palhalmi J, Toth AJ, Kukorelli T, Juhasz G: *Bimoclomol improves early electrophysiological signs of retinopathy in diabetic rats*. Neuroreport 1998, 9, 2029-2033.
5. Babizhayev MA, Kasus-Jacobi A: *State of the art clinical efficacy and safety evaluation of N-acetylcarnosine dipeptide ophthalmic prodrug. Principles for the delivery, self-bioactivation, molecular targets and interaction with a highly evolved histidyl-hydrazide structure in the treatment and therapeutic management of a group of sight-threatening eye diseases*. Curr Clin Pharmacol 2009, 4, 4-37.
6. Babizhayev MA, Burke L, Micans P, Richer SP: *N-Acetylcarnosine sustained drug delivery eye drops to control the signs of ageless vision: glare sensitivity, cataract amelioration and quality of vision currently available treatment for the challenging 50.000-patient population*. Clin Interv Aging 2009, 4, 31-50.
7. Babizhayev MA, Deyev AI, Yermakova VN, et al.: *Efficacy of N-acetylcarnosine in the treatment of cataracts*. Drugs R D 2002, 3, 87-103.
8. Babizhayev MA, Deyev AI, Yermakova VN, Remenshchikov VV, Bours J: *Revival of lens transparency with N-acetylcarnosine*. Current Drug Therapy 2006, 1, 91-116.
9. Stitt AW: *AGEs and diabetic retinopathy*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010, 51, 4867-4874.
10. Pfister F, Riedl E, Wang Q, et al.: *Oral carnosine supplementation prevents vascular damage in experimental diabetic retinopathy*. Cell Physiol Biochem 2011, 28, 125-136.
11. Babizhayev MA: *Bioactivation antioxidant and transglycating properties of N-acetylcarnosine autoinduction prodrug of a dipeptide L-carnosine in mucoadhesive drug delivery eye-drop formulation: powerful eye health application technique and therapeutic platform*. Drug Test Anal 2012, 4, 468-485.

Adres do korespondencji/ Reprint requests to:
dr hab. n. med. Ewa Mrukwa-Kominek (e-mail: mrukwa@okulistyka.katowice.pl)
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 5 SUM
ul. Ceglana 35, 40-712 Katowice

Redakcja kwartalnika medycznego OKULISTYKA
i czasopisma KONTAKTOLOGIA
i OPTYKA OKULISTYCZNA
e-mail: ored@okulistyka.com.pl