

# Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Yeni Moleküller

## *New Molecules in Age Related Macular Degeneration*

Melih ÜNAL<sup>1</sup>

1- Prof. Dr., Haydarpaşa Eğitim  
Hastanesi

Geliş Tarihi - Received: 17.02.2017

Kabul Tarihi - Accepted: 20.02.2017

Ret-Vit Özel Sayı 2017;25: 53-62

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:

E-posta: melihu@hotmail.com

Phota: 0532 294 6320

### ÖZ

Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı özellikle de Yaş tip grubundaki olgular, artan yaşam ömrü ile beraber en önemli görme kaybı nedeni haline gelmiştir. Tarihsel önemi olan Argon Laser Fotokoagülasyonu takiben Fotodinamik Tedavi ile görme kaybının azaltılması, görmenin korunması amaçlanmasına rağmen, anti-VEGF ajanlar ile ilk kez görme artışı sağlanabilmiştir.

Görme artışını sağlamada sınırlı etkin anti-VEGF ajanların geliştirilmesinden sonra, hastalığın fizyopatolojik mekanizmalarında etkili diğer moleküller ve yeni tedavi protokolleri yoğun olarak çalışılmaktadır. Bu makale ile bu çalışmalar üzerinden bilgi güncellemesi amaçlanmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı, Tedavi, Medikal

### ABSTRACT

Age-related macular degeneration (AMD), especially in the wet AMD group, has become the leading cause of visual impairment with increased life expectancy. Following the Argon Laser Photocoagulation, which is a historical event, Photodynamic Therapy aims to protect and reduce vision loss, however with the help of anti-VEGF agents it is possible for the first time to increase visual acuity.

After the development of limited effective anti-VEGF agents in the enhancement of visual acuity, other molecules that are effective in the pathophysiological mechanisms of the disease and new treatment protocols are intensively studied. This article aims to update the information through these studies.

**Key words:** Age related macula degeneration, Treatment, Medical

### GİRİŞ

Tüm Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonlu (YBMD) hastalarının içinde %8-10 luk bir oranda saptanan ancak YBMD ye bağlı körlüğün %90'ına neden olan Yaş tip YBMD (YYBMD)'da görme azlığına temel neden; Neovasküler yapı gelişimi ve buna bağlı olarak sızdıran ve kanayan damarlar, retina altı ve içinde sıvı birikimi ile subretinal gelişen fibrozisdir.

Anjiogenik yolda en çok bilinen mediator Vasküler Endotelial Growth (Büyüme) Faktörü (VEGF) olup, yolağın bu aşaması ile ilgili çalışmalar sonucu hastalığa dair “tedavi” imkanları güncel tedavinin çekirdeğini oluşturmaktadır. Ancak anjiogenez patofizyolojisi ile ilgili atılan adımlar ve kazanımlar yaş tip YBMD’da VEGF ile yönetilen mekanizmalara ilave olarak başka moleküller üzerinden de yönetilen yolların varlığını ortaya koymuştur. Bu anlamda daha sonra tedavide kullanılacağı düşünülen diğer molekül ve büyüme faktörleri ;

- PDGF
- Hepatosit GF
- Fibroblast GF
- TNF
- Pigment Epitelium – derived GF (PEDGF)
- İnterlökinler
- Kompleman sistem proteinleri
- Kemokinler
- Efrinler
- Anjioproteinler’dir

Patofizyolojik sürecin aydınlatılması ile YBMD nin multifaktoryal etki mekanizmasının en iyi bilinen ayağı anjiogenez yanı sıra inflamasyon, fibrozis ve kompleman sistemin de bu sürecin bir parçası olduğu ve VEGF blokajı üzerinden yürütülen tedavi etkinliklerinin yetmediği olgularda bu mekanizmalar üzerinden etkinliğin gerektiğini ortaya koymuştur.

Yaş tip YBMD olgularında 2004 yılında Pegabtanib ve 2006’da Ranibizumab’ın FDA onayı almasıyla tedavide kullanılan VEGF ajanlar hala günümüzün en etkin, altın standart tedavisini oluşturmaktadır. Argon Lazer, FotoDinamik Tedavi (FDT), Steroid uygulamaları gibi önceki tedavi girişimlerinden farklı olarak anti-VEGF’ler sadece görmeyi korumakla kalmayıp, görme artışı da sağlamakta, bu anlamda “tedavi” seçeneği konuşulur olmaktadır. Anti-VEGF ajanlar VEGFA’nın tüm izoformlarına etkili olup, son geliştirilen Aflibercept; VEGFR-1 yanısıra VEGFR-2 reseptörü ve ilave olarak Plasental Growth Faktör (PIGF) üzerine de etkisi ile daha seyrek aralıklarla uygulama imkanı vermiş ve ayrıca Ranibi-

zumab ve Bevacizumab ile etkin tedavi edilemeyen bazı olgulara da cevap alınabilmiştir.

Anti-VEGF ajanlarla tedavide halen hasta ve hekim memnuniyetsizliği yaratan olumsuzluklar/zayıflıklar mevcuttur. Her şeyden önce olguların hala %25 ine yakın bir bölümünde cevapsızlık söz konusudur. Bu cevapsızlık görme kaybıyla sonuçlanmakta, uzayan tedavi zaman diliminde cevap alınan olgularda zamanla görme kayıpları oluşabilmektedir.

Anti-VEGF ile tedavi protokolleri çok merkezli çalışmalarla oluşturulmuş, aylık, “PRN”, “treat and extend” protokolleri halen uygulayıcının tercihi ve hastanın tedaviye cevap ve sosyal durumuna göre uygulanmakla beraber tüm protokollerde hastanın sık kontrol edilmesi ve sık tedavi gerekliliği hem sosyal problemleri ile anksiyeteye, inançsızlıkla tedaviyi bırakmaya kadar giderken hem de sık enjeksiyonlar var olan enjeksiyon ve ilaç komplikasyon olasılıklarını artırmaktadır. Tedavinin oldukça pahalı olduğu gerçeği de tedavi sürecini etkileyen önemli bir faktördür.

Bugün için anti-VEGF tedavi stratejisi üzerinden yeni moleküllerin araştırılması yapılmaktadır. Bu çalışmalarda anti-VEGF ajanların eleştirilen zayıf yönleri üzerinden hareketle daha ideal, istenen moleküle ulaşmaya çalışılmanın yanı sıra farklı biyomoleküller üzerinden etki ile yeni tedavi stratejileri amaçlanmaktadır. Anti-VEGF ilaçlarla tedavinin bilinen olumsuzlukları üzerinden hedeflenen özellikler;

- Enjeksiyon sıklığının azaltılması, daha uzun etkili ajanların sağlanması,
- Enjeksiyon dışı uygulama yolları,
  - Oral kullanım
  - Topikal / damla
- Etkinliğin arttırılması,
  - Maksimum görme
  - Maksimum penetrasyon
  - Anatomik yapıda düzelme sağlanması
- Yan etkilerin azaltılması / yok edilmesi
  - Oküler
  - Sistemik

Anti-VEGF tedavisinde bilinen bu zayıflıkları gidermeye yönelik geliştirilen yeni molekül stratejisi, tedavi tecrübesinde en fazla bilgi ve tecrübeye sahip olduğumuz, direkt anlatımla eksikliklerimizi bildiğimiz Anti-VEGF etkinliğe sahip yeni ve daha etkin moleküllerin sağlanmasıdır.

## 1. INTRAVITREAL UYGULANAN Anti-VEGF ETKİNLİKTE YENİ MOLEKÜLLER

- Conbercept (KH902)
- Brolucizumab (ESBA, RTH 258)
- Abicipar Pegol (MP10112)
- Ziv-Afibcept (ZALTRAP)

İlaçların farmokokinetik özellikleri sadece ilacın yapısına bağlı olmayıp, salınım sistemleri yada verilmiş yolları da farmokokinetiğini etkilemektedir. Özellikle küçük molekülü farmakolojik ajanlar ile kısa yarılanma ömrü olan etkin ilaçları yeni salınım sistemleri ile verilebilmesi; tedavi edici konsantrasyona daha kolay ulaşmayı ve uzun süre etkin olmalarını daha seyrek enjeksiyonlarla kullanılmalarını sağlar. Bu amaçla

- Biyoçözünür veya olmayan implantlar
- Mikro ve nanopartiküllü ajanların enkapsüle salınım sistemleri ile uzun süreli salınım sağlaması
- Işık ile aktive olabilecek salınım sistemleri; Vektosom (virüs proteinlerinde yapılan vektör) ya da lipozom ile taşınan ilaçların ışık ile salındığı sistemler

### 1-a; Abicipar Pegol (MP0112) (ALLERGAN)

Design Ankyrin Repeat Proteins (DARP ins)

Tasarlanmış tekrarlayan Ankyrin protein ailesinden yeni jenerasyon rekombinant, küçük molekülü proteindir. Hedef dokuya yüksek affinite gösteren ve stabil bağlanma özelliği olan etkin taşıyıcıdır. Daha uzun süre bağlanarak etkinliği artırır.

#### Özellikleri:

- Tüm VEGF-A izoformlarını inhibe eder
- Küçük molekülüdür
- Güçlü etki ve yüksek bağlanma özelliğine sahiptir

- İntraoküler yaralanma ömrü uzundur (2hf)
- Stabildir, doku penetrasyonu yüksektir
- Anormal neovaskülarizasyonu önler
- Sistemik geçişi çok azdır
- Tekrar enjeksiyon sıklığı az (12 hafta)

Yükleme dozunu takiben 12 haftada bir enjeksiyon yapılabilir.

İnflamasyon problemi nedeniyle (özellikle 2mg) purifikasyon çalışmaları yapılmaktadır.

Ciddi yan etki saptanmamıştır. 1 ve 2 mg. Dozlarda etkili olarak bulunmuştur.

### 1-b; Brolucizumab (ESBA 1008, RTH258)

VEGFA'nın tüm izoformlarını inhibe eder. Tek zincirli Ab fragmanıdır.

Diğer antiVEGF'ler den,

- Daha küçük molekülü
- Daha kolay çözünebilirlik özelliğiyle farklıdır.

Bu özellikleriyle retinaya penetrasyonu daha kolay ve mikroinfüzyon ile uygulama için daha uygundur.

- Daha fazla aktif ilaç enjeksiyonu,
- Daha iyi ve hızlı penetrasyon,
- Uzun süreli etkili olabilme özelliğine sahiptir.
- Mikroinfüzyona uygun (Faz II – ABD çalışmalar devam etmektedir)
- Sistemik yolla atılımı daha hızlıdır.

SEE Çalışması (C-10-083);

Brolucizumab (0, 5;3;4, 5; 6mg) ve Ranbizumab 0, 5 mg karşılaştırmalı etkinlik ve güvenilirlik çalışmasıdır. Bu çalışma sonuçlarına göre;

- Yan etki yoktur
- Etkinlik süresi Ranbizumab'dan uzun
- Görme artışı 6 mg da Ranbizumab'dan fazla

OSPNEY çalışması (C-12-006);

Brolucizumab 6 mg ve Afibcept 2 mg karşılaştırmalı etkinlik ve güvenilirlik çalışmasıdır.

- Enjeksiyon sayısı daha az
- Görme aynı
- Retinada incelme Brolucizumab'da daha fazla.

### 1-c; Conberecept (KH902) (LUMITIN)

Aflibercept gibi VEGFR-1 domain 2 ve VEGFR-2 nin domain 3 ve 4 ü ile beraber Ig G1'in Fc porsiyonundan oluşan füzyon proteindir. (Aflibercept VEGF-2 nin domain 4 ü yok)

Bu ilave domainler Aflibercept de olduğu gibi yarılanma ömrünü uzatır ve optimal tedaviyi 2 aya kadar uzatır.

VEGFA'nın tüm izoformlarına bağlanarak bloke eder. VEGFB, VEGFC ve PIGF-1 ve 2 yi inhibe eder.

- 2013 de Çin Halk Cumhuriyeti'nde FDA tarafından onaylanmıştır.
- Çin Halk Cumhuriyeti'nde insan üzerinde kullanımı olduğu için ABD ve Avrupa'da faz I ve II yi atlayıp hızla onay alabilir.
- Sadece tek bir etnik grupta uygulanmış olması eksikliklerdir.
- Etkinlik ve güvenlik konusunda randomize çalışmaya ihtiyaç var.

Aurora Çalışması (Faz II);

- 0, 5-2 mg doz uygulamada 12 ay izlem sonuçları
- Görme artışı, retina kalınlık ve sızıntı alanında etkili
- Güvenli

Faz II Phoenix Çalışması;

- 3 ardışık uygulama ve 3 aylık aralıklarla etkili ve güvenli olarak bulunmuştur.

Lamp Çalışması

- Diğer çalışma gruplarına dahil edilemeyecek kadar kötü görmesi olanlarda (<0, 1) sonuçlar iyi.
- Daha ucuzdur
- Daha önceki anti\_VEGF'lere tolerans gelişen olaylarda bir alternatif olabilir

- Polipoidal Koroidal Vaskülopati (PCV) olguları bu çalışma grublarında ayrıca değerlendirilmediği için ve Asya'da YBMD olgularının %25-50 lik kısmının PCV olduğu bilindiğinden bu çalışma sonuçlarındaki başarıları oranlar PCV içinde geçerli kabul edilebilir. (Aflibercept'de PCV de etkili bulunmuştur)
- Alt grup analizleri henüz yok.

### 1-d; CRISPR/Cas9

- VEGFR-2 nin potent olarak inaktive edilmesi ile etki eder
- Bilinen anti VEGF lerin etkinliğini artırır.

### 1-e; ZIV – Aflibercept (Zaltrap)

- Metastatik kolon kanserlerinde kullanılır (intravenöz olarak)
- Intravitreal uygulamada retinal toksitesi yok
- Hiperosmolar yapıdadır.  
ZIV – Aflibercept 1000 mosm  
Aflibercept 288 mosm (izoosmolar)
- 16 olguluk seride PRN tedavi ile 1 yıllık sonuçlar etkin, güvenli.

## 2. SÜREKLİ SALINIM SİSTEMLERİ TEKNOLOJİLERİ

Sürekli, kontrollü salınım yapılan sistemler tekrarlayan enjeksiyonlarla karşılaşılacak problemlerin önüne geçmeyi amaçlar.

### 2-a; Enkapsüle hücre teknolojisi:

Transskleral uygulanan, yarı geçirgen bir mikroporlu membran ve içerisinde modifiye insan RPE hücrelerinden oluşur. RPE hücreleri protein üretim kaynağı olup, göz içerisinde ilaç üretirler. Mikroporlar RPE için beslenme maddelerinin ve ilacın geçişini sağlarken RPE hücrelerinin geçişini önler ve inflamasyonu önler.

- NT-503 (Neurotech) Sürekli eriyebilir VEGF reseptör salınımı yapıp, 1 yıla kadar salınım yapma özelliği

- I-VATION (Surmodics) Titanyumdan yapılan vida gibi skleraya uygulanır ve TAAC molekülleri yavaş ve kontrollü olarak salgılar.

## 2-b; Doldurulabilir Implantlar:

### Replenish:

Glokom drenaj sistemleri gibi sklera üzerine yerleştirilen mikroelektromekanik sistem ile vitreus kavitesine programlı ilaç pompalayan mikro pompadır. 9 ayda bir ofis şartlarında doldurulabilir.

### Forsight Port Delivery System:

Ranibizumab uygulaması için Genentech firmasının program ortağı olduğu yeniden doldurulabilir, transskleral pompa sistemidir.

## 2-c; Suprakoroidal Kateter:

Mikron düzeyinde kanüllerle suprakoroidal bölgeye yani direkt patolojinin olduğu bölgeye uygulama imkanı verir.

- ITrack mikrokater (glokom hastaları için onaylı kanalloplasti için kullanılan ucu ışıklı kateter benzeri sistem)

## 3. GEN TEDAVİSİ

Viral vector taşıyıcılığı ile spesifik gen göz içine verilir, göz içi hücreler bu geni alarak kendi DNA/RNA yapısını modifiye eder ve protein sentezi depolar.

- Retinostat (Oxford biomedica/Sanofi)  
Lentivirüs expressing endostatin, angiostatin anti anjiyogenik  
Faz 1 Lentivirüs vector olarak kullanılır anti anjiyogenik protein olan endostatin ve angiostatin taşır.
- rAAV-flt-1 (AVALANCHE) Subretinal  
AAV2-SF1t01 (GENZYME) İntravitreal  
Adeno – associated virüs expressing soluble VEGF receptor.

Böylece oluşturulan VEGF reseptörü çözünebilirlik özelli-

ğiyle VEGF e kendi reseptörünün 10 katı daha yüksek affinite gösterir.

**Endostatin** : Kollajen XVIII'in C-terminal fragmanıdır. Endotel göçünü bozarak ve VEGF sinyalini bloke ederek multipl antianjiyogenik özellik gösterir.

**Angiostatin** : Plazminojen fragmanı olarak endotel hücre proliferasyonu ve göçünü önleyerek anjiyogenezi bloke eder

## 4. TOPIKAL KULLANILAN ANTIANGİOGENETİKLER

Anti VEGF tedavisinin, tedavi yapılmaya bile klinisyene her ay ulaşarak kontrolünün yapılma gerekliliği ve aylık yada protokole göre enjeksiyon programı hem ekonomik ve enjeksiyon riskleri hem de moral faktör olarak olumsuzluklar yaratmaktadır. Son zamanlarda YBMD olgularında kullanmak amaçlı Topikal uygulanabilecek damla formu çalışmaları yoğunlaşmıştır.

- Pazopanib (Glaxo Smith Kline, UK);

Trozin Kinaz inibitorü olarak VEGFR-, 2, 3 inhibisyonu ve Proangiogenic PDGF inhibisyonu yapar. Damla formu optimize olmadığından kullanıma girememiştir.

Faz II Ranibizumab ile kombine uygulamanın Ranibizumab monoterapiye üstünlüğü olmadığı saptanmıştır.

- Regorafenib (Bayer AG)

Trozin Kinaz reseptör blokasyonu üzerinden etkinlik gösterir. VEGFR-1, 2, 3 ve TIE2 inhibisyonu yapar. Yapılan çalışmalarda emniyetli bulunmuştur.

- PAN-90806 (Panoptica, ABD)

VEGF, FGF, Trazin kinaz (TIE-2) otosforilasyonu yapar. Optimize damla formu geliştirilmiştir.

- Squalamine Laktat (OHR-102)

VEGF / PDGF / Basic FGF anjiyogenik büyüme faktörleri antagoist etkilidir

Antianjiyogenik aminosteriddir. Calmodulin bağlayarak VEGF aktivitesi inhibe eder.

Hücre membranında iyon geçişini bloke ederek hücre pH ve metabolizmasını kontrol eder.

Ranibizumab ile kombine (PRN) uygulama çalışmasında; Ranibizumab ile kombine 2x1 topikal uygulama ile etkinlik tek başına Rbz'a göre daha etkili bulunmuştur.

Damla formu geliştirilmektedir.

## ANTIVEGF AJANLARLA KOMBİNE KULLANILAN YENİ MOLEKÜLLER

AntiVEGF ajanların etkinliğini artırmak ya da kullanım sıklığını azaltmayı hedefleyen çalışmalarla geliştirilen yeni moleküller ve uygulamalar.

- İlaçlar
- Radyasyon
- Laser
- FOVISTA (E10030) (OPHTHOTECH, ABD) (PEGPLERANIB)

Anti-VEGF ajanların YYBMD de etkinliği NV dokunun hiperpermiabilitesini azaltarak sızıntının önüne geçmek yoluyla-  
dır. Ancak anti-VEGF monoterapide neovasküler komplekste gerileme görülmez.

Gerçekte ideal tedavinin amacı neovaskülerizasyonda regresyonu sağlayarak permiabiliteyi azaltmak olmalıdır.

**Perisitler :** Endotel hücre ile aynı bazal membranı kullanan düz kaslar gibi kontraktıl özelliği olan hücrelerdir.

Myofibroblastların ana kaynağı olup subretinal fibrozisin oluşumundan sorumludur.

Perisit hücreleri endotel yüzeyini dıştan kaplayacak antiVEGF etkisinden korurlar.

Perisit hücreleri aynı zamanda anti-VEGF tedaviye dirençten sorumludurlar.

Angiojenik süreçte damar maturasyonunda önemlidir.

### ANTİVEGF REZİSTANSI

1. Perisit hücrelere etkisi
2. İnflamasyon

### 3. Diğer mediatörlere etkisi

**PDGF-BB:** Perisit hücreesindeki Trozin Kinaz- septörlerine bağlanak, perisit hücrelerinin fonksiyonunu ve devamlılığını sağlar

**Fovista:** Perisit hücrelerindeki PDGFβ reseptörüne bağlanarak PDGF-BB yi nötralize eder.

### PDGFB İNHİBİTÖRLERİNİN ETKİ MEKANİZMASI;

- Perisit hücrelerinin kaybı, kopması
- Endotel hücrelerin antiVEGF duyarlılığını artırıcı etkisi vardır.

Anti-VEGF'lerin Anti PDGF (fovista) ile kombinasyonu perisit hücre kaybı sonucu korumasız ve dolayısıyla anti-VEGF etkilerine açık endotelin etkilenimi ve neovasküler doku regresyonu ile daha etkindir.

Özetle Fovista, PDGF inlibisyonu yaparak neovasküler dokunun perisitlerin etkisiyle oluşan koruma kalkanını kaldırarak bu hücreleri anti-VEGF ajanlara daha korunaksız ve duyarlı yapar.

Fovista uygulanan gözlerde perisit hücre kaybının görüldüğü diyabetik retinopatideki klinik bulgular (mikroanevrizma vs) saptanmayıp matür damarlara etkisi yoktur.

Fovista 1, 5 mg. Doz ile 0, 5 ranibizumab 0, 5 mg kombine uygulanması Ranibizumab monoterapi ile karşılaştırmalı çalışmada 6 ay süreli takipte kombine tedavi monoterapiye göre hem görme artışı hemde yeni fibrozis gelişimi saptanma verilerine göre daha üstün olarak değerlendirilmiştir. (Faz II)

Faz III çalışma her üç anti-VEGF ajan ile karşılaştırmalı olarak sürdürülmektedir.

Faz II 1, 5 -3 mg (3 mg emniyetli) doz çalışmalarıdır.

- REGN2176-3 (Regeneron);

PDGFR-β antikorlu olup afliberecept ile kombinasyonu planlanmaktadır.

CAPELLA çalışması: Faz II

Fibrozis inlibisyonu ve antianjiogenik özelliği (+) tekdoz, 50

mg REGN2176-3 ile 2 mg. Aflibercept kombinasyonu çalışmasıdır.

### AntiVEGF İLE LOKAL RADYASYON TEDAVİ KOMBİNASYONU

Radyasyonun proliferasyon gösteren hücrelere bloke edici etkisi tek başına ve anti-VEGF ajanlarla kombine edilerek, yaş tip YBMD olgularında çalışılmaktadır. Bu sayede hem etkinlikte artış hem de enjeksiyon sayısında azalma amaçlanır.

- Epimaküler Brakiterapi:

**Cabernet** : Rbz monoterapi ile radyasyon + Rbz PRN monoterapi Karşılaştırıldığında monoterapiye göre üstünlüğünün olmadığını gösteren bir çalışmadır.

**Meritage ve Merlot Çalışmaları:** AntiVEGF ajanlara cevapsız, sık tedavi gerektiren olgularda uygulanmaktadır.

### Stereotaktik Radyoterapi :

#### Intrepid Çalışması

Radyoterapi + Ranibizumab kombinasyonu ile Ranibizumab monoterapi karşılaştırıldığında 2 yıl sonunda tek doz stereotaktik radyoterapi Ranibizumab enjeksiyon sayısını azaltır. (Faz II klinik çalışma)

### VEGF DIŞI FAKTÖRLER ÜZERİNE ETKİN AJANLAR

- Sonepcizumab (ISON EP, LT 1009)
- Integrin blokleyicileri
- Sirolimus
- X-82

#### Sonepcizumab (ISONEP)

Sphingosine -1- fosfat küçük bioaktif moleküldür. Proangiogeniktir. Endotel hücre göçünü ve proliferasyonunu, inflamasyonu ve fibrozisi uyarır. Sonepcizumab; Sphingosine -1- fosfat (S-1-P) 'a karşı geliştirilmiş recombinant monoklonal antikorudur ve bu yolla antianjiyogenik fonksiyon gösterir. Neovasküler dokuda gerileme sağlar. İntravenöz uygulanır.

Anti-VEGF molekülleri ile kombine edilebilir yada monoterapi olarak kullanılabilir.

#### X-82 (X COVERY);

Trozin Kinaz inhibitörüdür, Oral uygulanır VEGFR ve PDGFR nin tüm izoformlarını bloke eder.

100 mg ve 50 mg dozlarında çalışmalar mevcuttur. Bilateral olgularda uygulanması amaçlanmaktadır.

#### Sirolimus (Santen Farma)

Makrolid grubu güçlü bir fungusittir. Anti tümör ve antiangiogenik özellik gösterir.

Hipoxia – inducible faktor 1- inhibisyonu yaparak anjiogenezi etkiler (HIF-1 stresin aktive ettiği proteindir ve anjiogeneze katılır)

EMERALD; faz II Çalışma : Subkonjonktival sirolimus + intravit Ranibizumab kombine uygulaması çalışılmaktadır.

#### Combrestatin A4 Fosfat (Oxigene)

Anitmitotik ajandır. Proliferasyon gösteren hücrelerde apoptoza yol açarak etki eder. İmmatür endotel hücre iskeletinde hasar oluşturarak damarın tubuler yapısını bozar ve kan akımını azaltır

Oral ve Topikal uygulama uygulama yolları araştırılmaktadır.

#### Integrin Blokleyicileri

VEGF yolağı üzerinden değil integrin yolağı üzerinden etki eder.

Integrinler kinaz üzerinden etki ederler. Integrin reseptör blokasyonu endotel hücre çoğalmasını ve neovaskülarizasyonu bloke eder.

#### ALG-1001 (Allegro Ophthalmics)

Integrin reseptörlerine bağlanarak bloke eder.

Tek başına yada anti-VEGF kombinasyonu ile kullanılır.

#### PRM-167 (Promedior)

Rekombinant pentraxin -2 makrofaj manipulation

YBMD' de proinflatuar M1 makrofajlarının anjiogenik M2 makrofajlara kıyasla yüksek olması ileri evre YBMD ye gidiş ve anti-VEGF tedavide cevapsızlıkla orantılıdır.

Makrofajlar (M1, M2) VEGF kaynağıdır. Lezyon bölgesinden salınarak VEGF blokerlerine cevapsızlığa ve fibrozise neden olur.

PRM-167 Recombinant pentraxin-2 M1 ve M2 makrofajları inhibe ederek angiogenezi, inflamasyonu ve fibrozisi önler.

### PF-04523655 (QARK)

Çift zincirli RNA yapısındadır. RTP801/REDD1 gen aktivasyonu (apoptotik stres geni) nu bloke ederek VEGF salınımını önler. Ayrıca endotel hücrelerinin VEGF'e cevabını azaltır.

### YBMD VE INFLAMASYON

YBMD primer inflamatuvar bir hastalık değildir. Ancak süreçte anormal inflamatuvar cevap ve reaksiyon, komplement sistemin aktive olması ve immünolojik reaksiyonların ortaya çıkması saptanan bir sonuçtur.

komplement faktor H disregulasyonu doku hasarına neden olur. komplement proteinlerinin bazılarında (CFH, CFB, C3 gibi) polimorfizm YBMD riskini artırmaktadır. Bu nedenle YBMD tedavisinde komplement sisteme yönelik arayışlar devam etmektedir.

### SONUÇ OLARAK;

Anti-VEGF tedavilerle ezeli problem Yaş tip YBMD'de kısmen gözler görse yüzler gülse de terminal safhaya gidiş tamamıyla önlenemediğinden ihtiyacın devam etmesi, laboratuvar imkanlarının artmasıyla YBMD patogenezi kaskadının farklı mekanizmalarının ortaya konulması ve yeni hedef moleküllerinin saptanması ;

- Anti-VEGF ajanların bilinen zayıf yönlerinin düzeltilmesi
- Yeni moleküllerle anti-VEGF etkinliğinin artırılması
- Yeni moleküllerle YBMD oluşum sürecine müdahale edilerek sürecin önlenmesine yönelik çalışmalar devam etmekte ve yeni umutlar doğurmaktadır.

Tüm bunlara karşın yeni ilaçların geliştirilmesi, var olanların özelliklerinin artırılması, yavaş ve sürekli salınım sistemleri ile farmakokinetik avantajlar sağlanması yanı sıra; hastaların özelliklerinin de saptanarak kişiselleştirilmiş tedaviye doğru yönlendirilmesi gereklidir. Koroidal neovaskularizasyonun (KNV) subtipleri ve genetik faktörler bu anlamda önem kazanmakta ve tedavi yetersizliğinin eldeki ilaçlara rağmen ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Örneğin, KNV ye bağlı fibrovasküler PED varlığı veya subretinal fibrozis varlığı anti-VEGF tedavisinin tek başına yetmezliğinin sebebi olabilir. RAP ve PCV gibi suptiplerin ayrıştırılması tedavi yaklaşımı ve cevapsızlık açısından önemlidir.

Tanı ve tedavinin etkinliği başarıyı etkileyen en önemli iki faktördür.

Hastalık için bilinen temel risk faktörleri yaş ve yaşam biçimi olmakla beraber genetik polimorfizm; CFH, LOC 387715/AMPS2, HTRA1 genlerin varlığı risk faktörleridir. Keza;CRP, IL-6, fibrinojen, VEGF, Homosistein, Von Willebrand faktör vb.İnclenmekte olan moleküllerdir. Bunlarla ilgili elde edilecek risk faktör saptama skalası bizi gelişen ilaçlarla beraber standart tedavi protokolünden her bir hasta için kişiselleştirilmiş ve daha başarılı tedavi seçimine taşıyacaktır.

### KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Martina Santarelli, Laura Diplotti, Francesco Samassa, Daniele Veritti, et al. Advances in pharmacotherapy for wet age-related macular degeneration. Expert Opin, Pharmacother (2015) 16(12)
2. Peter K, Kaiser, MD Emerging Therapies for Neovascular Age-Related Macular Degeneration Ophthalmology Volume 120, Number 5, Supplement, May 2013
3. Michael John Tolentino, Abraham Dennrick, Elizabeth John & Michael Steven Tolentino Drugs in Phase II clinical trials for the treatment of age-related macular degeneration Expert Opin, Investing Drugs (2015) 24(2)
4. Paula E, Pecan and Peter K. Kaiser Current phase 1/2 research for neovascular age-related macular degeneration Ophthalmology Volume 26, Number 3, May 2015
5. Makota Ishikawa, Daisuke Jin, Yu Sawada, Sanae Abe and Takeshi Yoshitomi Future therapies of wet age-related macular degeneration Journal of Ophthalmology . Volume 2015

6. Adiel G Smith & Peter K Kaiser Emerging treatments for wet age-related macular degeneration Expert Opin, Emerging Drugs (2014) 19(1)
7. Victor M. Villegas, Luis A. Aranguren, Jaclyn L. Kivach, Stephen G. Schwartz and Harry W. Flynn Jr. Current advances in the treatment of neovascular age-related macular degeneration Expert Opinion on Drug Delivery 2016
8. Martin DF, Maguire MG, Comparison of age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of age-related macular degeneration 2 year results. Ophthalmology 2012; 119(7):1388-1398
9. Honda M, Asai T, Oku N, et al. Liposomes and nanotechnology in drug development: focus on ocular targets. Int J Nanomedicine. 2013;8:495-503
10. Farjo Km, Ma JX. The potential of nanomedicine therapies to treat neovascular disease in the retina. J Angiogenesis Res. 2010;2:21
11. Kompella UB, Amrite AC, Pacha Ravil R, et al. Nanomedicines for the back of the eye drug delivery, gene delivery and imaging. Prog Retin Eye Res. 2013;36:172-198
12. Shelke Nb, Kadam R, Tyagi P, et al. Intravitreal poly (L-lactide) microparticles sustain retinal and choroidal delivery of TG 0054 a hydrophilic drug intended for neovascular diseases. Drug Deliv Trans Res. 2011;1:76-90
13. Kang Derwent JJ, Mieler WF. Thermoresponsive hydrogels as a new ocular drug delivery platform to the posterior segment of the eye. Trans Am Ophthalmol Soc. 2008;106:206-213
14. Wang CH, Hwang YS, Chiang PR, et al. Extended release of bevacizumab by thermosensitive biodegradable and biocompatible hydrogel, Biomacromolecules 2012;13:40-48
15. Kaiser PK Anti-VEGF therapy in wet AMD and concept development. Presented at: angiogenesis. Exudation and Degeneration. 2014;2014 Feb 8; Miami FL.
16. Stahl A, Stumpp MT, Schlegel A, et al. Highly potent VEGF-A antagonistic DARP ins as anti-angiogenic agents for topical and intravitreal applications. Angiogenesis. 2013 Jan; 16(1):101-111
17. Igarashi T, Miyake K, Masuda I, et al. Adeno-associated vector (type-8) mediated expression of soluble Flt-1 efficiently inhibits neovascularization in a murine choroidal neovascularization model. Hym Gene Ther. 2010;21(5):631-637
18. Choudhury P, Chen W, Hunt RC. Production of platelet-derived growth factor by interleukin-1 beta and transforming growth factor-beta-stimulated retinal pigment epithelial cells leads to contraction of collagen gels. Invest Ophthalmol Vis. Sci. 1997;38(5):824-833
19. Dugel P, Phase 2b clinical trial of Fovista anti-PDGF therapy (1, 5 mg) in patients with neovascular age-related macular degeneration (wet AMD) Retina subspecialty Day the American Academy of ophthalmology Annual Meeting (AAO);2012 Nov 10; Chicago.
20. McLaughlin MM, Paglione MG, Slakter J, et al Initial exploration of oral pazopanib in healthy participants and patients with age-related macular degeneration. JAMA Ophthalmol 2013;131(12):1595-1601
21. Danis R, McLaughlin MM, Tolentino M, et al. Pazopanib eye drops: a randomized trial in neovascular age-related macular degeneration Br J Ophthalmol 2014;98(2):172-178
22. Csaky KG, Dugel PU, Pierce AJ, et al. Clinical evaluation of pazopanib eye drops versus ranibizumab intravitreal injections in subjects with neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2015 Mar;122(3):579-588
23. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506) a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. Int J Cancer 2011;129(1):245-55
24. Caballero S, Swaney J, Moreno K, et al. Anti -sphingosine -1- phosphate, monoclonal antibodies inhibit angiogenesis and sub-retinal fibrosis in a murine model of laser-induced choroidal neovascularization. Exp. Eye Res. 2009;88(3):367-377
25. Sabbadini RA, Sphingosine -1- phosphate antibodies as potential agents in the treatment of cancer and age-related macular degeneration. Br J Pharmacol 2011;162(6):1225-1238
26. Auricchio A, Behling KC, Maguire AM, et al. Inhibition of retinal neovascularization by intraocular viral-mediated delivery of antiangiogenic agents. Mol Ther. 2002;6(4):490-494
27. Phillips Bn, Wroblewski KJ. A retrospective review of oral low-dose sirolimus (rapamycin) for the treatment of active uveitis. Br J Ophthalmol Inflamm Infect 2010;1:29-34
28. Sivagnanavel V, Evans JR, Ockrim Z, et al. Radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev. 2004;4:CD004004

29. Zambarakji HJ, Lane AM, Ezra E, et al. Proton beam irradiation for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:2012-201+9
30. Avila MP, Farah ME, Santos A, et al. Twelve-month short-team safety and visual – acuity results from a multicentre prospective study of epiretinal strontium-90 brachytherapy with bevacizumab for the treatment of subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2009;93:302-309
31. Jackson TL, Dugel PU, Bebbchuk JD, et al. Epimacular brachytherapy for neovascular age-related macular degeneration (CABERNET) fluorescein angiography and optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2013 Aug;120(8):1597-1603
32. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506) : a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer* 2011;129(1):245-255
33. Igarashi T, Miyake K, Masuda I, et al. Adeno-associated vector (type-8) mediated expression of soluble Flt-1 efficiently inhibits neovascularization in a murine choroidal neovascularization model. *Hym Gene Ther.* 2010;21(5);631-637
34. Dalkara D, Byrne LC, Klimczak RR, et al. In vivo-directed evolution of a new adeno-associated virus for therapeutic outer retinal gene delivery from the vitreous. *Sci Transl. Med* 2013;5(189):189ra76
35. Jo N, Mailhos C, Ju M, et al. Inhibition of platelet – derived growth factor B signaling enhances the efficacy of antivascular endothelial growth factor therapy in multiple models of ocular neovascularization. *Am J Pathol* 2006;168(6):2036-53
36. Dugel P, Phase 2b clinical trial of Fovista anti-PDGF therapy (1, 5 mg) in patients with neovascular age-related macular degeneration (wet AMD) Retina subspecialty Day the American Academy of ophthalmology Annual Meeting (AAO);2012 Nov 10; Chicago.
37. Xie B, Shen J, Dong A, et al. Blockade of sphingosine -1-phosphate reduces macrophage influx and retinal and choroidal neovascularization. *J Cell Physiol* 2009;218(1):192-8