



GRAU EN ÒPTICA I OPTOMETRIA

TREBALL FINAL DE GRAU

**ACTUALIZACIÓ EN EL MANEIG DE LA DEGENERACIÓ
MACULAR ASSOCIADA A L'EDAT**

MARIA FERRERES PALATSÍ

DIRECTORA: MARIA CONSUELO VARON PUENTES

DEPARTAMENT D'ÒPTICA I OPTOMETRIA

DATA DE LECTURA: 8 de juliol del 2021



GRAU EN ÒPTICA I OPTOMETRIA

ACTUALIZACIÓ EN EL MANEIG DE LA DEGENERACIÓ MACULAR ASSOCIADA A L'EDAT

RESUMEN EN CASTELLANO

La DMAE se considera la principal causa de ceguera en el mundo occidental y en el mundo se estima que haya entre 30 y 50 millones de personas que la padezcan y se espera un aumento de esta cifra a causa del envejecimiento de la población.

Por eso, he decidido realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva de artículos de investigación sobre los tratamientos de la DMAE. En esta búsqueda he estudiado un volumen de 60 artículos, pero me he centrado de manera más exhaustiva en 35 para hacer el trabajo. Los términos utilizados para la búsqueda bibliográfica son: “age-related macular degeneration”, “treatment”, “epidemiology” y los buscadores utilizados son PubMed y Medline.

Actualmente, la DMAE seca no presenta ningún tratamiento eficaz aún, pero la neovascular si, los tratamientos utilizados son los anti-VEGF, el AREDS/AREDS2 y la terapia fotodinámica. Por otra parte, se está investigando el lampalizumab, un prometedor agente terapéutico para la DMAE seca y para la neovascular, terapias con ARN no codificados, mejoras en el AREDS/AREDS2, terapias génicas y tratamientos con células madre.

Es un tema muy importante por su prevalencia y por eso es necesario más investigación des de mi punto de vista. Finalmente, el tratamiento con células madre es la terapia estudiada más prometedora para el futuro.



GRAU EN ÒPTICA I OPTOMETRIA

ACTUALIZACIÓ EN EL MANEIG DE LA DEGENERACIÓ MACULAR ASSOCIADA A L'EDAT

RESUM EN CATALÀ

La DMAE és considerada la principal causa de ceguera en el món occidental i en el món s'estima que hi ha entre 30 i 50 milions de persones que la pateixen i s'espera un augment d'aquesta xifra a causa de l'envelliment de la població.

Per això, he decidit realitzar una recerca bibliogràfica exhaustiva d'articles d'investigació sobre els tractaments de la DMAE. En aquesta cerca he estudiat un recull d'uns 60 articles, però m'he centrat de manera més exhaustiva en 35 per a fer el treball. Els termes utilitzats per fer la cerca bibliogràfica són: "age-related macular degeneration", "treatment", "epidemiology" i els buscadors utilitzats són PubMed i Medline.

Actualment la DMAE seca no presenta cap tractament eficaç encara, però la neovascular si, els tractaments utilitzats són els anti-VEGF, l'AREDS/AREDS2 i la teràpia fotodinàmica. Per una altra part, s'està investigant el larnalizumab, un prometedor agent terapèutic per a la DMAE seca i per a la neovascular teràpies amb ARN no codificats, millores en l'AREDS/AREDS2, teràpies gèniques i tractaments amb cèl·lules mare.

És un tema molt important per la seva prevalença i per això cal més investigació des del meu punt de vista. Finalment, el tractament amb cèl·lules mare és la teràpia estudiada més prometedora per al futur.



GRAU EN ÒPTICA I OPTOMETRIA

ACTUALIZACIÓ EN EL MANEIG DE LA DEGENERACIÓ MACULAR ASSOCIADA A L'EDAT

REDUCED SUMMARY IN ENGLISH

AMD is considered the leading cause of blindness in the Western world. The world is estimated to have between 30 and 50 million people suffering from blindness and an increase in this figure is expected due to the aging of the population.

For this reason, an exhaustive bibliographic search of articles on AMD treatments has been carried out. In this search, a collection of about 60 articles have been studied. However, 35 of them have been studied more exhaustively for the current paper. The terms used to do the bibliographic search were: "age-related macular degeneration", "treatment" and "epidemiology"; and the search engines used were PubMed and Medline.

Currently, dry AMD does not present any effective treatment yet, but for neovascular AMD there are effective treatments. These are anti-VEGF, AREDS / AREDS2 and photodynamic therapy. On the other hand, Lampalizumab is being studied. It is a promising therapeutic agent for dry and neovascular AMD, un-encoded RNA therapies, improvements in AREDS / AREDS2, gene therapies, and stem cell treatments.

This is considered a very important issue because of its prevalence and that is why more research is needed. Finally, stem cell treatment is the most promising studied therapy for neovascular AMD in the future.



GRAU EN ÒPTICA I OPTOMETRIA

ACTUALIZACIÓ EN EL MANEIG DE LA DEGENERACIÓ MACULAR ASSOCIADA A L'EDAT

EXTENSIVE SUMMARY IN ENGLISH

AMD is considered the leading cause of blindness in the Western world. The world is estimated to have between 30 and 50 million people suffering from blindness and an increase in this figure is expected due to the aging of the population. This disease causes very important visual alterations, since it mainly affects the central area of the retina, the macula lutea, which provides the most AV. This fact results in a significant loss of the central visual field, the vision of details and the ability to differentiate colors.

The key visual tests for its detection are VA (to check that it is not affected), Amsler Grid (to evaluate the visual field and the presence of scotomas or metamorphopsia), fundus scans (to detect drusen and hemorrhages) and optical coherence tomography (to evaluate the state of the retina).

Regarding the incidence in Europe, thanks to studies carried out with the data of 55,323 people with an average age between 60 and 80 years, it can be said that for early and intermediate AMD they varied between 9.3% and 26, 9% in people ≤ 64 years, and in over 75 years a prevalence of 25.3%. Regarding late AMD, the oscillation ranged from 0.3% to 6.4% with a prevalence of 2.4%.

For this reason, an exhaustive bibliographic search of articles on AMD treatments has been carried out. In this search, a collection of about 60 articles have been studied. However, 35 of them have been studied more exhaustively for the current paper. The terms used to do the bibliographic search were: "age-related macular degeneration", "treatment" and "epidemiology"; and the search engines used were PubMed and Medline.

Currently, dry AMD does not present any effective treatment yet. Its management depends basically on documentation, observation and surveillance for the early recognition of any change in visual function and the detection of neovascularization in treatable phases. One of the most important tools in this detection is the Amsler Grid.

On the other hand, in neovascular AMD there are treatments that can help alleviate the effects of the disease and slow down the evolution of the disease in some way. The most used and effective treatment is intravitreal injections with anti-VEGF such as aflibercept, conbercept, ranibizumab and bevacizumab. Vascular endothelial growth factor (VEGF) has been identified as a mediator of NVC in the pathogenesis of AMD. Almost all anti-VEGFs have the same efficacy, although the most widely used are conbercept and aflibercept, because they require fewer injections, fewer medical appointments, and therefore less toxicity.

However, there are other treatments, but less used such as the AREDS / AREDS2. Specifically, the AREDS are composed of β -carotenes, vitamin C, vitamin E and zinc, among other components. On the other hand, the AREDS 2 has almost the same formula as the AREDS but enhanced with lutein and zeaxanthin. These two formulations help reduce the risk of developing advanced AMD.

Finally, the other treatment used is photodynamic therapy. It was considered quite safe, had few adverse effects and was the main treatment in AMD, but with the invention of anti-VEGF, the use of this technique has decreased due to the lower effectiveness it has in terms of AV improvement.

At this point, the combination of anti-VEGF therapy and photodynamic therapy with verteporfin was proposed, which is effective in achieving AV gain and a reduction in central retinal thickness compared to anti-VEGF monotherapy.

Thus it reduces the number of anti-VEGF injections and the overall burden of treatment and serious adverse effects. However, more studies are needed to determine the best treatment to maximize AV.

Regarding new lines of research, for the treatment of dry AMD, the phase II MAHALO study evaluated the efficacy of monthly intravitreal injections with lampalizumab to slow the progression of geographic atrophy (AG).

This component is a selective inhibitor of complement factor D (CFD) and it has been shown that patients treated with it have a 20% reduction in the area of GA in one group, and the other of 44 %. These results position lampalizumab as the most promising therapeutic agent for the treatment of dry AMD and will soon be commercialized.

On the other hand, for neovascular AMD, therapies with uncoded RNA are being studied. Studies describe that nRNAs involved in AMD use tissues from the human retina or from an animal model of laser-induced choroidal neovascularization. In this animal model, the technique is mainly used to evaluate the exudative form of AMD and consists of perforating the Bruch membrane (also called vitreous sheet) of the mouse with a laser. This process results in the recruitment of new blood vesicles into the subretinal region, thus mimicking the pathogenesis of the exudative form of AMD in humans.

This model helped identify different nRNAs, including miR-126-3p involved in AMD, which has been shown to decrease in EPR and choroid after laser-induced choroidal neovascularization develops. Intravitreal injection of synthetic miR-126-3p has also been shown to significantly reduce the size of neovascular injury in this model. An increase in circZBTB44 expression has also been observed in the aqueous humor of the eyes of patients with the exudative form of the disease, which raises the possibility of using this circRNA in new therapeutic strategies in the future.

Also, improvements in ARES2 are being studied with crocins and crocetins, which according to the results provide neuroprotection by reproducing the production of different neurotoxic molecules by the activated microglia.

Another component being studied is norbixin, which reduces ocular A2E accumulation in mice, suggesting that it could slow the subretinal accumulation of A2E observed during intermediate AMD. Norbixin has also been shown to reduce the production of VEGF and several inflammatory cytokines, such as IL-6 and IL-8, in EPR cells.

Another line of research would be gene therapies, where the C3 component is being studied, which reduces leukocyte recruitment, VEGF expression and NVC formation in a model of neovascular AMD, in addition, pharmacological blockade of C3a receptors has been shown to reduce NVC.

With this, it is hypothesized that C3 is one of the mechanisms by which complement activation is pathogenic in GA and is related to an imbalance in the deposition and removal of C3 fragments in the epithelium retinal pigment, C3 photoreceptors in the retinal pigment epithelium, photoreceptors, the surfaces of capillary endothelial cells or a combination therefore resulting in the accumulation of C3 fragments that promote phagocytosis by microglia or macrophages.

Finally, there is another inhibitor of the complement pathway, GT005, which is in a phase I / II trial in humans to evaluate safety and efficacy as a single subretinal injection in patients with GA. This study will be completed by February 2025.

The latest line of research is the treatment with induced pluripotent stem cells (iPSCs) and cell therapies give the opportunity and potential to treat AMD by replacing the affected layers of the macula. These cells are a promising cell source that removes the limitations of primary tissues, as they can provide unlimited and accessible EPR cells as they grow indefinitely in vivo as indefinite stem cells, but they retain the ability to specialize in any cell type.

This treatment presented two main systems of administration that lead the clinical trials: the injection system in “bolo”; or in “patch”. The “bolo” system consists of separating the mature cells from the cultured EPR and collecting them in the form of a cell suspension at the end of the differentiation protocol, and storing them in frozen vials that are thawed before transplantation.

The surgeon then performs a pars plana vitrectomy followed by a retinotomy in the small affected area on the patient's macula. The EPR cell suspension is then injected as a bolus of cells with a surgical cannula into the subretinal space of the macula.

On the other hand, the “patch” system is based on the delivery of a monolayer of the EPR derived from hESC, which can be based on a biocompatible scaffold or as an independent sheet.

The EPR patch allows the transplantation of a polarized, oriented and matured EPR monolayer, ready to replace the affected EPR / Bruch membrane without altering the epithelial morphology. With the implantation of a patch, EPR cells are not only in the right orientation, but there is less risk of them migrating out of the graft.

The results of this treatment are a significant improvement in AV of 29 and 21 letters, better visual fixation in the center of the patch, and better reading speed in patients. Despite these results, this treatment needs to be further investigated. However, it is expected to be the future for AMD treatments.

Finally, it is a very important issue due to its prevalence and the impact it produces on a large volume of the population. In my opinion, I think that this issue should be studied more in depth in order to advance in its treatment and inform the population about this disease, how it acts and its symptoms in order to detect its progress. However, stem cell treatment is the most promising studied therapy for the future in the treatment of neovascular AMD, and in dry AMD the most promising therapeutic agent is lampalizumab.

ÍNDEX

Abreviacions	10
1.Introducció	13
2.DMAE	15
2.1 Etiologia	16
2.2 Classificació.....	18
2.3 Exàmens de diagnòstic per a la DMAE	23
3. Tractaments actuals de la degeneració macular associada a l'edat	25
3.1 AREDS	25
3.2 Fàrmacs anti-VEGF	28
3.3 Teràpia fotodinàmica (TFD).....	35
4. Nous tractaments per a la degeneració macular associada a l'edat	37
4.1 Teràpies amb ARN no codificants	38
4.2 Noves possibles millores en l'AREDS2	41
4.3 Teràpies gèniques.....	43
4.4 Tractament amb cèl·lules mare.....	45
4.4.1 Mètodes de trasplantament	47
4.4.2 Resultats del trasplantament	50
5. Conclusions.....	52
6. Bibliografia	54

Abreviacions

AREDS (estudis de malalties oculars relacionades amb l'edat)

AG (atrofia geogràfica)

ARN (àcid ribonucleic)

AV (agudesa visual)

AVC (agudesa visual corregida)

BCVA (agudesa visual final millor corregida)

bFGF (factor de creixement dels fibroblasts bàsic)

CFD (factor D del complement)

CMT (gruix de la retina central)

CoA (esterooil-coenzima A)

DHA (àcid docoshexaenoic)

DMAE (degeneració macular associada a l'edat)

DMP (diferència ponderada)

EAC (assajos controlats aleatoris)

EMT (transposició epitelial a mesenquimal)

EOM (cada dos mesos)

EPA (eicospentaenoic)

EPR (epiteli pigmentari de la retina)

ETDRS (estudis de retinopàtia diabètica de tractament prematur)

FDA (administració de medicaments i aliments dels EE. UU)

hESCs (cèl·lules mare embrionàries)

hPSC (cèl·lules mare pluripotents humanes)

IgG1 (immunoglobulines G1)

IL- (interleucina)

iPSC (cèl·lules mare pluripotents induïdes)

L/Z (xantofil·les)

LDP (lipoproteïna de baixa densitat)

lncRNAs (ncRNAs llargs)

LPS (lipo-polisacàrids)

MAE (maculopatia associada a l'edat)

MET (reepitelització gradual)

mfERG (electroretinograma multifocal)

miARNs (microARNs)

MMP- (metal·lo proteïnasa de matriu)

MNVC (membranes neovasculares coroides)

MPOD (densitat òptica del pigment macular)

NO (òxid nítric)

Nrf2 (factor nuclear eritroide 2)

NVC (neovascularitzacions de la coroide)

OCT (tomografia de coherència òptica)

PAR (proliferació retiniana)

PET (tereftalat de polietilè)

PIGF (factor de creixement placentari)

PLGA (d'àcid polilàctic-co-glicòlic)

pri-miRNA (miRNA primari)

PRN (pro re nata)

ROS (espècies reactives d'oxigen)

RPD (pseudo druses reticulars)

RR (quocient de riscos)

SCD2 (desaturasa-2)

SOCS3 (supressor de la senyalització de citoquines 3)

TFD (teràpia fotodinàmica)

TNF- α (factors de necrosis tumoral- α)

TRC (gruix central de la retina)

VEGF (factor de creixement endotelial vascular)

VTP (verteporfina en teràpia fotodinàmica)

1. Introducció

El principal objectiu d'aquest treball és realitzar una cerca bibliogràfica per tal de fer una recopilació exhaustiva dels últims avenços en el tractament de la degeneració macular associada a l'edat (DMAE). Aquesta cerca s'ha realitzat analitzant articles i assaigs clínics de diferents autors experts en la matèria. Les paraules claus utilitzades són: “age-related macular degeneration”, “treatment”, “epidemiology” i els buscadors utilitzats són PubMed i Medline.

D'aquesta manera podré augmentar els meus coneixements sobre la malaltia, ja que es tracta d'una amb molta prevalença i que es preveu que en uns anys serà una de les malalties més habitual associada a l'edat.

La DMAE és una patologia retiniana multifactorial progressiva que afecta principalment a persones més grans de cinquanta anys i es considera la principal causa de ceguera en el món occidental. (Li et. al, 2020)

Actualment, es pot estimar que en tot el món hi ha entre 30 i 50 milions de persones que pateixen aquesta malaltia (Colijn et. al, 2017) i s'espera que durant el pas dels anys aquesta xifra augmenti a causa de l'envelliment de la població. Tot i això, estudis recents mostren una davallada de la ceguera i la discapacitat visual associades a la DMAE, la qual cosa és deguda a millors procediments de diagnòstic i un avenç en els tractaments sobre la malaltia.

Respecte a la incidència en Europa, gràcies a estudis realitzats amb les dades de 55.323 persones amb una mitjana d'edat d'entre 60 i 80 anys, podem dir que per a la DMAE primerenca i intermèdia variaven entre 9,3% i 26,9% en persones ≤ 64 anys i en majors de 75 anys una prevalença del 25,3%. Referent a la DMAE tardana l'oscil·lació anava de 0,3% al 6,4% amb una prevalença del 2,4%. (Li et al, 2020).



Vaig decidir escollir aquest treball, ja que em pareix una malaltia molt important per a la salut de la població i fent aquest estudi, puc aportar el meu gra de sorra per a donar-li visibilitat. Per una altra part, puc col·laborar prescrivint les ajudes visuals idònies per a millorar la qualitat de vida dels pacients i orientar-los cap al camí més satisfactori.

A continuació, es descriu l'organització i estructura del present treball. El primer apartat és la introducció on s'exposen els objectius principals del treball, es fa una breu explicació de què és la degeneració macular associada a l'edat, la seva prevalença i algun comentari d'actualitat.

En el segon apartat, es fa una explicació acurada de la malaltia, la seva etiologia, classificació, problemes que presenta i exàmens de diagnòstic. A continuació, s'expliquen els tractaments més utilitzats en l'actualitat i els tractaments més recents que s'han incorporat per a millorar l'evolució d'aquesta malaltia i intentar atenuar els seus símptomes. Aquests tractaments els tractarem al quart i cinquè punt. Finalment, acabaré el treball amb les conclusions a les quals he arribat gràcies a aquests articles i la bibliografia que m'ha permès escriure aquest treball de final de grau.

2.DMAE

La degeneració macular associada a l'edat (DMAE) és una malaltia degenerativa ocular irreversible i severa que afecta majoritàriament a persones de més de cinquanta anys. Es considera la principal causa de ceguera (AV inferior a 1/10) en els països desenvolupats (Bressler, 2004).

Aquesta malaltia provoca alteracions visuals molt importants, ja que afecta principalment la zona central de la retina, la màcula lútia, la qual aporta la major AV. Aquest fet comporta en una pèrdua notable del camp visual central, la visió dels detalls i capacitat de diferenciar els colors. (Bian et al. 2018)

Segons les dades de prevalença la DMAE ha afectat uns 3 milions de persones en els Estats Units l'any 2020 i amb l'envelliment de la població dels països desenvolupats, la DMAE es convertirà en una de les malalties més importants a escala mundial. (Friedman et al, 2004)

Els últims anys s'han aprovat teràpies que avui en dia poden frenar o revertir aspectes de la pèrdua de visió resultant de la DMAE i inclús hi ha l'expectativa d'aconseguir un tractament que pugui evitar la pèrdua de visió.

És per això que cal descriure el fenotip clínic de la DMAE, perquè és essencial per facilitar l'avaluació eficient dels enfocaments terapèutics per a millorar així la comunicació entre pacients i els proveïdors d'atenció visual. (Ferris et al, 2013)

Pel que fa als signes (Ruiz et al, 2016) que pot presentar una DMAE en pacients de més de cinquanta anys que prèviament tenien una bona AV són:

- Presència de metamorfòpsies, micròpsies i macròpsies.
- Dificultats en activitats diàries com travessar el carrer, baixar escales, reconèixer a gent, veure la televisió, identificar monedes, etc.
- Davallada progressiva de l'AV (DMAE atròfica) o sobtada (DMAE neovascular), la qual no millora amb correcció òptica.
- Detecció d'un escotoma central, absolut o relatiu, en prova de la Reixeta d'Amsler.

2.1 Etiologia

L'etiologia d'aquesta malaltia és multifactorial tot i que existeixen alguns factors de risc que estan clarament demostrats. Des del punt de vista histològic, s'ha demostrat que determinats factors ambientals augmenten l'estrès oxidatiu de l'epiteli pigmentari de la retina (EPR), produint així, un dèficit en l'eliminació dels residus generats pels fotoreceptors. Aquests dipòsits de dendrites acel·lulars, coneguts com a druses, tendeixen a aparèixer com a punts groguencs (figura 1) situats a l'EPR i la membrana de Burch (Heesterbeek et al,2020 i García et al, 2011).

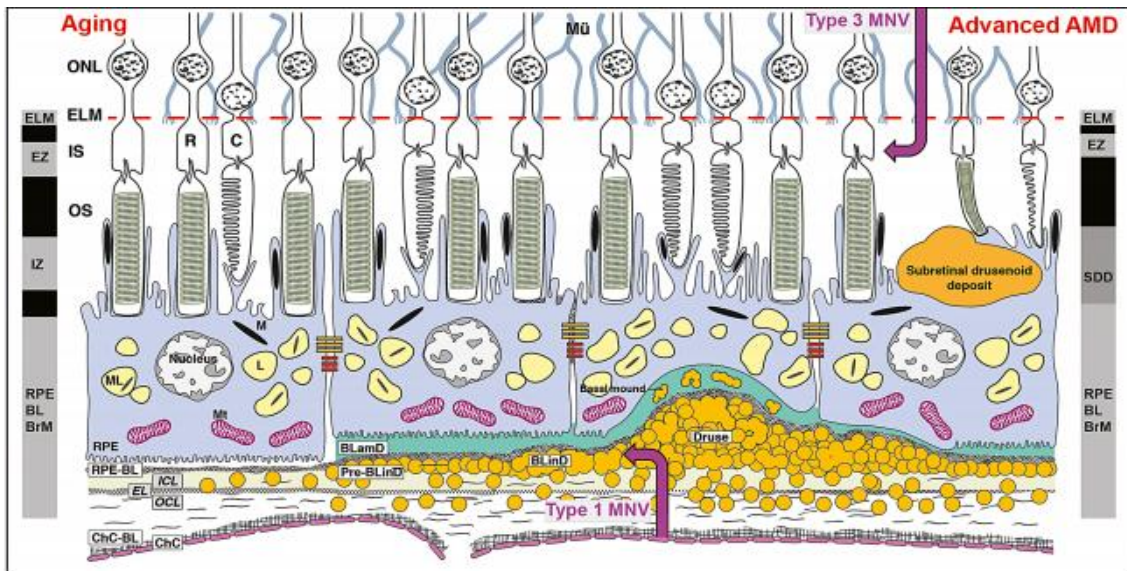


Figura 1: Localització de druses. (Ling Chen,2021)

L'EPR és l'encarregat de fagocitar els discs externs de la membrana i amb l'edat tendeix a perdre eficàcia, produint així un cúmul de cossos residuals, els quals poden determinar la pèrdua de cèl·lules de l'EPR. Aquesta resposta inflamatòria altera la permeabilitat de la membrana de Bruch, la qual cosa impedeix la correcta difusió d'oxigen, nutrients i vitamina A des de la coroides cap a l'EPR. (Ricci et al,2020 i García et al, 2011)

L'edat també redueix al 50% la grossor dels vasos coroides i una alteració de la seva estructura sinusoidal, que conjuntament amb un engrossiment de la membrana Bruch desencadena una hipòxia.

Per tant, l'edat és reconeguda per tots els autors com el factor universal desencadenant d'aquesta malaltia. (Heesterbeek et al,2020 i García et al, 2011) Tot i això, el factor genètic és un factor important, per culpa del polimorfisme present en els gens CFH i en el CFHY402H (el més estretament lligat a la malaltia).

La proporció de portadors d'aquest polimorfisme és del 39% en pacients de raça blanca, el 31% en pacients de raça negra i només el 7% els asiàtics. Aquestes dades ens indiquen, tot i que els motius són desconeguts, que la prevalença de la DMAE és bastant més alta en la raça blanca que en la negra. (Ruiz et al, 2016)

Altres factores de riscos importants són:

- Consum de tabac (Lambert et al, 2016): demostrat per diferents estudis que el risc d'una evolució en la malaltia és major en els fumadors actius. Els fumadors presenten un risc 2,4 vegades major que els no fumadors, i si a més són homozigot per al polimorfisme CFH Y402H, el risc passa a augmentar fins a 34 vegades. (Velilla et al, 2013).
- Individus de raça caucàsica amb l'iris poc pigmentat. (Lambert et al, 2016 i García et al, 2011)
- Gènere femení, a causa de la major esperança de vida de les dones, respecte als homes i pels estrògens que poden tenir propietats antioxidants.(Heesterbeek et al,2020)
- Factors cardiovasculars: arterioesclerosi, diabetis, alts nivells de colesterol i hipertensió arterial. (Kanski,2004)
- Factors nutricionals: S'ha descobert que l'alimentació pot tenir un factor potencial en la prevenció o endarreriment de la progressió de la DMAE. (Heesterbeek et al,2020)
- Exposició elevada al sol. (Lambert et al, 2016)

2.2 Classificació

Actualment, s'han adquirit diferents esquemes de classificació de la DMAE, sistemes de gradació i escales de gravetat. Aquests sistemes s'han realitzat amb l'objectiu de proporcionar estàndards per ajudar a clínics i investigadors en el diagnòstic i control d'aquest trastorn. Molts d'aquests s'han basat en la gradació estandarditzada de fotografies (figura 2) de fons d'ull en color, les quals han resultat una eina molt útil per al treball clínic. (Al-Zamil & Yassin, 2017)

Tot i aquests esforços per a fer una classificació, no existeix una definició precisa universalment acceptada, que inclogui el diagnòstic inicial (estratificació), del fenotip de la DMAE amb fins clínics o d'investigació.

No existeix un acord sobre la terminologia a utilitzar, ja que alguns grups ho denominen com DMAE i altres

com maculopatia relacionada amb l'edat o la DMAE. A més a més, els terminis com "primerenca" i "intermèdia" tenen diferents significats en els diferents sistemes de classificació. (Ferris et al,2013)

A continuació, explicarem la **classificació convencional** que s'ha utilitzat els últims anys, on la DMAE es classifica en dos grups: la forma seca i la forma humida. (Al-Zamil & Yassin, 2017)

En les primeres fases de la DMAE anomenada maculopatia associada a l'edat (MAE) es presenten canvis no edematosos que són freqüents en gent més gran de cinquanta anys. No arriben a comprometre la funció visual i es caracteritza per presentar druses dures petites i aïllades a l'EPR i cavis d'hipopigmentació i hiperpigmentació de l'EPR. (Kanski, 2004)

A mesura que la malaltia va evolucionant, es presenta com una atròfia de la màcula o com alteracions exsudatives com a resultat de les neovascularitzacions de la coroide (NVC).

Per això, es classifiquen en forma seca i humida. Sabent que en el 10% dels casos, la DMAE seca evoluciona a la forma humida. (Tortora, 2006)

La **DMAE seca** (figura 3) també coneguda com a atròfica o geogràfica es desenvolupa de forma lenta al llarg dels anys, produint un deteriorament gradual de la visió. Es caracteritza per la pèrdua de fotoreceptors i és el tipus més freqüent i lleu que representa el 90% dels casos diagnosticats. Sol afectar els dos ulls, tot i que de vegades és asimètrica.

Un dels signes més rellevants que presenta són les druses (petites i grans), les quals s'acumulen de manera asimètrica per la perifèria i el centre de la màcula fins que s'uneixen, afectant així a la visió i provocant així l'atrofia geogràfica (AG) (figura 4), la qual és la fase avançada de la DMAE seca (Heesterbeek et al,2020 i Hart et al, 2020)



Figura 2: Fons d'ull d'una màcula normal i la punta indica la posició de la fòvea. (Handa et al, 2019)

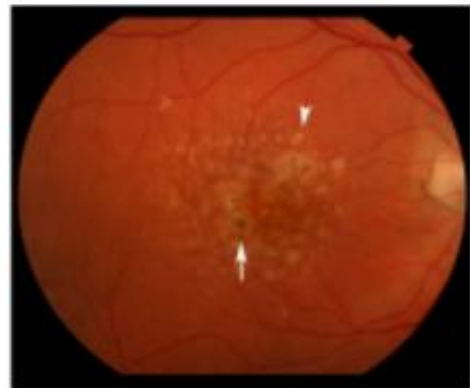


Figura 3: Fons d'ull amb DMAE intermèdia i seca, on és senyala una drusa gran típica i hiperpigmentació de l'EPR. (Handa et al, 2019)



Figura 4: Ull amb atrofia geogràfica (Handa et al, 2019)



Figura 5: Ull amb DMAE humida i les fletxes assenyalen l'àrea de neovascularització coroïdea delimitada per l'hemorràgia subretiniana (Handa et al, 2019)

La **DMAE humida** (figura 5), exsudativa o neovascular és menys comú que la seca, però produeix una pèrdua de visió més greu i progressa més ràpidament. Els signes principals que presenta són el creixement de neovasos a partir de la coriocapil·lar i druses toves, tot i que els últims anys s'ha inclòs la proliferació retiniana (PAR) i la VCP dins de la DMAE neovascular. (Kanski , 2004)

Aquests nous vasos que apareixen es poden organitzar en membranes neovasculars corioidees (MNVC), les quals en el seu creixement poden originar hemorràgies i exsudats durs, donant lloc a la mort dels fotoreceptors i inclús un despreniment local de l'EPR. Sent així la MNVC i el despreniment de l'EPR les principals lesions que produeixen una pèrdua de visió. (Heesterbeek et al,2020)

Quan la DMAE humida no rep cap classe de tractament pot arribar a un estadi terminal on es desenvolupa una cicatriu fibrovascular subretiniana que compromet tot el pol posterior de l'ull, anomenada degeneració macular de Junius Kuhnt. En aquest punt, existeix un escotoma central absolut que presenta una mida gran seguit d'una elevada disminució de l'AV. En aquest cas, no existeix cap tractament efectiu. (Martin, 2005)

Tot i això, Ferris et al, l'any 2013, va proposar la **nova classificació** basada en l'evidència obtinguda a partir del consens entre experts mitjançant el mètode Delphi. Aquest fet ha unificat la terminologia, la definició, l'escala de gravetat i els tipus de DMAE utilitzats anteriorment. Aquest sistema es basa en observar les lesions que hi ha durant l'examen en el fons d'ull localitzades dins dels diàmetres de disc respecte al centre de la fòvea (figura 6) en persones majors de cinquanta-cinc anys. (Ferris et al, 2013)



Figura 6: DMAE intermèdia que apareix en la zona descrita anteriorment. (Ferris et al, 2013)

Com a conclusió principal de l'estudi, s'estableix la degeneració macular associada a l'edat com nomenclatura única per a definir la malaltia i la diferenciació clara entre els casos patològics, els no patològics i la presència de druses a causa de l'envelliment natural de la retina. (Ferris et al, 2013)

Actualment, s'han proporcionat criteris per a distingir una màcula normal dels canvis normals, provocats per l'envelliment i tres estadis de gravetat per a classificar la malaltia en funció de la mida de les druses o de les alteracions pigmentàries de la zona. Classificant-se en petites ($\leq 63 \mu\text{m}$) anomenades drupes; en mitjanes (>63 i $\leq 125 \mu\text{m}$) i grans ($>125 \mu\text{m}$). (Al-Zamil & Yassin, 2017 i Spaide et al, 2020)

Per una altra part, es va plantejar que el fet d'utilitzar el terme druses per a descriure des de les petites fins a les grans i les lesions de caràcter diferent seria confús. Aquesta confusió ve donada perquè el risc de progressió a nivells més avançats de DMAE a partir de druses petites és tan baix que es consideren canvis normals de l'envelliment. A comparació les druses de més mida (63 o $125 \mu\text{m}$), està demostrat que tenen un augment clínicament important de risc de progressió a una DMAE tardana. (Ferris et al, 2013 i Spaide et al, 2020)

Per això, per evitar aquestes confusions va haver-hi un acord amb el qual les druses petites van passar a anomenar-se drupes. S'aconsella utilitzar com a referència la mida de la vena principal de la retina en l'àmbit del marge del disc òptic ($125 \mu\text{m}$) per a tindre una referència amb la mida de les druses. (Figura 7) (Ferris et al, 2013)

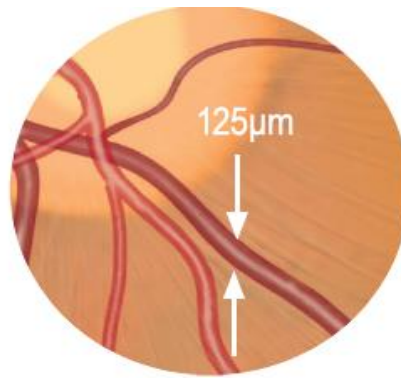


Figura 7: Referència per a identificar la mida de les druses (Ferris et al, 2013)

Categoria		Definició
Sense patologia	Sense canvis senils aparents	Sense druses Sense anomalies pigmentàries de DMAE
	Canvis senils normals	Sols drupes (petites drupes, $\leq 63 \mu\text{m}$) i sense anomalies pigmentàries de DMAE
DMAE	DMAE incipient	Druses mitjanes (>63 a $\leq 125 \mu\text{m}$) Sense anomalies pigmentàries de DMAE
	DMAE intermèdia	Druses grans ($>125 \mu\text{m}$) Qualsevol anomalia pigmentària de DMAE
	DMAE avançada	DMAE neovascular o qualsevol grau de atròfia geogràfica

Taula 1: Nova classificació de la DMAE. (Al-Zamil & Yassin, 2017)

A continuació, es poden veure quatre imatges (figura 8,9,10,11) que representen l'estat del fons d'ull en cada estadi de la patologia.



Figura 8: Fons d'ull sà, sense DMAE. (Al-Zamil & Yassin, 2017)

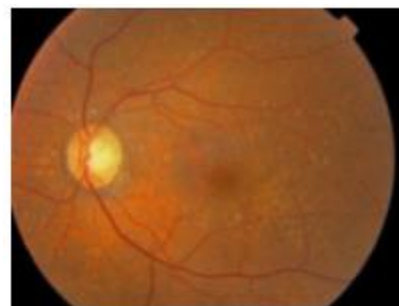


Figura 9: Fons d'ull amb DMAE incipient. (Al-Zamil & Yassin, 2017)

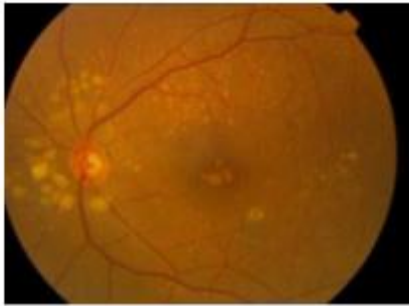


Figura 10: Fons d'ull amb DMAE intermèdia.
(Al-Zamil & Yassin, 2017)

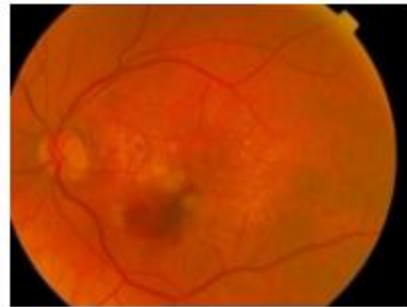


Figura 11: Fons d'ull amb DMAE avançada.
(Al-Zamil & Yassin, 2017)

2.3 Exàmens de diagnòstic per a la DMAE

En els pacients amb DAME, els principals símptomes que presenten són un empitjorament agut o mitja de la visió en un o ambdós ulls, sent més visible en ambients amb llum tènue, alteració dels colors (discromatòpsia), la mida dels objectes, sensibilitat a l'enlluernament i dificultat d'adaptació a la foscor. (Fernández,2017 i Stahl,2020)

Per una altra part, hi ha un seguit d'exàmens visuals que són claus per a la detecció de la DMAE, aquests exàmens són:

Agudesia Visual

Es tracta d'un examen bàsic a realitzar en tots els pacients. En pacients amb DMAE l'AV presenta una disminució central, lenta i progressiva en DMAE atròfica i ràpida en la humida. Aquesta disminució tendeix a ser bilateral, si apareix només en un ull, pot passar desapercebuda, la qual cosa produeix un diagnòstic tardà i menys eficaç.(Fernández,2017)

Reixeta d'Amsler

Aquesta prova és molt important i es va dissenyar per a diagnosticar malalties maculars, ens permet examinar els 10° del camp visual central a 40 cm de distància. D'aquesta manera gràcies a les característiques que presenta el test (quadres formats per línies verticals i horitzontals de color blanc) es poden detectar (figura 7) metamorfòpsies (línies distorsionades) i escotomes (absència de línies o presència de taques fosques). (Stahl, 2020)

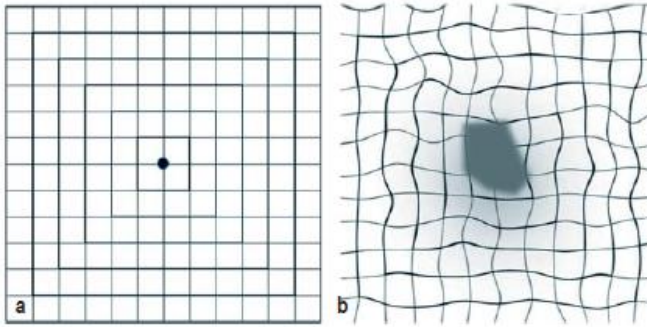


Figura 7: a) Reixeta d'Amsler normal b) Reixeta amb escotoma central (en el punt de fixació) i metamorfòpies (línies distorsionades) (Stahl,2020)

Exploració de fons d'ull

L'exploració directa, indirecta i les retinografies ens ajuden a poder detectar els primers signes de la DMAE:

DMAE atròfica: druses dures, druses toves, druses calcificades, lesions de color groguenc, despreniment drusenoid de l'EPR, cúmul de pigment i atròfia de l'EPR.

DMAE exsudativa: despreniment de retina, despreniment serós, hemorràgies i exsudats. (Fernández,2017)

Tomografia de coherència òptica (OCT)

L'OCT juga un paper clau en l'avaluació diagnòstica de la DMAE. Es tracta d'una prova ràpida i no invasiva, que es pot realitzar sense la necessitat de midriàtics i amb la qual es permet avaluar l'estat de la retina i de l'epiteli pigmentari i fer un anàlisi quantitatiu i qualitatiu de la màcula.

D'aquesta manera, gràcies a la tecnologia que presenta es pot detectar alteracions retinianes i subteretianes com druses i lesions per neovascularització. (Stahl , 2020)

3. Tractaments actuals de la degeneració macular associada a l'edat

En l'actualitat, no existeix un tractament específic per a la DMAE seca, el seu maneig dependrà bàsicament de la documentació, observació i vigilància per al reconeixement primerenc de qualsevol canvi en la funció visual i la detecció de la NVC en fases tractables, una de les eines en aquesta detecció és la Reixeta d'Amsler.

Em cavi, sí que hi ha diferents tractaments que poden ajudar a atenuar els efectes de la malaltia i frenar en certa manera l'evolució de la DMAE exsudativa o humida. A continuació, explicaré els tractaments actuals més utilitzats per al tractament d'aquesta malaltia. (Al-Zamil & Yassin, 2017)

3.1 AREDS

La DMAE intermèdia pot evolucionar cap a la forma exsudativa o la forma atròfica i inclús a una combinació d'aquestes dos (figura 8). Per aquest motiu, les druses i les pseudo druses reticulars (RPD) són un factor de risc molt important en l'aparició de dèficits visuals primerencs i, conseqüentment, per a l'evolució de la DMAE intermèdia a la DAME avançada (DMAE neovascular o atròfia geogràfica (AG)).

Per tant, per a frenar aquesta evolució, s'utilitzen medicaments que estan formats amb combinacions de dosis altes de vitamina, antioxidants i zinc. Aquestes són gràcies a l'estudi realitzat en els Estudis de les Malalties Relacionats amb l'edat (*Age-Related Eye Disease Studies*): AREDS i AREDS2 del *National Eye Institute of Health* (Tabla 1). (Camelo et al,2020)

La formulació original d'AREDS es va analitzar mitjançant un estudi cec, aleatori i controlat en un parell de milers de pacients. Aquesta formulació estava composta per β -carotens, vitamina C, vitamina E i zinc, entre altres components i es va poder demostrar mitjançant l'estudi del *National Eye Institute of Health*

que la combinació de l'AREDS reduïa el risc de desenvolupar DMAE avançada en un 25% (la incidència de la DAME avançada al cap 5 anys va disminuir del 28% al 20%). (Camelo et al,2020 i Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group, 2013)

Tot i això, aquest tractament durant vuit anys no va bloquejar completament la progressió de la DMAE i continuava produint-se pèrdua de visió en els pacients que utilitzaven aquest tractament. Per una altra banda, es va saber que el β -carotè que presentava aquesta fórmula podia provocar càncer de pulmó en aquells pacients fumadors i per tant, aquest compost va ser substituït per la xantofil·la macular luteïna, la zeaxantina i es va produir una reducció de les dosis de zinc, creant així la formulació AREDS2. (Camelo et al,2020)

En l'AREDS2 va demostrar mitjançant estudis que la ingesta dietètica de luteïna-zeaxantina, àcids grassos poliinsaturats de cadena llarga d'omega-3 (àcid docoshexaenoic [DHA] i eicospentaenoic [EPA]), es poden associar a un risc menor de desenvolupar la DMAE avançada. Aquest fet es produeix gràcies al fet que la luteïna i la zeaxantina són els principals components del pigment macular, el DHA un important component estructural de la retina i l'EPA pot ser un precursor de molècules de senyalització amb potencial per a influir en la funció de la retina, proporcionant bases biològiques per provar aquests nutrients. (Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group, 2013)

Per una altra banda, en els mamífers el β - carotè s'extrau exclusivament de la dieta, però ràpidament passa a ser retinol/vitamina A al fetge, la qual cosa fa que no el trobem en l'ull. No obstant això, presenta alguns efectes protectors per als pacients amb suplementes d'AREDS, indicant així que són efectes sistèmics. Les xantofil·les (L/Z) estan presents en la retina dels mamífers bàsicament a la màcula i la fòvea. Per això, es consideren pigments maculars.

Aquests efectes protectors dels L/Z pareixen ser tant sistèmics com locals, on l'acció local depèn de la capacitat que presenten per a filtrar la radiació de la llum blava fototòxica a causa de la seva màxima absorció cap als 460 nm i mitjançant la seva capacitat antioxidant.

Les proves epidemiològiques han demostrat que aquells pacients que presenten concentracions més baixes de densitat òptica del pigment macular (MPOD) tenen major risc de desenvolupar DMAE.

En l'àmbit sistemàtic i local, els L/Z tenen la participació en diferents tipus de cèl·lules importants per a la fisiopatologia de la DMAE. In vitro, la luteïna redueix l'expressió del VEGF en cèl·lules de l'EPR i l'expressió de la interleucina (IL-)6, el VEGF i la metal·lo proteïnasa de matriu (MMP-)9 en els macròfags implicats en la DMAE.

També, produeixen quimosina (motiu C-C) lligand 2 (CCL2) per les cèl·lules endotelials microvasculars i l'EPR va ser reduïda per la luteïna in vitro. Aquesta també activa el factor nuclear eritroide 2 (Nrf2), el qual és el gen mestre de la resposta antioxidant.

Aquestes observacions, sabent que l'estrès oxidatiu i la inflamació estan implicats amb la fisiopatologia de la DMAE, probablement expliquen per què els pacients tractats amb AREDS2 tenen menys risc de desenvolupar DAME avançada. (Camelo et al,2020)

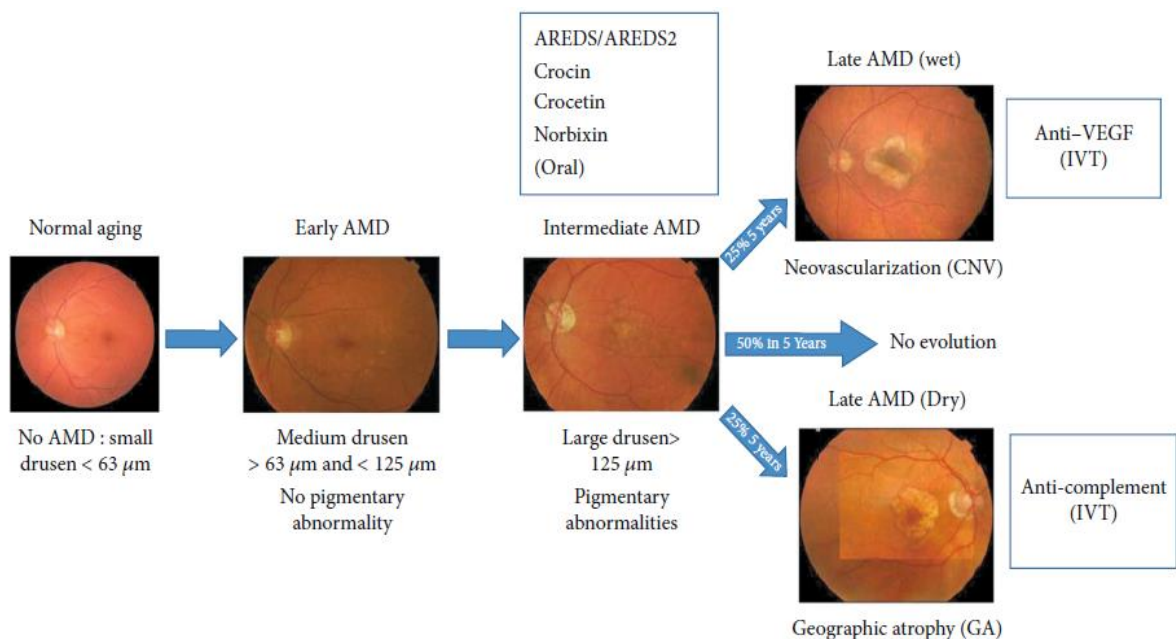


Figura 8: Resum de l'evolució de la DMAE i les modalitats de tractament.(Camelo et al,2020)

3.2 Fàrmacs anti-VEGF

Com ja hem comentat anteriorment en el treball, la DMAE avançada inclou la DMAE neovascular (humida o exsudativa), la qual es caracteritza per la neovascularització coroïdea (NVC) i la proliferació del teixit fibrós. La DMAE humida és la responsable del 90% de les pèrdues visuals greus provocades per la DMAE. Els pacients que la presenten experimenten pèrdua de la visió central sobtada i greu en pocs dies o setmanes, causada principalment per la NVC i és l'únic estadi que presenta un tractament que millori la visió del pacient. (Wang et al, 2018)

El factor de creixement endotelial vascular (VEGF) s'ha identificat com un mediador de la NVC en la patogènesi de la DMAE. Per això, fins ara l'aplicació de fàrmacs anti-VEGF ha estat el principal fonament del tractament de la DMAE. Pel que fa als fàrmacs anti-VEGF utilitzats fins al moment tenim l'aflibercept, el bevacizumab, el ranibizumab i el més nou el conbercept, aquests redueixen de manera important la pèrdua de visió en el tractament de la DMAE. (García-Layana et al, 2017)

El ranibizumab és un fragment de l'anticòs d'unió a l'antigen (Fab) recombinant, humanitzat i monoclonal d'immunoglobulines G1 (IgG1) k, el qual pot neutralitzar totes les isoterms del VEGF-A. La FDA va aprovar aquest medicament l'any 2006 per al tractament de la DMAE neovascular i des d'aquell moment, s'utilitza com a tractament, posant injeccions mensuals. De forma similar, el bevacizumab, s'uneix al factor de creixement endotelial (VEGF), bloquejant així el creixement dels vasos sanguinis i també, s'administra mitjançant dosis mensuals o segons la demanda del pacient en funció de les evolucions del pacient. (García-Layana et al, 2017 i Sarwar et al, 2016)

Per una altra part, l'aflibercept és un antigen que s'uneix a totes les isoterms de VEGF-A, VEGF-B i al factor de creixement placentari (PIGF). A més, presenta una millor afinitat al VEGF, a causa de l'addició del quart domini tipus Ig del VEGFR-2 Fab. Aquest fàrmac és molt similar l'anti-VEGF més recent, el conbercept.

Definint-ho com una proteïna de fusió recombinant composta pel domini extracel·lular 2 del VEGFR-1 i els dominis extracel·lulars 3 i 4 del VEGFR-2, combinats amb la porció Fc de la IgG1 humana. (García-Layana et al, 2017)

En la pràctica clínica, el conbercept és eficaç en alguns pacients que no responen correctament al ranibizumab i el bevacizumab. Quant als assajos preclínic es va informar de l'afinitat d'unió del conbercept al VEGF era considerablement major que la del ranibizumab. Tot i aquestes evidències, aquest fàrmac només està aprovat per l'FDA de l'Estat de la Xina i encara no ha arribat a altres mercats. (Wang et al, 2018)

D'altra banda, el factor de creixement endotelial vascular A (VEGF-A) és una proteïna de senyalització produïda per les cèl·lules del fons de l'ull que actua com a força impulsora del desenvolupament de nous vasos de la DMAE neovascular. Per aquest motiu, els fàrmacs que són capaços de bloquejar aquesta proteïna han tingut més èxit, ja que han demostrat que poden reduir el líquid acumulat en el fons d'ull i inclús provocar una regressió dels nous vasos fràgils. Aquests medicaments s'administren mitjançant una injecció intravítrea a l'ull. Per aquest motiu, ens centrarem en diferents articles que fan una comparació de l'eficàcia respecte a una millora d'AV en pacients dels diferents anti-VEGF que hem anomenat anteriorment. (Sarwar et al, 2016)

El primer article compara la millora que proporciona el **ranibizumab i el conbercept**. Es basa en un estudi fet a la República Popular Xina, realitzat amb un recull de 12 estudis rellevants que comparen l'eficàcia d'aquests dos tractaments on hi havia vuit estudis d'assajos controlats aleatoris (EAC) i quatre estudis retrospectius.

En l'estudi no es van observar diferències significatives entre ambdós grups de l'agudesesa visual corregida (AVC), tot i això, al cap de tres mesos de tractament amb el conbercept o ranibizumab l'AVC diferien entre els dos grups.

En canvi, en la tomografia de coherència òptica (OCT) el gruix macular mesurat abans del tractament era mitjà a l'inici i al final del període la qual cosa indica que no mostren diferències significatives entre un i l'altre.

Pel que fa a la neovascularització coroïdea (NVC) tampoc es van observar diferències significatives en la taxa del grau de recuperació dels neovasos entre els dos grups, però va aparèixer una diferència significativa respecte a les fugues de la NVC sense canvis o recurrents

Tot i això, al final del període de seguiment, l'AVC del grup del conbercept era millor que la del grup del ranibizumab. Aquest resultat pot ser degut a les característiques similars a l'aflibercept que presenta el conbercept (anomenades anteriorment).

Per una altra banda, aquests resultats eren coherents juntament amb un estudi d' Inoue et al, que també va informar d'una millora de l'AVC al cap de sis mesos, en comparació amb la situació inicial després del tractament amb aflibercept.

A més a més, Cuit et al 18 va confirmar que el conbercept i el ranibizumab van mostrar efectes equivalents pel que fa a la millora d'agudeses visual i la reducció del gruix de la retina central (CMT) a 1 any. Tot i això, cap dels dos grups presentava diferències en el CMT, la qual cosa pareixia no coincidir. Això pot ser degut a que el CMT i l'AVC es veuen afectats segons la morfologia, la mida, el nivell de l'edema macular i l'alteració dels fotoreceptors.

D'aquesta manera, els precursors dels exsudats durs en quists situats a la capa nuclear externa poder arribar a envair la capa limitant externa i els fotoreceptors, provocant així la degeneració dels fotoreceptors i l'apoptosis. D'altra banda, la pressió hidràulica als quists també exerceix un impacte sobre la membrana limitant externa i els fotoreceptors. Llavors el VEGF mal funcional a causa de les cèl·lules de Muller provoca hipòxia o isquèmia.

Per tant, s'arriba a la conclusió que la injecció intravítrea del conbercept milloraria la funció visual, relacionada amb la renovació de les cèl·lules, reconstrucció del teixit de la retina, alleujar el dolor dels fotoreceptors i millorar els resultats anatòmics.

Finalment, la monoteràpia amb anti-VEGF induïx apoptosi de les cèl·lules amacrines, de les bipolars i les ganglionars de la retina, la qual cosa explica la diferència en l'AVC, però la similitud entre el CMT dels dos grups. (Wang et al, 2018)

En el segon article, farem una comparativa de l'eficàcia del **ranibizumab** i el **bevacizumab**. Com bé hem comentat en l'anàlisi de l'article anterior, el ranibizumab provoca millores en l'AV i es va establir com la principal opció de tractament, però és un tractament que produeix costos elevats i un alt nivell d'atenció sanitària per culpa del règim de tractament fix que necessita. Aquest fet ha provocat la recerca de noves pautes de tractament on siguin necessaris menys nombre d'injeccions i visites.

En Europa està autoritzat per a una dosificació mensual fins que es produeix una estabilització de l'AV seguida d'un seguiment i represa del tractament quan sigui necessari.

Actualment, els règims de tractament més utilitzat en els fàrmacs anti-VEGF és la "pro re nata" (PRN, segons necessitat o discreció) i un règim de manteniment ampliat, el qual s'anomena "Treat and Extend" (injectar i ampliar).

Després d'una dosi inicial amb aquestes pautes, els pacients es van observar mensualment i van ser tractats segons els criteris establerts. A no ser que es produeixi pèrdua d'AV, hemorràgies, augment de líquid o del gruix macular, els pacients no eren tractats i se'ls tornava a veure en quatre setmanes. Aquest mètode funciona injectant una dosi inicial, després els pacients són observats i tractats segons els criteris de pèrdua d'AV. Si no es produeix una pèrdua d'AV, hemorràgia o un augment del líquid o del gruix macular no es tracta i es revisa en quatre setmanes.

D'aquesta manera, el PRN es coneix com un tractament reactiu individualitzat en el qual els pacients amb DMAE exsudativa són tractats només quan hi ha signes d'activitat neovascular.

La qual cosa, produeix una reducció del nombre d'injeccions necessàries, però com el seguiment és mensual per veure si cal tractar o no, no redueix la freqüència d'atenció programada necessària.

La tècnica de "Tret and Extrend" implica un tractament continuat, però amb intervals de seguiment superiors a un mes. Per això, els pacients són tractats mensualment fins que no s'observa cap signe d'activitat segons criteris com la pèrdua d'AV, la biomicroscòpia de l'àrea macular i les troballes en l'OCT. Una vegada estabilitzada la visió aquest seguiment passa a ser en dues setmanes sempre que no hi hagi signes d'exsudat o recidiva.

Els pacients reben tractament cada vegada que són avaluats, independentment de la progressió de la malaltia, utilitzant els signes d'activitat neovascular que fan acurçar o allargar el període de seguiment. Si es detecten signes d'activitat, els intervals de visita i tractament s'acurcen a quatre setmanes fins que es tornen a observar signes d'estabilitat de la malaltia.

Aquesta estratègia individualitzada pot considerar-se proactiva, perquè la DMAE exsudativa és una malaltia crònica i el seu tractament s'ha d'assumir a llarg termini. L'objectiu d'aquesta pauta és reduir les recurrències mentre s'administren menys injeccions i es necessiten menys visites que protocols fixos. A més, redueix el risc potencial de tractar innecessàriament alguns pacients.

D'altra banda, com que el bevacizumab i el ranibizumab tenen els patrons d'unió molt similars en el tractament, no es van observar diferències significatives en l'AV, ni fent de manera aleatòria que les dosis siguin discontinües o contínues.

Per tant, els dos fàrmacs presenten la mateixa eficàcia i millora d'AV i es poden utilitzar els dos per igual, considerant en cada cas que el bevacizumab presenta un cost menor, control i quantitat d'injeccions que el ranibizumab. (García-Layana et al, 2015)

Finalment, en el tercer article s'exposa l'eficàcia de l'**aflibercept** en comparació amb el **ranibizumab** i el **bevacizumab** (que presenten gairebé la mateixa eficàcia). La principal diferència que presenta el ranibizumab i el bevacizumab enfront de l'aflibercept, és que, l'aflibercept s'uneix al VEGF, VEGF-B i a una altra proteïna del factor de creixement placentari (PIGF), la qual es creu que desenvolupa un paper en la progressió de la DMAE neovascular.

Per una altra banda, l'afinitat que presenta l'aflibercept amb el VEGF és substancialment major que en la del ranibizumab i el bevacizumab, la qual cosa produeix una acció més llarga a l'ull i per tant, intervals de tractaments més distants.

En aquest estudi, els criteris de selecció eren que tinguessin cinquanta anys o més, lesions de NVC confirmades mitjançant una angiografia amb fluoresceïna i una AV equivalent a 20/40 o pitjor. Es va avaluar l'AV mitjançant l'ús de la "Tabla de Estudios de Retinopatía Diabética de Tratamiento Temprano (ETDRS)" a l'any i al cap de dos anys. També es va avaluar l'absència de líquid o el canvi del gruix central de la retina, mitjançant la tomografia de coherència òptica (OCT) i els canvis de l'àrea de la NVC amb l'angiografia de fluoresceïna.

Respecte al **guany d'AV** a l'any de seguiment, la proporció de pacients que van guanyar 15 o més lletres d'AV va ser del 31,4% en els grups de l'aflibercept i de 32,4% en els grups de ranibizumab.

Per a aquests resultats, un quocient de riscos (RR) superior a 1 afavoreix el tractament amb aflibercept, ja que el RR per als grups combinats amb aflibercept enfront dels de ranibizumab va ser del 0,97%, indicant així que a proporcions similars de participants en cada grup van mostrar guanys d'AV. Al cap de dos anys de seguiment, el 30,9% dels participants dels grups d'aflibercept i el 31% dels de ranibizumab van guanyar 15 lletres o més respecte al valor inicial.

També cal tenir en compte la **pèrdua d'AV**, a l'any de seguiment la proporció de participants que van perdre 15 o més lletres d'AV va ser del 5,1% en els grups d'aflibercept i de 5,7% en els de ranibizumab.

Per aquest resultat, un RR inferior a 1 afavoreix el tractament amb aflibercept que indica que una major quantitat de pacients va perdre AV.

Sobre l'**absència de líquid en (OCT)**, a l'any no es va trobar diferències significatives entre l' aflibercept i el ranibizumab en la proporció d'aquells ulls que van aconseguir retines seques (absència de líquid quístic intraretinal i líquid subretinal de l'OCT). En el VIEW 1, el 61,0% dels participants de l'aflibercept i el 63,6% del grup de ranibizumab no presentaven líquid evident en l'OCT i en el VIEW 2, el 64,4% dels participants de l'aflibercept i el 55,7% del grup de ranibizumab no presentaven líquid. D'aquesta manera el RR per a la comparació dels dos grups va ser de l'1,06%.

Al segon any, la proporció de líquid de la retina va disminuir en tots els grups de tractament comparat amb el seguiment del primer any. Una proporció major dels participants en els grups d'aflibercept (49,8%) van mostrar absència de líquid en l'OCT en comparació al grup del ranibizumab (45,5%).

Respecte al canvi en l'extensió de la NVC a l'any, en els dos medicaments, va ser de $-0,24 \text{ mm}^2$ i el canvi del gruix mitjà de la retina (CRT) a l'any va ser de $-4,94 \mu\text{m}$, igual en ambdós grups.

En resum, els beneficis i perjudicis del tractament van ser molt similars en els dos tractaments estudiats. La millora de l'AV es va relacionar amb les millores anatòmiques com un major gruix de la retina, menys extensió de NVC, etc. Per últim, els règims de tractament amb l'aflibercept actuals permeten injeccions intravítries amb intervals de vuit setmanes amb un seguiment mensual. Aquest fet provoca una menor càrrega de tractament i menys complicacions que amb el ranibizumab i el bevacizumab. És per aquest motiu que l'aflibercept és igual d'eficaç que el ranibizumab, però com necessita menys quantitat d'injeccions per aconseguir resultats similars es considera un tractament de primera línia en pacients amb DMAE. (Sarwar et al, 2016)

3.3 Teràpia fotodinàmica (TFD)

La teràpia fotodinàmica és una modalitat de tractament mínimament invasiu, en el qual, intervé la llum, l'oxigen i un colorant fotosensibilitzador de verteporfina (TFD). L'acció dels TFD es basa en l'activació de la verteporfina mitjançant un làser roig visible de baixa energia (689 nm). D'aquesta manera produeix espècies reactives d'oxigen (ROS), les quals destrueixen les cèl·lules diana a través de la citotoxicitat directa, el tancament de nous vasos i l'activació de la resposta immune.(Nowak, 2006)

Aquesta tècnica s'utilitza en nombrosos tumors sòlids, malalties hiperproliferatives no canceroses com la degeneració macular. Perquè el tractament en malalties com la degeneració macular amb neovasos sigui efectiu, cal la destrucció de la NVC. Aquesta observació va portar al concepte de TFD dirigida als vasos (VTP).(Kawczyk-Krupka et al, 2015)

Amb el cúmul de fotosensibilitzador i irradiació es produeix dany als punts sensibles dins de la microvasculatura, provocant un augment de la permeabilitat vascular i la constricció dels vasos, de tal manera que destrueix el teixit per col·lapse vascular, estasis sanguini i hemorràgies tissulars. (Pugazhendhi et al,2021)

En comparació amb el TFD convencional, la VTP es caracteritza per un interval curt entre el fàrmac i la llum (normalment de 0 a 30 min) quan el fotosensibilitzador es configura dins la vasculatura del teixit objectiu. La VTP és eficaç en la destrucció selectiva de la NVC per evitar que la lesió pugui créixer, i per tant, reduir el risc del dany visual progressiu sense causar una destrucció significativa de la retina neurosensorial viable que recobreix la NVC. (Kawczyk-Krupka et al, 2015)

L'assaig amb Verteporfina en teràpia fotodinàmica (VTP) va ser un estudi aleatori, doblement emmascarat i controlat amb placebo, que va investigar l'eficàcia de la TFD en la NVS oculta. Aquest component és una molècula amb dos màxims d'absorció a 400 i 692 nm, tot i que només s'utilitza el màxim de

l'absorció (692 nm) per evitar l'efecte fototòxic advers. Aquest, en ser una substància lipòfila que s'acumula en les membranes cel·lulars millora la seva eficàcia. (Agarwal et al, 2015)

De tal manera, per augmentar la localització selectiva i l'acció fotodinàmica en el teixit diana, la verteporfina s'acobla a la lipoproteïna de baixa densitat (LDP) humana, la qual cosa, suggereix que el metabolisme de la LDP està augmentat en el teixit neovascular. (Kawczyk-Krupka et al, 2015)

La TFD es considerava generalment segura, era el principal tractament en la DMAE i presentava pocs efectes adversos, però amb l'aparició dels anti-VEGF l'ús d'aquesta tècnica ha disminuït a causa de la menor eficàcia que presenta quant a la millora d'AV. Des d'aquest punt, els anti-VEGF han passat a ser el principal enfocament de tractament per a pacients amb DMAE. (Gao et al, 2018)

Llavors, es va proposar la teràpia combinada d'anti-VEGF amb TFD, però actualment, no hi ha un consens que pugui determinar que la teràpia combinada sigui millor que la teràpia amb anti-VEGF en la DMAE. És per aquest motiu que a continuació, exposaré els resultats d'un estudi sobre l'eficàcia de la teràpia combinada.

Aquest estudi es va realitzar amb 1.260 participants que ja havien seguit un tractament previ per a la DMAE i aquest havia sigut almenys trenta dies abans de començar l'estudi. Llavors, es van fer dos grups, el de monoteràpia amb anti-VEGF (587 pacients) i un altre, de teràpia combinada amb (673 pacients). Amb aquests es va fer un seguiment durant vint-i-quatre i dos assajos clínics seguiment en sis mesos.

Quant a la **millora d'agudes visual**, es van centrar en set estudis que englobaven a 316 pacients del grup de monoteràpia i 317 de teràpia combinada. Més endavant, van informar que cap dels dos estudis presentava diferències d'AV corregida en aquell període de temps. També, es va analitzar la proporció de pacients que van guanyar ± 15 lletres de BCVA al final de l'estudi, la qual cosa es va informar en 10 assajos que incloïen pacients en el grup de monoteràpia i 433 en el de teràpia combinada. Donant com a resultat que la monoteràpia anava lligada a una major proporció de pacients que van guanyar ± 15 lletres de BCVA

en comparació al tractament combinat. Tot i això, el resultat agrupat no va destacar cap diferència estadística entre els dos grups. (Gao et al, 2018)

Per una banda, pel que fa al **gruix central de la retina** (TRC), dotze estudis que inclouen a 432 pacients en el grup de monoteràpia i 420 en el de teràpia combinada. Tot i que, el resultat agrupat al final de l'estudi no va rellevar cap diferència estadística de millora entre els dos grups. No obstant això, el tractament combinat va requerir menys injeccions d'anti-VEGF que la monoteràpia.

D'altra banda, l'anàlisi dels subgrups van mostrar que la TRC al final del estudi era més fina en el grup de teràpia combinada amb verteporfina que en el de monoteràpia amb una diferència ponderada (DMP de 17,25%).

En conclusió, la teràpia combinada de TFD amb verteporfina i teràpia anti-VEGF és eficaç per aconseguir una millora de BCVA i una reducció de CRT en comparació amb la monoteràpia anti-VEGF. Tot això, reduint el nombre d'injeccions d'anti-VEGF, la càrrega global del tractament i els efectes adversos greus. Tot i això falten més estudis per a determinar el millor tractament per a millorar al màxim la BCVA. (Gao et al, 2018)

4. Nous tractaments per a la degeneració macular associada a l'edat

En l'actualitat, s'estan desenvolupant nous tractaments per a la DMAE seca, un pas important, ja que aquest tipus de DMAE no disposa de cap tractament eficaç fins al moment. En aquest tipus de DMAE, la inflamació i el polimorfisme dels gens que intervenen en la via del complement s'han relacionat sistemàticament amb la patogènesi de la DMAE mitjançant diferents assajos per avaluar la seguretat, tolerància i resposta de diferents inhibidors del complement per a tractar-la.

L'estudi MAHALO de fase II va avaluar l'eficàcia de les injeccions intravítries mensuals amb lampalizumab per a frenar la progressió de l'atròfia geogràfica (AG) en pacients amb la malaltia bilateral.

Aquest fàrmac (antifactor D Fab) és un anticòs monoclonal humanitzat (fragment Fab), el qual és un inhibidor selectiu del factor D del complement (CFD).

D'aquesta manera, mitjançant l'autofluorescència i imatges del fons d'ull en color, es va descobrir que els pacients presentaven un 20% de reducció en respecte a la línia base en l'àrea de l'AG i un altre subgrup de pacients positius en el factor I del complement, un 44% de reducció en la progressió de l'AG. Aquests resultats posicionen el lampalizumab com l'agent terapèutic més prometedor per al tractament de la DMAE seca i d'aquí a poc temps podrà comercialitzar-se.

Finalment, també s'està fent proves amb les tetraciclines, les quals poden dirigir-se a la inflamació de baix grau causada per l'activació aberrant de la via del complement, que es creu que provoca la patogènesi de la DMAE seca i pot frenar la progressió de l'AG. (Al-Zamil & Yassin, 2017) A més, dins de la DMAE exsudativa s'estan estudiant nous tractaments, alguns dels quals exposarem a continuació.

4.1 Teràpies amb ARN no codificants

Actualment, mantenir la funció visual és clau per a establir una major longevitat, tot i això el gran nombre de pacients amb malalties de la retina, el teixit més important per a la visió i la clau de la ceguera relacionada amb l'edat, no està disminuint a causa de l'augment del nombre de pacients que envelleixen a tot el món.

A continuació, presentaré el paper dels ARN no codificats (ARNnc) com a importants reguladors de la patogènesi de les malalties de la retina. Les ARNnc són una gran classe de gens no codificats que no inclouen cap marc de lectura que permeti la producció de proteïna. Les microARNs (miARNs) són una classe de petits ARNs d'uns 22nt de longitud i que estan àmpliament conservats en totes espècies de mamífers.

Es produeixen mitjançant la polimerasa II en el nucli i aquesta transcripció primària es denomina miRNA primari (pri-miRNA) i es processa a través del complex proteic DROSHA-DGCR8, que produeix el miRNA precursor (pre-miRNA).

També, tenim els ncRNAs llargs (lncRNAs) que són una gran classe de ncRNAs que comprenen transcripcions de més de 200nt de longitud, igual que els ARNm tenen una estructura de 50 capes. Aquests es diferencien dels mRNAs perquè no estan poliadenilats i les seqüències estan menys conservades. Els lncRNAs exhibeixen diferents mecanismes d'acció basats en la localització cel·lular. En el nucli, els lncRNAs modulen la transcripció d'altres gens en unir-se a factors de transcripció, mentre que en el citoplasma, regulen la funció de les proteïnes al modular la seva disponibilitat. Tot i això, el mecanisme d'acció millor descrit per les lncRNAs citoplasmàtiques és que són com "esponges" de miRNA, és a dir, s'uneixen a miRNAs específics, impedit així la seva funció.

Generalment, els estudis que descriuen els ARNnc implicats en la DMAE utilitzen teixits de la retina humana o d'un model animal de neovascularització coroide induïda per làser. En aquest model animal s'utilitza principalment per avaluar la forma exsudativa de la DMAE i consisteix a perforar la membrana de Bruch (anomenada també làmina vítria) del ratolí amb un làser.

Aquest procés produeix el reclutament de noves vesícules sanguínies en la regió subretiniana, imitant així la patogènesi de la forma exsudativa de la DMAE en humans.

Aquest model va ajudar a identificar diferents ARNnc, inclòs miR-126-3p implicat en la DMAE, el qual s'ha demostrat que disminueix en l'EPR i en la coroide després de desenvolupar-se la neovascularització coroidea induïda per làser i que la injecció intravítrea de miR-126-3p sintètic redueix significativament la mida de la lesió neovascular en aquest model. Un dels estudis més recents ha demostrat que miR-150-5p està altament regulada en les cèl·lules mononuclears de sang perifèrica humana en pacients amb DMAE.

Aquest miARN regula la transició dels macròfags dels fenotips normals als quals promouen l'angiogènesi, dirigint-se a l'esteroil-coenzima A (CoA) desaturasa-2 (SCD2). Donat que s'ha informat que l'augment del nombre de macròfags coroides coincideix amb el desenvolupament de la DMAE, miR-150-5p podria ser un important regulador dels canvis intervinguts pels macròfags en aquesta malaltia.

A més, l'ARN antisentit 1 de la proteïna 505 de Zinc (ZNF503) (ZNF503-AS1) és un dels pocs lncARN que s'han identificat en pacients amb DMAE. La investigació ha demostrat que el ZNF503 inhibeix la diferenciació de l'EPR, mentre que el lncRNA en antisentit, el ZNF503-AS1 exerceix l'efecte contrari a través de la seva regulació dirigida del ZNF503. El ZNF503-AS1 va ser un regulador a la baixa en pacients amb DMAE, la qual cosa suggereix que el ZNF503-AS1 pot ser una possible diana terapèutica per al tractament d'aquesta malaltia.

Un dels altres reguladors a la baixa en els teixits de l'EPR i la coroïde en pacients amb DMAE és el LINC00167 (un altre lncRNA).

Es va informar que la reducció de l'expressió de LINC00167 va donar lloc a la diferenciació de l'EPR i que aquest lncRNA exerceix la seva funció a través de la supressió de l'expressió miR-203a-3p, augmentant així l'expressió del seu objectiu supressor de la senyalització de citoquines 3 (SOCS3).

Un estudi més recent va identificar al lncRNA H19 com un transcrit significativament regulat a l'humor aquós de pacients amb la forma exsudativa i en els complexos EPR-coroïde-escleròtica aïllats del model de neovascularització coroïde. Demostrant que H19 regula la polarització dels macròfags en el model animal, tot i que, no s'ha identificat la diana reguladora de H19.

Fins ara, només s'ha identificat un circARN com a regulador. Aquest, es genera a partir del locus ZBTB44 (circZBTB44) i va ser regulat de forma significativa en el model de ratolí de la neovascularització coroïde induïda per làser.

La supressió de circZBTB44 en aquest model va endarrerir el desenvolupament de la neovascularització mitjançant el segrest de miR-578-3p.

Finalment, també s'ha observat un augment de l'expressió de circZBTB44 en l'humor aquós dels ulls de pacients amb la forma exsudativa de la malaltia, el que planteja la possibilitat d'utilitzar aquest circARN en noves estratègies terapèutiques en un futur. (Song & Kim, 2021)

4.2 Noves possibles millores en l'AREDS2

Crocina i Crocetina

Com que amb els compostos que presenta l' AREDS2 no s'acaba d'obtenir grans millores en els pacients, s'estudia les crocines i crocetes. El pols del safrà (*Crocus sativus* L. Iridaceae) conté safranal i una mescla de diverses molècules antioxidants derivades del β - carotè, com són la crocetina i les crocines. Aquestes, tenen propietats antioxidants i capacitat d'absorbir la llum a 256, 315, 423 i 449 nm i 235, 324, 432 i 457 nm respectivament.

Aquestes propietats que presenten els components del safrà podrien ser beneficioses per als pacients amb DMAE intermèdia, ja que diferents estudis in vitro i in vivo comproven l'eficàcia del safrà, les crocines i les crocetes en models que reproduïxen el procés fisiopatològic de la DMAE intermèdia.

Aquest fet es deu a les accions neuroprotectores dels extractes del safrà, la crocina protegeix els fotoreceptors de bovins i primats no humans contra la mort cel·lular, induïda per una intensitat de llum blava o blanca. Del mateix mode que està demostrat que preserva parcialment les cèl·lules primàries de la retina dels ratolins i una línia cel·lular de fotoreceptors exposades a dosis tòxiques d'ATP.

Amb aquesta informació es va atribuir la neuroprotecció del safrà amb una disminució del calci intracel·lular induït per l'ATP. La crocetina redueix els efectes de l'estrès oxidatiu induït pel tert-butil-hidroperòxid de la línia cel·lular ARPE-19. D'aquesta manera, l'efecte neuroprotector dels components del safrà podria estar relacionat amb les propietats antiinflamatòries conegudes. Les cèl·lules

micrògials de la retina juguen un paper molt important en el manteniment de l'homeòstasi de la retina i les respostes immunitàries i inflammatòries. Durant la DMAE, l'activació crònica de la micròglia està implicada en la neurona a través de l'alliberació de citoquines proinflammatòries i factors neurotòxics.

Els efectes *in vitro* de la crocina i la crocetina en l'expressió dels gens proinflamatoris de la línia cel·lular de la micròglia BV-2 i en la micròglia primària, es va demostrar que tant la crocina com la crocetina inhibeixen l'activació del NF-KB induïda per lipo-polisacàrids (LPS), factors de necrosis tumoral- α (TNF- α), IL-1 β , òxid nítric (NO) i la producció d'espècies reactives d'oxigen (ROS) en rates.

Els resultats obtinguts suggereixen que les crocines i les crocetines proporcionen neuroprotecció en reproduir la producció de diferents molècules neurotòxiques per part de la micròglia activada. En conseqüència, l'activació de la micròglia *in vivo* en retines de rates albines exposades a la llum es va reduir amb el tractament amb safrà.

Finalment, mitjançant un estudi es va determinar que la suplementació amb safrà només va millorar moderadament l'agudesia visual (AV) mitjà i la mesura de l'electroretinograma multifocal (mfERG), inclús en pacient amb DMAE que utilitzaven suplementes ARES. No obstant això, es va fer una comparació de la suplementació a llarg termini (vint-i-nou mesos) del safrà contra la L/Z i es va demostrar que la funció visual mesurada amb (mfERG) en el grup tractat amb safrà es va mantenir estable i amb el tractat amb L/Z es va deteriorar, la qual cosa, reafirma la hipòtesi que el safrà és més beneficiós.

Tot i això l'ús de les crocines i crocetines està limitat per falta d'assajos clínics convincents. (Camelo et al, 2020)

Norbixina

La 9'-cis-Norbixina és un 6,6'-di-carotenide, que presenta una estructura similar a la de la crocetina i s'utilitza com a colorant alimentari. Aquest component és bastant tolerat, tant en humans com en animals i s'ha demostrat que la norbixina limita l'aparició de símptomes similars als observats durant la DMAE intermèdia.

In vitro, la norbixina va preservar la supervivència de cultius primaris de cèl·lules de l'EPR porcí desafiades amb A2E en presència d'il·luminació de llum blava. Curiosament, s'ha demostrat que l'eficàcia de la norbixina in vitro era superior als efectes fotoprotectors de la L/Z i la crocetina.

En conseqüència, l'administració in vivo a llarg termini de la norbixina redueix l'acumulació ocular d'A2E en ratolins, la qual cosa suggereix que podria frenar l'acumulació subretiniana d'A2E que s'observa durant la DMAE intermèdia. També, s'ha demostrat que la norbixina redueix la producció de VEGF i de diverses citokines inflamatòries, com la IL-6 i la IL-8, en cèl·lules de l'EPR. (Camelo et al, 2020)

4.3 Teràpies gèniques

Les teràpies gèniques s'estan investigant per a tractar malalties gèniques, el mecanisme que utilitzen consisteix a implantar material genètic en l'ull per a corregir un gen disfuncional o codificar una proteïna terapèutica minimitzant l'absorció sistèmica dels vectors gènics. Per tant, la DMAE és una malaltia multifactorial complexa, en la qual els factors genètics tenen un paper fonamental en aquest tractament i pot representar el futur del tractament de la DMAE, especialment en l'AG. (Ruan et al, 2021)

Els gens estudiats en un recent GWAS destaquen la importància de les vies mecàniques, incloent-hi l'activació del complement C3, la síntesi del col·lagen, el metabolisme de lípids/ transport de colesterol, l'endocitosi controlada pels receptors i l'organització de la matriu extracel·lular. Les variants localitzades en set gens de la matriu extracel·lular s'associen a la DMAE avançada i no amb la DMAE incipient o internitza. En l'anàlisi de les vies i l'enfocament de la biologia de sistemes han proporcionat indicis que els reguladors/moduladors de les variants de risc de DMAE com a possibles objectius terapèutics. (Handa et al, 2019)

El complement C3 és un punt de convergència per a tres vies d'activació (clàssica, alternativa i via de la lectina). Aquest complement i els seus productes d'activació (C3a, C3c i C3d) s'han trobat en els dipòsits laminars i lineals basals, així com al teixit de la NVC extirpat quirúrgicament, la qual cosa implica que la desregularització de l'activació del complement C3 desenvolupa un paper especialment important en la DMAE. (Ruan et al, 2021)

Aquest component, redueix el reclutament de leucòcits, l'expressió del VEGF i la formació de NVC en un model de la DMAE neovascular. A més, s'ha demostrat que el bloqueig farmacològic dels receptors de C3a redueixen la NVC. Trakkidas et al. va informar que l'exposició a H₂O₂ estimulava l'acumulació de proteïnes del complement C3 i CFH de les cèl·lules ARPE-19, la qual cosa provocava respostes angiogèniques i inflamatòries endògenes dependents del complement. (Ruan et al, 2021)

Per una banda, un estudi in vitro, va revelar que els C3a i C5a activen la producció d'espècies reactives d'oxigen (ROS) en els eosinòfils humans i que el bloqueig del receptor de C3a i C5a inhibeix la producció de ROS. Per tant, donada la importància del complement C3 en la formació de NVC i la producció de ROS, la inhibició del complement C3 es considera un tractament potencial per a la DMAE. (Ruan et al, 2021)

Liao et al. realitzant un estudi de fase II de divuit mesos de duració en els Estats Units per avaluar la seguretat i eficàcia del pegcetacoplan administrat per via intravítrea, un pèptid inhibidor del complement C3. El tractament estudiat amb pegcetacoplan mensual o cada dos mesos (EOM) va complir el seu objectiu primari de reduir la taxa de creixement en les lesions d'AG en un 29% i un 20% durant dotze mesos. Tot i això l'efecte va ser més notable durant els sis mesos següents amb reduccions del 45% i el 33% per al pegcetacoplan mensual i EOM, respectivament. (Liao et al, 2019)

D'altra banda, la taxa de creixement en les lesions de l'AG en el grup simulador va ser coherent amb l'observada en altres estudis d'AG, demostrant així que la capacitat del pegcetacoplan per a reduir significativament la taxa de creixement

en lesions d'AG. La millora amb el tractament va ser independent als factors de risc genètics associats històricament a la DMAE. Tot i això, després de dotze mesos d'interrompre el tractament, la taxa de creixement de l'AG en ulls tractats amb pegcetacoplan va començar a augmentar. Aquesta informació suggereix la necessitat d'una teràpia contínua. (Liao et al, 2019)

Tenint en compte el funcionament dels C3, s'arriba a la hipòtesi que uns dels mecanismes, pels quals l'activació del complement és patogènica a l'AG, està relacionada amb un desequilibri en la deposició i l'eliminació de fragments de C3 en l'epiteli pigmentari de la retina. Els fotoreceptors de C3 en l'epiteli pigmentari de la retina, els fotoreceptors, les superfícies de les cèl·lules endo-cel·lulars capil·lars o una combinació d'elles, la qual cosa dona lloc a l'acumulació de fragments C3 que promouen la fagocitosi per part de la micròglia o els macròfags. (Liao et al, 2019)

Per últim hi ha un altre inhibidor de la via de complement, el GT005, el qual es troba en un assaig de fase I/II en humans per avaluar la seguretat i l'eficàcia com a injecció subretiniana única en pacients amb AG. Aquest estudi finalitzarà a febrer de 2025. (Ruan et al, 2021)+

4.4 Tractament amb cèl·lules mare

Actualment, sabem que el tractament més efectiu per a la DMAE són els anti-VEGF, però tot i que s'ha demostrat que poden estabilitzar la pèrdua de visió i inclús millorar-la, no prevenen la progressió de la malaltia que ja està activa i les cèl·lules afectades de l'EPR provocaran inevitablement la mort de les cèl·lules fotoreceptores veïnes.

Les noves investigacions sobre el tractament amb cèl·lules mare pluripotents induïdes (iPSC) i teràpies cel·lulars, donen l'oportunitat i el potencial de tractar la DMAE substituint les capes afectades de la màcula.

Des dels primers trasplantaments d'EPR, fa tres dècades, s'han produït grans avenços fins a ser pioners en empelts d'EPR amb cèl·lules mare en humans. Tot i això, l'extracció de l'EPR de les capes adjacents de la retina ha demostrat ser una tècnica difícil i amb poca eficàcia clínica.

Per tant, les cèl·lules mare pluripotents humanes (hPSC) són una font cel·lular prometedora que elimina les limitacions dels teixits primaris, ja que poden proporcionar cèl·lules de l'EPR il·limitades i accessibles.

Aquestes cèl·lules mare tenen el potencial de creixen indefinidament *in vivo* com cèl·lules mare indefinides, però conserven la capacitat d'especialitzar-se en qualsevol classe de cèl·lula. Es deriven de la massa cel·lular interna del blastòcit humà (cèl·lules mare embrionàries, hESCs) o mitjançant la reprogramació genètica de cèl·lules somàtiques (cèl·lules mare pluripotents induïdes, iPSC).

Les hPSC es diferencien espontàniament en l'EPR pigmentat *in vitro* en eliminar el factor de creixement dels fibroblasts bàsic (bFGF) del medi de creixement autorrenovable.

La diferenciació espontània cap a l'EPR funcional s'indica mitjançant la retirada de BFGF del medi de cultiu 2D amb la fluïdesa de les hESCs o iPSC. Una variant d'aquest pas és la formació de cossos embrionaris 3D derivats d'hESCs que s'estableixen en la placa abans de la diferenciació. Els focus pigmentats de cèl·lules de l'EPR emergeixen entre altres cèl·lules diferenciades després de 3 o 5 setmanes.

Aquests focus de l'EPR són visibles a simple vista i poden aïllar-se mitjançant dissecció manual i sembrar-se en un recipient més petit sobre un substrat de matriu extracel·lular. Al llarg de les següents setmanes de protocol, aquestes cèl·lules purificades arriben a una monocapa confluent amb el fenotip tipus de l'EPR: presència de morfologia epitelial empedrada, pigmentació, maduresa metabòlica amb la secreció de PEDF/VEGD i positivitat als marcadors específics de l'EPR. En aquesta fase, depenen de l'estratègia específica de trasplantament, les cèl·lules madures de l'EPR es cultiven en un substrat seleccionat abans del seu aïllament per a la injecció.

Un altre punt important, quan es tracta de qualsevol font cel·lular al·logènica, segueix sent la immunocompatibilitat que és especialment crítica en teràpies cel·lulars basades en CPS, en les quals els beneficis de l'empelt a llarg termini es veurien compensats pels riscos que planteja la immunosupressió indefinida en

el context del rebuig crònic. Les cèl·lules mare hematopoètiques són altament immunogèniques i els estudis realitzats en ratolins genèticament idèntics van demostrar que inclús una única diferència genètica del complement d'histocompatibilitat major de classe I induïa algun rebuig. (Vitillo et al, 2019)

4.4.1 Mètodes de trasplantament

Des del punt de vista quirúrgic, la injecció subretiniana de l'EPR és una tècnica delicada que pot provocar lesions traumàtiques en l'ull i la retina. Tot i això, hi ha dos sistemes principals d'administració que lideren els assajos clínics per al trasplantament de l'EPR al·logen: un sistema d'injecció en "bolo" o en "pegat".

Injecció en bolo

En aquest mètode les cèl·lules madures de l'EPR cultivades *in vitro* se separen i es recullen en forma de suspensió cel·lular al final del protocol de diferenciació i s'emmagatzemen en vials congelats que es descongelen abans del trasplantament (Figura 9). A continuació, el cirurgià du a terme una vitrectomia pars plana seguida d'una retinotomia en la petita zona afectada sobre la màcula del pacient. Llavors, la suspensió de cèl·lules de l'EPR s'injecta com un bolo de cèl·lules amb una cànula quirúrgica en l'espai subretinià de la màcula.

És una tècnica relativament senzilla, però presenta alguns inconvenients associats a la mateixa cirurgia de vitreoretiniana, com les infeccions per endoftalmitis. En casos greus, pèrdua de visió i reflux de les cèl·lules de l'ERP cap a l'espai preretinià i el dany provocat per l'estrès de les cèl·lules quant són alliberades per la cànula.

Per últim, aquest tipus d'injecció presenta problemes biològics relacionats amb el fet que les cèl·lules de l'EPR estan en forma de suspensió cel·lular dissociada. Fisiològicament, les cèl·lules de l'EPR són una monocapa epitelial polaritzada que s'adhereix sobre la membrana de Bruch. Quan es cultiva *in vitro*, les cèl·lules de l'EPR també formen una monocapa polaritzada, però en dissociar-se pateixen desdiferenciació i una transposició epitelial a mesenquimal (EMT), seguida d'una reepitelització gradual (MET).

Per tant, aquesta injecció en el moment del trasplantament no reproduïx la monocapa fisiològicament polaritzada de l'EPR i s'associa a una menor supervivència de l'empelt, a causa de la falta d'una morfologia adequada de la monocapa.

Injecció en pegat

Aquest sistema es basa en l'entrega d'una monocapa de l'EPR derivada d'hESC, que pot assentar-se sobre una bastida biocompatible o com una làmina independent (Figura 9). El pegat d'EPR permet el trasplantament d'una monocapa de l'EPR polaritzada, orientada i madurada, llesta per a reemplaçar la membrana afectada de l'EPR/Bruch sense alterar la morfologia epitelial.

Amb la implantació d'un pegat, les cèl·lules de l'EPR no només estan en l'orientació adequada, sinó que hi ha menys risc que migrin fora de l'empelt.

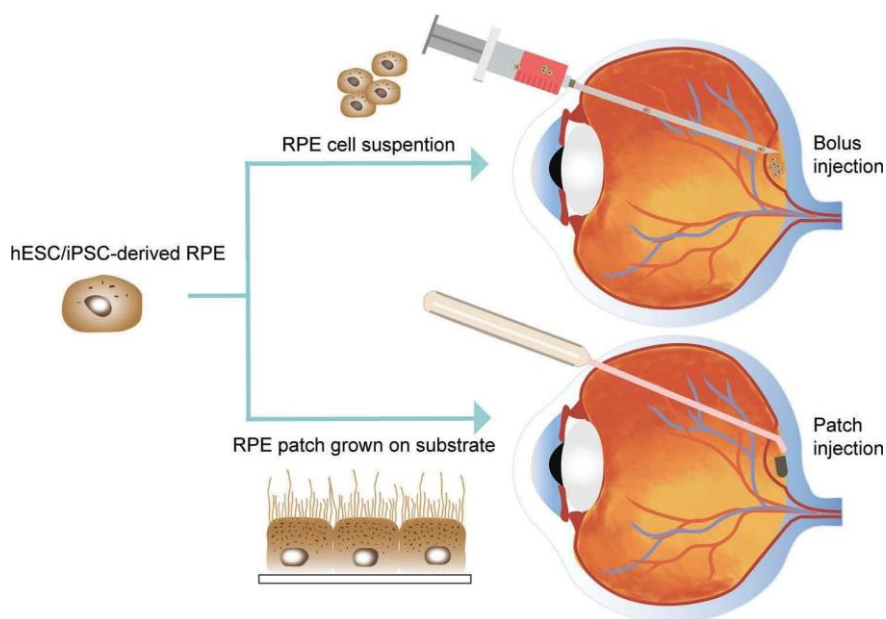


Figura 9 : Diagrama de les principals estratègies d'administració de l'EPR, injecció en bolo i injecció en pegat. (Vitillo et al, 2019)

Bastides

Actualment, existeixen diversos sistemes de bastides biocompatibles en fase d'assaig clínic per a cultivar i trasplantar un pegat de l'EPR a la màcula. Els substrats no biodegradables es basen en el principi que l'empelt de l'EPR consistirà permanentment en la monocapa de l'EPR polaritzat sobre una bastida que substitueix la membrana de Bruch malalta.

Imitant les propietats de la membrana de Bruch, la bastida ha de ser permeable als factors solubles dels vasos coroides subjacents i en general, ajuda a l'adhesió, polaritat i metabolisme de l'EPR.

Actualment, dos assajos clínics estan provant els pegats biodegradables per a la DMAE. El *London Project to Cure Blindness* ha posat a prova una làmina d'EPR derivada de cèl·lules mare humanes cultivada en una membrana de tereftalat de polietilè (PET) bioestable.

A més, l'Institut Oftalmològic de la Universitat del Sud de Califòrnia està provant una monocapa d'EPR derivat d'hESC cultivada en un substrat de parileno ultrafí.

Els dos tipus de pegats s'apliquen després d'una vitrectomia de la pars plana i una petita retinotomia sobre la regió de la màcula. Gràcies a la solidesa d'aquestes membranes sintètiques, els pegats són suficientment robusts com perquè el cirurgià pugui manipular-los com una ferramenta de col·locació feta a mesura o amb unes pinces d'inserció.

Per últim, l'Institut Nacional de l'Ull i l'Institut Nacional de la Salut està provant una nova generació de bastides de nova generació formades per polímers biodegradables. En aquest cas, el substrat està fet d'àcid polilàctic-co-glicòlic (PLGA), un polímer amb propietats de memòria de forma que es dissoldrà lentament després de la cirurgia, deixant la monocapa de l'EPR anterior en contacte amb la membrana de Bruch original. (Vitillo et al, 2019)

4.4.2 Resultats del trasplantament

Els estudis inicials de seguretat han demostrat que una injecció en bolo d'hESC-EPR en l'espai subretinià dels pacients està ben tolerada. En aquest estudi, els pacients van ser immunodeprimits amb tacrolimús i micofenolat durant una setmana abans de la cirurgia i sis setmanes després d'aquesta. Després, sols amb micofenolat durant sis setmanes. Es va administrar una suspensió de 50.000 cèl·lules viables d'EPR en la regió macular pericentral i després de quatre mesos de la intervenció, no s'havien detectat ni reaccions immunitàries ni indicis de formació de tumors.

Tot i que no va haver-hi proves d'efectes adversos greus, es van produir efectes sistèmics associats probablement a la immunosupressió i complicacions postoperatòries que van ser coherents amb la cirurgia de vitrectomia pars plana. A més, es va observar un augment de la pigmentació en la zona de tractament consistent amb l'EPR trasplantat. A més, tots els pacients amb DMAE van mostrar una millora d'11-15 lletres en AV en sis de nou pacients, sense canvis en els tres restants.

Més recentment, s'han publicat resultats clínics del mètode de trasplantament de pegats d'hPSC-EPR utilitzant una membrana de parileno ultrafina com a bastida en quatre pacients amb DMAE seca avançada. Aquests, no van presentar esdeveniments greus imprevists en resposta a la intervenció quirúrgica. Només es va produir un esdeveniment advers, que va consistir amb una hemorràgia subretiniana possiblement relacionada amb la intervenció quirúrgica. Informant així, d'una millora de 17 lletres en l'AV d'un pacient i la millora de la fixació en dos pacients.

Un assaig similar i simultani sobre el trasplantament de hPSC-EPR utilitzant una membrana de tereftalat de polietilè (PET) recoberta de vitronectina. Els pacients en aquest cas presentaven una forma aguda de DMAE humida i van experimentar una hemorràgia subretiniana i un ràpid descens recent en la visió en les sis setmanes següents a la cirurgia.

Aquests criteris suggereixen l'existència de fotoreceptors viables i un seguiment de dotze mesos va mostrar que ambdós pacients van mostrar una millora significativa d'AV de 29 i 21 lletres, així com una fixació visual en el centre del pegat. Per últim, la velocitat de lectura d'ambdós pacients va augmentar. A continuació, apareix una imatge esquemàtica que resumeix totes les tècniques utilitzades (Figura 10) amb cèl·lules mare. (Vitillo et al, 2019)

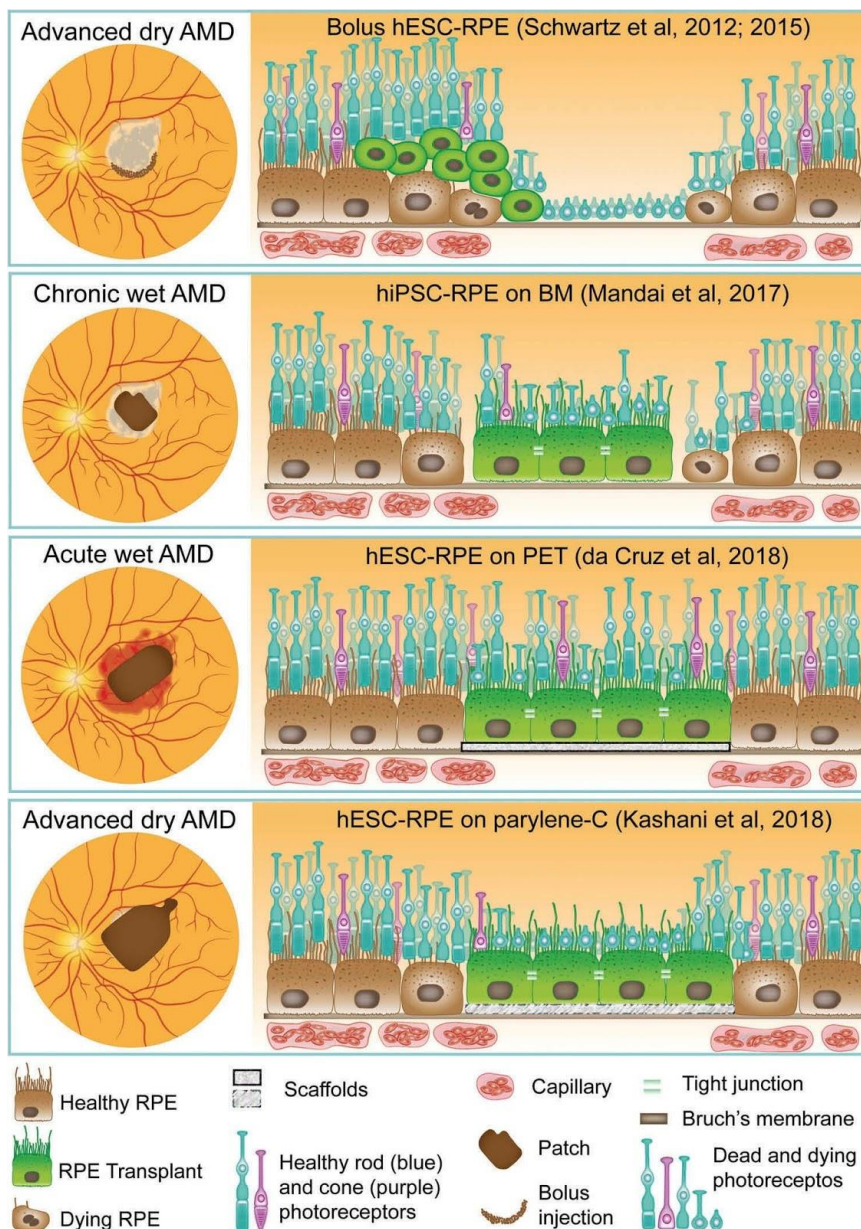


Figura 10: Representació esquemàtica de les actuals teràpies amb cèl·lules de l'EPR derivades de PSC per la DMAE. (Vitillo, L, 2019)

5. Conclusions

Després de la recerca bibliogràfica realitzada d'articles científics sobre els tractaments actuals i les noves investigacions sobre com tractar la degeneració macular associada a l'edat, he arribat a les següents conclusions:

- Actualment, la DMAE seca no disposa de cap tractament eficaç per a tractar-la, però la neovascular sí.
- El principal tractament utilitzat per a tractar la DMAE neovascular i el més eficaç avui dia són les injeccions intravítres amb anti-VEGF.
- Els anti-VEGF presenten tots gairebé la mateixa eficàcia, tot i que els més utilitzats són el conbercept i l'aflibercept, perquè necessiten menys nombre d'injeccions i per tant, presenten menys toxicitat.
- L'AREDS/AREDS2 és un altre tractament actual per a la DMAE neovascular que es pot associar a un risc menor de desenvolupar la DMAE avançada, tot i això, la seva eficàcia pareix il·limitada.
- Les noves investigacions per al tractament de la DMAE seca posicionen al lapanizumab com l'agent terapèutic més prometedor i que en poc temps estarà al mercat, ja que frena la progressió d'aquesta.
- Els ARN no codificats s'han estudiat mitjançant un estudi fet amb ratolins i s'ha descobert que la circARN és una reguladora de la DMAE neovascular i per tant, s'està plantejant com una nova teràpia en el futur.
- Amb l'AREDS2 es vol millorar la fórmula perquè sigui més eficaç i s'està investigant la crocina, crocetina i norbixina, però per ara, el seu ús està limitat a causa de la falta d'assajos clínics que demostrin la seva eficàcia.



- En les teràpies gèniques, s'ha estudiat el pegcetacoplan mensual o cada dos mesos el qual al cap de sis mesos va reduir la taxa de creixement en lesions d'AG un 45% (el mensual) i un 33% (cada dos mesos).
- Per últim, el tractament amb cèl·lules mare pareix ser en un futur el substituït als anti-VEGF, ja que ha demostrat una millora d'AV d'11-15 lletres en sis de nou pacients.

6. Bibliografia

Agarwal, A., Rhoades, W. R., Hanout, M., Soliman, M. K., Sarwar, S., Sadiq, M. A., Sepah, Y. J., Do, D. V., & Nguyen, Q. D. (2015). Management of neovascular age-related macular degeneration: current state-of-the-art care for optimizing visual outcomes and therapies in development. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 9, 1001–1015. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S74959>

Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group (2013). Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*, 309(19), 2005–2015. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.4997>

Al-Zamil, W. M., & Yassin, S. A. (2017). Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clinical interventions in aging*, 12, 1313–1330. <https://doi.org/10.2147/CIA.S143508>

Bian, W., Wan, J., Smith, G., Li, S., Tan, M., & Zhou, F. (2018). Domains of health-related quality of life in age-related macular degeneration: a qualitative study in the Chinese cultural context. *BMJ open*, 8(4), e018756. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018756>

Bressler N. M. (2004). Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness... *JAMA*, 291(15), 1900–1901. <https://doi.org/10.1001/jama.291.15.1900>

Camelo, S., Latil, M., Veillet, S., Dilda, P. J., & Lafont, R. (2020). Beyond AREDS Formulations, What Is Next for Intermediate Age-Related Macular Degeneration (iAMD) Treatment? Potential Benefits of Antioxidant and Anti-inflammatory Apocarotenoids as Neuroprotectors. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020, 4984927. <https://doi.org/10.1155/2020/4984927>

Chen, L., Messinger, J. D., Kar, D., Duncan, J. L., & Curcio, C. A. (2021). Biometrics, Impact, and Significance of Basal Linear Deposit and Subretinal Drusenoid Deposit in Age-Related Macular Degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science*, 62(1), 33. <https://doi.org/10.1167/iovs.62.1.33>

Colijn, J. M., Buitendijk, G., Prokofyeva, E., Alves, D., Cachulo, M. L., Khawaja, A. P., Cougnard-Gregoire, A., Merle, B., Korb, C., Erke, M. G., Bron, A., Anastasopoulos, E., Meester-Smoor, M. A., Segato, T., Piermarocchi, S., de Jong, P., Vingerling, J. R., Topouzis, F., Creuzot-Garcher, C., Bertelsen, G., European Eye Epidemiology (E3) consortium (2017). Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. *Ophthalmology*, 124(12), 1753–1763. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.05.035>

Ferris, F. L., 3rd, Wilkinson, C. P., Bird, A., Chakravarthy, U., Chew, E., Csaky, K., Sadda, S. R., & Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee (2013). Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 120(4), 844–851. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.10.036>

Friedman, D. S., O'Colmain, B. J., Muñoz, B., Tomany, S. C., McCarty, C., de Jong, P. T., Nemesure, B., Mitchell, P., Kempen, J., & Eye Diseases Prevalence Research Group (2004). Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 122(4), 564–572. <https://doi.org/10.1001/archophth.122.4.564>

Gao, Y., Yu, T., Zhang, Y., & Dang, G. (2018). Anti-VEGF Monotherapy Versus Photodynamic Therapy and Anti-VEGF Combination Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Meta-Analysis. *Investigative ophthalmology & visual science*, 59(10), 4307–4317. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-23747>

García Lozano, I., López García, S., & Elosua de Juan, I. (2012). Actualización en el manejo de la degeneración macular asociada a la edad [Management of age-related macular degeneration. An update]. *Revista española de geriatría y gerontología*, 47(5), 214–219. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2011.11.011>

García-Layana, A., Figueroa, M. S., Araiz, J., Ruiz-Moreno, J. M., Gómez-Ulla, F., Arias-Barquet, L., & Reiter, N. (2015). Treatment of Exudative Age-related Macular Degeneration: Focus on Aflibercept. *Drugs & aging*, 32(10), 797–807. <https://doi.org/10.1007/s40266-015-0300-y>

Handa, J. T., Bowes Rickman, C., Dick, A. D., Gorin, M. B., Miller, J. W., Toth, C. A., Ueffing, M., Zarbin, M., & Farrer, L. A. (2019). A systems biology approach towards understanding and treating non-neovascular age-related macular degeneration. *Nature communications*, *10*(1), 3347. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11262-1>

Hart, K. M., Abbott, C., Ly, A., Kalff, S., Lek, J. J., Milston, R., Page, G., Robertson, B., & Ayton, L. (2020). Optometry Australia's chairside reference for the diagnosis and management of age-related macular degeneration. *Clinical & experimental optometry*, *103*(3), 254–264. <https://doi.org/10.1111/cxo.12964>

Heesterbeek, T. J., Lorés-Motta, L., Hoyng, C. B., Lechanteur, Y., & den Hollander, A. I. (2020). Risk factors for progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic & physiological optics: the journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)*, *40*(2), 140–170. <https://doi.org/10.1111/opo.12675>

Kanski JJ. Oftalmología clínica:[un enfoque sistemático]. 8a ed. Madrid etc.: Elsevier (2004).

Kawczyk-Krupka, A., Bugaj, A. M., Potempa, M., Wasilewska, K., Latos, W., & Sieroń, A. (2015). Vascular-targeted photodynamic therapy in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: Clinical perspectives. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, *12*(2), 161–175. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2015.03.007>

Lambert, N. G., ElShelmani, H., Singh, M. K., Mansergh, F. C., Wride, M. A., Padilla, M., Keegan, D., Hogg, R. E., & Ambati, B. K. (2016). Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration. *Progress in retinal and eye research*, *54*, 64–102. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.04.003>

Li, J. Q., Welchowski, T., Schmid, M., Mauschwitz, M. M., Holz, F. G., & Finger, R. P. (2020). Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *The British journal of ophthalmology*, *104*(8), 1077–1084. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-314422>

Liao, D. S., Grossi, F. V., El Mehdi, D., Gerber, M. R., Brown, D. M., Heier, J. S., Wykoff, C. C., Singerman, L. J., Abraham, P., Grassmann, F., Nuernberg, P., Weber, B., Deschatelets, P., Kim, R. Y., Chung, C. Y., Ribeiro, R. M., Hamdani, M., Rosenfeld, P. J., Boyer, D. S., Slakter, J. S., ... Francois, C. G. (2020). Complement C3 Inhibitor Pegcetacoplan for Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Phase 2 Trial. *Ophthalmology*, 127(2),186–195.

<https://doi.org/10.1016/j.opthta.2019.07.011>

Martin R, Kirchhof B, Wolf S. Examen del fondo de ojo: desde los hallazgos hasta el diagnóstico. Madrid: *Medica panamericana* (2005).

Nowak J. Z. (2006). Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacological reports : PR*, 58(3), 353–363.

Pugazhendhi, A., Hubbell, M., Jairam, P., & Ambati, B. (2021). Neovascular Macular Degeneration: A Review of Etiology, Risk Factors, and Recent Advances in Research and Therapy. *International journal of molecular sciences*, 22(3), 1170. <https://doi.org/10.3390/ijms22031170>

Ricci, F., Bandello, F., Navarra, P., Staurenghi, G., Stumpp, M., & Zarbin, M. (2020). Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Therapeutic Management and New-Upcoming Approaches. *International journal of molecular sciences*, 21(21), 8242. <https://doi.org/10.3390/ijms21218242>

Ruan, Y., Jiang, S., & Gericke, A. (2021). Age-Related Macular Degeneration: Role of Oxidative Stress and Blood Vessels. *International journal of molecular sciences*, 22(3), 1296. <https://doi.org/10.3390/ijms22031296>

Ruiz, J. M., Cabrera, F., Garcia, A., García, J., Arias, L., & Protocolo de diagnóstico, seguimiento y recomendaciones generales en la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) precoz e intermedia: consenso de un panel de expertos, *Sociedad española de retina y vítreo* (2016).

Sarwar, S., Clearfield, E., Soliman, M. K., Sadiq, M. A., Baldwin, A. J., Hanout, M., Agarwal, A., Sepah, Y. J., Do, D. V., & Nguyen, Q. D. (2016). Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration.

The Cochrane database of systematic reviews, 2, CD011346.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011346.pub2>

Song, J., & Kim, Y. K. (2021). Targeting non-coding RNAs for the treatment of retinal diseases. *Molecular therapy. Nucleic acids*, 24, 284–293.
<https://doi.org/10.1016/j.omtn.2021.02.031>

Spaide, R. F., Jaffe, G. J., Sarraf, D., Freund, K. B., Sadda, S. R., Staurenghi, G., Waheed, N. K., Chakravarthy, U., Rosenfeld, P. J., Holz, F. G., Souied, E. H., Cohen, S. Y., Querques, G., Ohno-Matsui, K., Boyer, D., Gaudric, A., Blodi, B., Bauman, C. R., Li, X., Coscas, G. J., ... Fujimoto, J. (2020). Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology*, 127(5), 616–636.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.11.004>

Stahl A. (2020). The Diagnosis and Treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Deutsches Arzteblatt international*, 117(29-30), 513–520.
<https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0513>

Tortora GJ, Derrickson B. Principios de anatomía y fisiología. 11a ed. Buenos Aires etc.: *Médica Panamericana* (2006).

Velilla, S., García-Medina, J. J., García-Layana, A., Dolz-Marco, R., Pons-Vázquez, S., Pinazo-Durán, M. D., Gómez-Ulla, F., Arévalo, J. F., Díaz-Llopis, M., & Gallego-Pinazo, R. (2013). Smoking and age-related macular degeneration: review and update. *Journal of ophthalmology*, 2013, 895147.
<https://doi.org/10.1155/2013/895147>

Vitillo, L., Tovell, V. E., & Coffey, P. (2020). Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Pluripotent Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium. *Current eye research*, 45(3), 361–371.
<https://doi.org/10.1080/02713683.2019.1691237>

Wang, L., Zhang, C., & Hua, R. (2018). Clinical effectiveness of ranibizumab and conbercept for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Drug design, development and therapy*, 12, 3625–3633.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S176021>