

Epigenetic Modification Prevents Excessive Wound Healing and Scar Formation After Glaucoma Filtration Surgery

Sharma A, Anumanthan G, Reyes M, Chen H, Brubaker JW, Siddiqui S, Gupta S, Rieger FG, Mohan RR.



COMENTARIOS

El objetivo del presente trabajo fue determinar la eficacia del ácido hidroxámico suberoilánilido (SAHA) en la prevención de la fibrosis excesiva en un modelo en conejos de cirugía filtrante de glaucoma.

Los inhibidores de las histonas deacetilasas representan una nueva clase de agentes farmacológicos que han mostrado un efecto antifibrótico en una gran cantidad de modelos animales de piel, hígado, pulmón y corazón. De todos los que actualmente se encuentran en fases clínicas o preclínicas de desarrollo, SAHA (vorinostat) es el único aprobado en la actualidad por la FDA para su uso en humanos.

En el presente estudio se realiza una comparación de este nuevo agente antifibrótico (SAHA 50 μ M) con la mitomicina C (MMC 0.02%). Las cirugías con SAHA no mostraron signos de edema, opacidad corneal, endoftalmitis o formación de catarata. Con respecto al resultado de la cirugía las cirugías con SAHA presentaron un mayor longitud de la ampolla de filtración ($p < 0.001$), una mayor área de ampolla ($p < 0.05$), una PIO mas baja ($p < 0.01$) y una menor vascularización comparado con el grupo de la MMC. Desde un punto de vista histológico el grupo de SAHA mostró unos niveles significativamente menores de actina de musculo liso ($p < 0.001$), F-actina ($p < 0.01$) y depósito de colágeno en la esclerotomía.

Los autores concluyen que los inhibidores de las histonas deacetilasas son un grupo farmacológico muy atractivo para el control de la fibrosis tras cirugía filtrante de glaucoma.

ABSTRACT

PURPOSE

The purpose of this study was to determine the efficacy of suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA), a histone deacetylase inhibitor (HDACi), in prevention of excessive wound healing and scar formation in a rabbit model of glaucoma filtration surgery (GFS).

METHODS

A rabbit model of GFS was used. Rabbits that underwent GFS received balanced salt solution, or SAHA (50 μ M), or mitomycin C (0.02%). Clinical scores of IOP, bleb vascularity, and slit-lamp examination were performed. On postoperative day 14, rabbits were killed and the bleb tissues were collected for evaluation of tissue fibrosis with hematoxylin and eosin, Masson trichrome, α -smooth muscle actin (α SMA), and F-actin staining. Furthermore, SAHA-mediated acetylation of histones in corneal fibroblasts and conjunctiva were determined by Western blot analysis.

RESULTS

Suberoylanilide hydroxamic acid treatment after GFS showed no signs of edema, corneal opacity, endophthalmitis, or cataract formation. Morphometric analysis of SAHA-treated eyes showed higher bleb length ($P < 0.001$), bleb area ($P < 0.05$), lower IOP ($P < 0.01$), and decreased vascularity compared to control. Furthermore, SAHA treatment showed significantly reduced levels of α SMA ($P < 0.001$), F-actin ($P < 0.01$), and collagen deposition ($P < 0.05$) at the sclerotomy site. In addition, SAHA treatment increased the acetylation status of H3 and H4 histones in corneal fibroblasts and conjunctiva.

CONCLUSIONS

This study demonstrates that HDAC inhibition is an attractive pharmacologic target to modulate GFS wound healing, and SAHA, an HDACi, can be a useful adjunct to improve the GFS outcome.