

Degeneración macular asociada a la edad: tratamiento y perspectivas

Victoria Maneu¹, Pedro Lax², Isabel Pinilla³ y Nicolás Cuenca².

¹Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía, Universidad de Alicante.

²Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología, Universidad de Alicante.

³Departamento de Oftalmología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. Universidad de Zaragoza.

Resumen

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad multifactorial que constituye la principal causa de pérdida de visión y ceguera en personas mayores de 65 años en los países desarrollados. Salvo la recomendación de cambios en la dieta y el estilo de vida dirigidos a disminuir el estrés oxidativo en la retina, actualmente no existe ningún tratamiento farmacológico aprobado para la atrofia geográfica o DMAE seca, que constituye el 85-90% de los casos. La forma neovascular, que comprende un 10-15% de los casos, pero que es responsable de un 90% de las pérdidas visuales, se aborda fundamentalmente con anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión dirigidos contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), con el fin de reducir la neovascularización. A pesar de su eficacia, la terapia actual anti VEGF exige la administración de inyecciones intravítreas repetidas, con los riesgos y molestias asociados que conlleva. Actualmente se están desarrollando nuevos fármacos dirigidos a reducir el estrés oxidativo, la inflamación y la muerte celular, siempre presentes en un proceso degenerativo. También se están ensayando nuevos sistemas de dispensación de fármacos como los dispositivos rellenables o la encapsulación de células que liberen fármacos *in situ*, lo que se espera que permita una administración más segura y un mejor cumplimiento terapéutico. El desarrollo científico y técnico actual hace esperar que el tratamiento de la DMAE mejore significativamente en el futuro con la terapia génica, los trasplantes de células madre, la optogenética o la terapia fotofarmacológica.

Palabras clave

Degeneración macular, DMAE, VEGF, terapia génica, células madre, optogenética, terapia fotofarmacológica.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

Age-related macular degeneration (AMD) is a multifactorial disease that is the leading cause of vision loss and blindness in people over 65 in developed countries. Except for the recommendation of changes in diet and lifestyle aimed to reduce oxidative stress in the retina, there is currently no approved pharmacological treatment for geographic atrophy or dry AMD, which constitutes 85-90% of cases. The neovascular form, which comprises 10-15% of the cases, and which is responsible for 90% of the cases of legal visual loss, is addressed mainly with monoclonal antibodies and fusion proteins directed against vascular endothelial growth factor (VEGF), in order to reduce the neovascularization. Despite its efficacy, current anti-VEGF therapy requires repeated intravitreal injections, with associated risks and discomfort. New drugs are currently being developed, focused on reducing the oxidative stress, inflammation and cell death, always present in a neurodegenerative process. In order to obtain a safer administration and a better treatment compliance, new drug delivery systems such as refillable devices or cell encapsulation that deliver drugs *in situ* are also being tested. Current scientific and technical development suggest that AMD treatment will improve significantly in the future with gene therapy, stem cell transplants, optogenetics, or photopharmacological therapy.

Key words

Macular degeneration, AMD, VEGF, gene therapy, stem cell transplants, optogenetics, or photopharmacological therapy.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

Presentación

La administración de fármacos dirigidos contra el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) continúa siendo la única opción terapéutica eficaz contra la forma exudativa o neovascular de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Fármacos en desarrollo contra otros factores proangiogénicos, la inflamación, el estrés oxidativo y la apoptosis, así como nuevas formas de dispensación de fármacos pueden suponer un avance terapéutico en los próximos años, tanto para la forma húmeda de la enfermedad como para forma seca, para la que actualmente no se dispone de ningún tratamiento eficaz, mientras se espera el desarrollo de terapias “curativas”, como la terapia génica o los trasplantes de células madre.

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la principal causa de pérdida de visión y ceguera en personas mayores de 65 años y la tercera causa en la población general (Mitchell et al., 2018; Chakravarthy and Peto, 2020; Li et al., 2020; Miller et al., 2021). Como consecuencia del envejecimiento poblacional, se espera que su incidencia alcance los 288 millones de personas afectadas en el 2040 (Wong et al., 2014). Se trata de una enfermedad multifactorial en cuya aparición y desarrollo influyen tanto factores ambientales como genéticos. La edad avanzada es el principal factor de riesgo para el desarrollo de DMAE, con una prevalencia que va en aumento en las décadas de los 60, 70 y 80 años de vida, aunque también se asocian otros factores de riesgo al desarrollo de la patología, entre ellos factores oftalmológicos como la raza blanca, color claro de iris, hipermetropía u otros como los antecedentes familiares, el tabaquismo, la exposición al sol, la dieta grasa, un índice de masa corporal alto o enfermedades cardiovasculares (Lambert et al., 2016). Los factores genéticos están relacionados con aumento de riesgo por variaciones en el locus del factor de complemento H del cromosoma 1, las regiones de susceptibilidad a la DMAE del cromosoma 10 y otra serie de factores menores (Klein et al., 2005; Donoso et al., 2010). La DMAE tiene una gran repercusión en la calidad de vida de los enfermos (Taylor et al., 2016) y origina grandes gastos económicos asociados tanto directos como indirectos (Schultz et al., 2021).

En la etiopatogénesis de la DMAE, se han descrito al menos 4 procesos patológicos: la lipofuscinogénesis o depósito de lipofusina, la drusogénesis o aparición de drusas, la inflamación local y la neovascularización (Nowak, 2006).

El signo clínico más típico del envejecimiento macular y de la DMAE es la aparición de drusas. Las

drusas son depósitos amarillentos que contienen lípidos oxidados, proteínas y detritus inflamatorios, localizados entre la membrana basal del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la membrana de Bruch. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la DMAE se clasifica en formas precoces, intermedias o avanzadas (Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2005), correspondiendo a las categorías 2-4 de la clasificación de AREDS (*Age Related Eye Diseases* o estudio de enfermedades oculares relacionadas con la edad). La clase 1 correspondería a los cambios maculares relacionados con el envejecimiento, como la aparición de menos de 5 drusas pequeñas. Conforme aparecen más lesiones, tendremos las clases 2 a 4. La clase 2 corresponde a formas precoces, que se caracterizan por la aparición de estos depósitos o drusas de tamaño pequeño o mediano a nivel del EPR y alteraciones del pigmento a nivel macular. Las formas intermedias se caracterizan por drusas de mayor tamaño, mayores anomalías pigmentarias o atrofia que no afecte la fóvea. Las formas avanzadas son las que provocan pérdidas visuales y se han clasificado tradicionalmente en dos tipos principales de la enfermedad con distinta prevalencia y distintos signos, progresión clínica y tratamiento: la forma la seca o no exudativa, llamada atrofia geográfica en estadios avanzados, que es la más prevalente (entre el 85 y 90% de los casos) y la neovascular, exudativa o húmeda, con alrededor de un 10-15% de los casos y que se caracteriza por la aparición de nuevos vasos habitualmente de origen coroideo que atraviesan la membrana de Bruch, y que a menudo son muy permeables y frágiles, originando hemorragias, acúmulo de fluido o fibrosis macular (formas disciformes). La forma exudativa, aun siendo la forma menos frecuente, provoca alrededor del 90% de las pérdidas visuales severas (Bhutto and Lutty, 2012; Ferris et al.,

2013). Ambas formas no son excluyentes entre sí, ya que enfermos afectados de formas secas de DMAE pueden complicarse en su evolución con la aparición de neovascularización coroidea.

En la exploración clínica, como hemos comentado, la DMAE se caracteriza por la aparición de depósitos amarillos o drusas en la mácula, que van aumentando de tamaño y número con el tiempo y por la aparición de anomalías en la pigmentación y de zonas de atrofia del EPR. Las drusas, según sus características clínicas, se clasifican en drusas duras o blandas, dependiendo de su tamaño y aspecto. Las drusas blandas son de distintos tamaños y pueden coalescer formando depósitos drusenoides, asociados o no a neovascularización. La composición de las drusas tiene similitudes con las placas observadas en la enfermedad de Alzheimer (Hageman, 2001). La presencia de múltiples drusas de gran tamaño es un factor de riesgo para la pérdida visual. Con el tiempo, estas drusas pueden calcificarse o rellenarse de colesterol. En el EPR, se observa una acumulación de gránulos de lipofuscina, cambios en la pigmentación, con una reducción de melanosomas, y un engrosamiento de la membrana de Bruch. Asimismo, se detecta un aumento de productos finales de glicación avanzada, tanto en el EPR como en la membrana de Bruch y las drusas, así como delecciones de ADN mitocondrial (Bhutto and Luty, 2012). En estadios avanzados, la muerte de células del EPR y los fotorreceptores adyacentes causa una pérdida irreversible de visión.

En los primeros estadios, la enfermedad es asintomática y puede pasar inadvertida. Los síntomas iniciales incluyen una pérdida de la agudeza visual central. Con el tiempo, los pacientes detectan una distorsión de las líneas rectas o metamorfopsias, puntos ciegos o escotomas en la zona central de la visión, refiriendo principalmente problemas para la visión próxima, si bien algunos pacientes no perciben estos cambios en las primeras fases de la enfermedad (Bhutto and Luty, 2012; Mitchell et al., 2018). Finalmente, los pacientes pueden perder toda la visión central. En la forma exudativa, la pérdida de visión se debe principalmente a la aparición de neovascularización, con formación de vasos anómalos en la zona macular, habitualmente de procedencia coroidea, que filtran líquido a la retina y pueden provocar hemorragias (figura 1), desprendimiento de EPR y formación de cic-

trices (figura 2) (Bhutto and Luty, 2012; Miller et al., 2021).

Actualmente no existe ningún tratamiento farmacológico aprobado para la atrofia geográfica o DMAE seca. En general, se recomiendan cambios en la dieta, dejar de fumar y protegerse de la luz solar para disminuir el daño oxidativo y prevenir el avance de la enfermedad. Siguiendo las recomendaciones del AREDS2 (Gorusupudi et al., 2017), en enfermos con afectación avanzada de un ojo y con el otro de riesgo, se recomendaría la suplementación con Vitamina C y E, betacarotenos y óxido de cobre y cinc, reemplazando el betacaroteno por otros carotenoides como luteína y zeaxantina, sobre todo en fumadores por provocar un aumento de riesgo a padecer cáncer de pulmón. Dado que la inflamación está presente durante todo el proceso y que se acepta que hay una desregulación del sistema complemento, muchos de los ensayos clínicos actualmente se centran en el estudio de inhibidores de la ruta alternativa de este sistema (ClinicalTrials.gov). Sin ser exhaustivos, citaremos algunos como los inhibidores de los factores C3 (danicopan, APL-2) y C5 (zimura, eculizumab, tesidolumab), o de la properdina (CLG561), así como inhibidores del factor I del complemento (GT005), el factor H recombinante (GEM103) o el complejo de ataque de membrana (AAVCAGsCD59). También se han ensayado moléculas como el modulador del ciclo visual emixustat (que inhibe la isomerasa RPE65 y enlentece la regeneración del 11-cis-retinal) o el retinoide fenretinida (antagonista de la proteína de unión al retinol, que reduce el transporte de retinol al ojo) y otras cuyo mecanismo de acción para la DMAE todavía no se conoce bien, como el antidiabético oral metformina. Dado que la activación del sistema complemento parece estar modulada por el β -amiloide, que colocaliza con componentes activados del sistema complemento en las drusas (Anderson et al., 2004), también se han ensayado fármacos que inhiben el β -amiloide (RN6G, GSK933776).

En cuanto al tratamiento de la DMAE neovascular, la primera opción terapéutica fue el láser térmico para la fotocoagulación directa de las lesiones coroideas extrafoveales. Posteriormente, también fue aprobada para el tratamiento de la DMAE húmeda la terapia fotodinámica con verteporfín. Se trata de un derivado de la benzoporfirina que se administra

Figura 1. Imagen de fondo de ojo de un paciente con DMAE neovascular. Se observa a nivel macular un sangrado intra y subretiniano relacionado con una membrana neovascular subretiniana.



Figura 2. Imagen del fondo de ojo en la que se muestra la cicatrización y fibrosis del polo posterior de la retina secundaria a una membrana neovascular coroidea en un paciente con DMAE exudativa (disciforme macular).



en perfusión intravenosa y se acumula en las células en fase de proliferación rápida, como las células endoteliales de la neovascularización coroidea. El verteporfin se activa mediante luz láser dirigida al tejido diana. La activación induce lesiones celulares y oclusión en los vasos coroideos de nueva formación, sin afectar a los vasos sanos, reduciendo la extravasación de líquido (Parodi et al., 2015). En la actualidad, su uso suele limitarse a formas específicas de DMAE, como la vasculopatía coroidea polipoidea, y habitualmente acompañado de inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Aunque los mecanismos responsables de la progresión de la enfermedad no se conocen completamente, sí está bien demostrada la implicación de diversos factores de crecimiento en la formación de nuevos vasos, como el VEGF, lo que ha supuesto el pilar para el desarrollo de las principales herramientas farmacológicas de las que se dispone hoy en día para el tratamiento de la DMAE. El abordaje principal se centra en reducir la neovascularización, principalmente con terapias dirigidas contra VEGF mediante anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión. En la familia de proteínas del VEGF, el VEGF-A es el principal promotor de la neovascularización, uniéndose a los dominios extracelulares de dos receptores de la tirosin quinasa, el VEGFR-1 y el VEGFR-2. Su unión provoca una activación de la permeabilidad vascular y la angiogénesis. Otras isoformas del VEGF como el VEGF-C y el VEGF-D también tienen interés, ya que la inhibición del VEGF-A incrementa su expresión. Entre los fármacos anti VEGF que han demostrado ser eficaces y seguros para el tratamiento de la DMAE húmeda y que están actualmente en uso clínico encontramos ranibizumab y bevacizumab (dos anticuerpos monoclonales humanizados que se unen a VEGF-A, sin tener esta última indicación para uso endocular), aflibercept (una proteína de fusión recombinante, que constituye un receptor soluble que se une al VEGF-A, VEGF-B y al factor de crecimiento placentario -PlGF-, evitando así su actividad angiogénica) y conbercept (aprobado de momento en China y que se encuentra en ensayos clínicos en fase III aprobados por la Agencia Europea del Medicamento). Esta agencia ha aprobado recientemente el uso del brolucizumab, que fue aprobado por la FDA en 2019, y se espera que se comercialice en España en 2022. El brolucizumab

es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado anti VEGF-A, mucho más pequeño que aflibercept y ranibizumab (26 kDa frente a 97-115 kDa y 48 kDa, respectivamente), con un buen perfil de eficacia y seguridad y que puede permitir espaciar más las dosis, hasta una pauta trimestral. Un peso molecular pequeño puede permitir la inyección de más fármaco, que provoque un gradiente de concentración mayor entre el vítreo y la retina y facilite su distribución. Asumiendo una vida media comparable con otros fármacos, la administración de dosis mayores podría implicar un aclaramiento del ojo más lento y una mayor duración de acción.

Sin embargo, a pesar de la eficacia probada de los anti VEGF, siguen existiendo problemas en su uso. Entre ellos destaca la necesidad de inyecciones intravítreas repetidas, en pautas mensuales o bimensuales, en ocasiones de por vida, la aparición de fibrosis macular o la progresión a formas atróficas en tratamientos prolongados, entre otros. Muchos de los ensayos clínicos que se están desarrollando para el tratamiento de la DMAE exudativa se centran en mejorar los resultados sobre factores de crecimiento (principalmente el VEGF), buscando alargar la vida media del fármaco para reducir el número de administraciones, recurriendo también a otras vías de administración, a dispositivos rellenables de fármaco o a terapia génica, como comentaremos más adelante.

Una vía alternativa en la angiogénesis es la vía de la angiopoyetina. La angiopoyetina 1 (Ang-1) y angiopoyetina 2 (Ang-2) son citoquinas que interactúan con el receptor de membrana Tie-2. En condiciones normales, el Tie-2 está unido a la Ang-1, que mantiene la estabilidad vascular e inhibe los factores de permeabilidad (Korhonen et al., 2016). Sin embargo, en estados patológicos aumentan los niveles de un inhibidor competitivo, la Ang-2. Esta desplaza a la Ang-1 de sus receptores, provocando cambios en la permeabilidad vascular, inflamación y rotura de la barrera hematorretiniana (Maisonpierre et al., 1997). El bloqueo de ambas vías presenta beneficios terapéuticos. Por eso, se están ensayando fármacos dirigidos a dianas dobles, como el faricimab, anticuerpo que reconoce VEGF-A y Ang-2, así como otros dirigidos a dianas distintas, como el anticuerpo sonpizumab, dirigido contra el factor proangiogénico esfingosina-1-fosfato.

Otras aproximaciones terapéuticas como el silenciamiento génico de la expresión de VEGF mediante pequeñas moléculas de ARN de interferencia (siRNA) y oligonucleótidos antisentido se están ensayando con más o menos éxito en distintos estudios preclínicos y clínicos (Gupta et al., 2021). El ojo, debido a su estructura cerrada y compartimentación, presenta ciertas ventajas para la aplicación de este tipo de terapias. Tanto los siRNA como los oligonucleótidos antisentido se pueden administrar localmente, idealmente en forma de colirios o, alternativamente, mediante inyecciones subconjuntivales, intracamerulares o intravítreas, lo que aumenta la biodisponibilidad y reduce los efectos adversos sistémicos. Otra de las ventajas es la facilidad con la que se pueden observar sus resultados, tanto de un modo funcional como anatómico, gracias a pruebas no invasivas y de sencilla ejecución, como distintas pruebas funcionales de alta sensibilidad como la microperimetría o el electroretinograma multifocal, o mediante el estudio de las capas de la retina mediante Tomografía de Coherencia Óptica (OCT). Distintos ensayos clínicos han mostrado buenos perfiles de seguridad y tolerabilidad, lo que, sumado a una vida media larga y pocos efectos adversos sistémicos, puede mejorar la adherencia al tratamiento, la calidad de vida del paciente y, a la larga, también reducir los costes asociados al avance de la enfermedad (Gupta et al., 2021). Pero todavía hay que solventar algunas cuestiones para poder utilizar este tipo de terapias, como evitar la actividad de RNAsas sistémicas y reducir la posibilidad de unión inespecífica a dianas distintas a aquellas para las que se han diseñado, lo que podría conducir a la aparición de efectos secundarios relevantes (Cho et al., 2009; Gupta et al., 2021).

La DMAE, al igual que el resto de enfermedades neurodegenerativas, presenta un alto grado de estrés oxidativo, neuroinflamación y muerte celular (Cuenca et al., 2014). Por ello, para prevenir el riesgo y reducir la progresión de la enfermedad, al menos durante un tiempo, múltiples ensayos preclínicos y clínicos evalúan la utilidad de la administración de antioxidantes como luteína, cinc o zeaxantina, antiapoptóticos como el ácido tauroursodeoxicólico, y antiinflamatorios como rapamicina, inhibidor de la diana de rapamicina en células de mamífero o mTOR (del inglés "mammalian target of rapamycin") (Cuenca et al., 2014; Khoo et al., 2019).

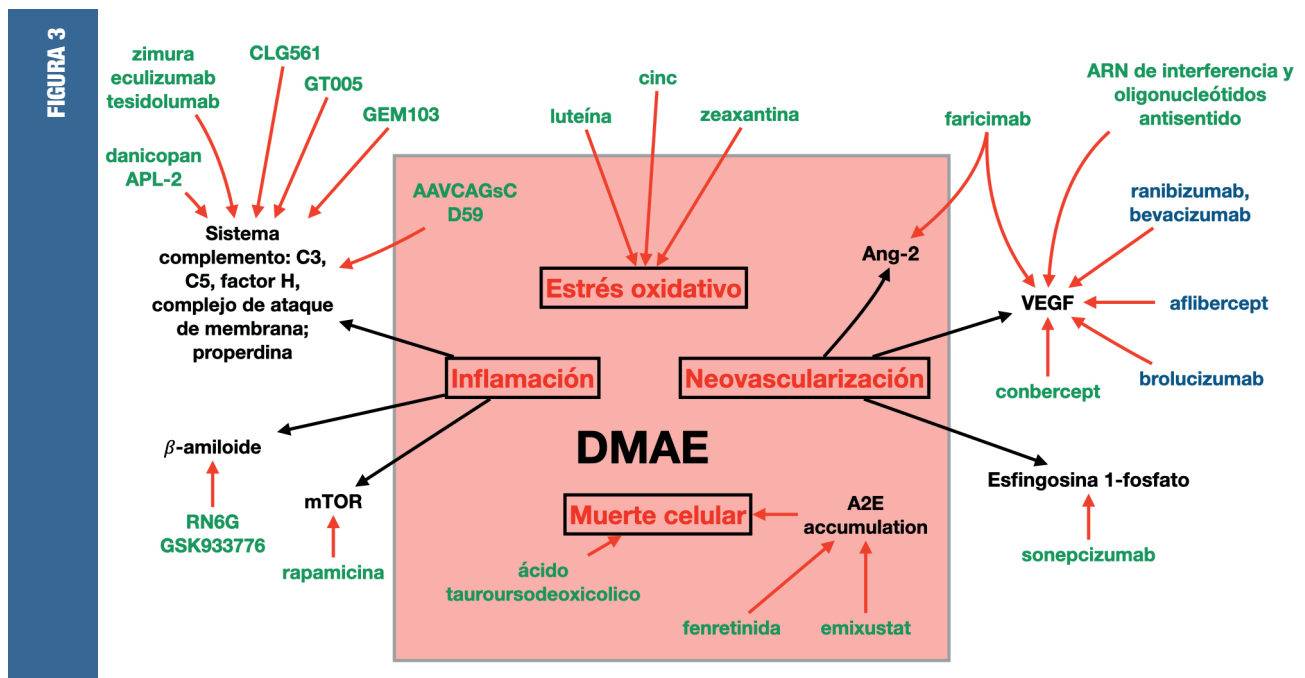
También resulta de gran interés la conexión entre alteraciones del microbioma y enfermedades como la DMAE. Estudios recientes muestran una conexión entre el microbioma, el sistema complemento y el desarrollo de DMAE exudativa (Zysset-Burri et al., 2020). Aunque todavía no está claro si la alteración del microbioma está relacionada con la patogénesis de la enfermedad o es una consecuencia de ella, esta es una posible diana terapéutica a considerar en el futuro.

Hay que tener en cuenta que preservar la retina en un estado saludable es necesario incluso cuando se ha perdido completamente la visión, puesto que puede ayudar a mejorar las funciones no visuales de la retina como el control de los ritmos circadianos. En los últimos años, los resultados de múltiples estudios con técnicas como la terapia génica o los trasplantes celulares permiten ser optimistas en cuanto a la posibilidad de evitar la degeneración y no sólo retrasar su progresión. Para que estas técnicas tengan éxito será necesario mantener la retina en buen estado, lo que proporcionará un entorno saludable, pues no serán viables en un tejido dañado, inflamado y con células muriendo. Así pues, la administración de factores neurotróficos, antioxidantes, antiapoptóticos y antiinflamatorios va a ser necesaria para mantener la homeostasis de la retina y garantizar el éxito de las futuras terapias (Maneu et al., 2022).

Además de la terapia génica y los trasplantes de células madre, están en desarrollo otras terapias como la optogenética (que consiste en la transfección de células sanas de la retina en degeneración con proteínas fotosensibles, de manera que se produzca una respuesta eléctrica ante un estímulo luminoso) y la fotofarmacológica (basada en la introducción en las células de la retina de moléculas sintéticas llamadas fotoconmutadores, o photoswitches, que al ser iluminadas cambian de configuración y pueden unirse a proteínas diana y modificar su actividad fisiológica). En muchos casos, los resultados han sido más prometedores en los estudios con animales que en los primeros ensayos clínicos.

La mejora de las terapias pasa ineludiblemente por el desarrollo de nuevos sistemas de administración. Muchos de los fármacos que hemos expuesto aquí no pueden administrarse por vía tópica debido a su tamaño y a las barreras que deben atravesar hasta

Figura 3. Esquema que muestra las principales dianas utilizadas para el tratamiento de la DMAE (en negro), los fármacos utilizados en clínica actualmente (en azul) y algunos de los fármacos que se encuentran en estudio (en verde).



llegar a la retina. Por otra parte, la administración sistémica requiere una gran cantidad de fármaco, lo que encarece el tratamiento y aumenta el riesgo de efectos adversos. Por ello, se debe recurrir a la administración mediante inyección intravítrea, generalmente mensual, con el consiguiente riesgo de desprendimiento de retina, hemorragias, endoftalmitis o cataratas. El desarrollo de nuevas formas y vías de administración que liberen de forma lenta y controlada el fármaco puede mejorar significativamente las posibilidades terapéuticas en la DMAE y otras enfermedades degenerativas de la retina, pues permitirán espaciar el intervalo entre las dosis y reducir los riesgos asociados. Actualmente, diversas compañías están desarrollando sistemas de liberación modificada, como los dispositivos rellenables de fármaco (*Port Delivery System*), las nanopartículas o los hidrogeles. También ha llegado a fase de ensayos clínicos la tecnología de encapsulación de células, mediante la que se implantan al paciente células modificadas para que sinteticen y liberen *in situ* fármacos de naturaleza proteica, como los implantes de células de EPR, que sintetizan factor neurotrófico ciliar en pacientes con atrofia geográfica o proteína anti VEGF en pacientes con DMAE neovascular (ClinicalTrials.gov). Incluso se están diseñando implantes desarrollados con tecnología de impresión 3D. En la figura 3 se muestran algunas de

las dianas en el tratamiento de la DMAE y algunos de los fármacos desarrollados y en estudio.

En resumen, el desarrollo científico y técnico actual nos hace tener esperanza en que el tratamiento de enfermedades como la DMAE mejore significativamente o, incluso, se resuelva con la terapia génica, los trasplantes de células madre, la optogenética o la fotofarmacológica. Hasta que se superen estos retos, el uso de terapias neuroprotectoras y fármacos anti VEGF (en las formas exudativas de la enfermedad) son nuestra principal herramienta para el tratamiento de la DMAE.

Agradecimientos

Agradecemos la financiación a nuestro trabajo al Ministerio de Ciencia e Innovación, cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (MICINN-FEDER PID2019-106230RB-I00), Instituto de Salud Carlos III, cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (RETICS-FEDER-RD16/0008/0016), Asociación Retina Asturias (ASOCIACIONRETINA1-20I), Federación de Asociaciones de Retinosis Pigmentaria de España and Fundación Lucha Contra la Ceguera (FUNDA-LUCE18-01) y Generalitat Valenciana (PROMETEO/2021/024, IDIFEDER/2017/064).

Referencias

- Age-Related Eye Disease Study Research Group (2005). The Age-Related Eye Disease Study Severity Scale for Age-Related Macular Degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 123: 1484.
- Anderson, D.H., Talaga, K.C., Rivest, A.J., Barron, E., Hageman, G.S., and Johnson, L. V. (2004). Characterization of β amyloid assemblies in drusen: the deposits associated with aging and age-related macular degeneration. *Exp. Eye Res.* 78: 243–256.
- Bhutto, I., and Lutty, G. (2012). Understanding age-related macular degeneration (AMD): Relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol. Aspects Med.* 33: 295–317.
- Chakravarthy, U., and Peto, T. (2020). Current Perspective on Age-Related Macular Degeneration. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 324: 794–795.
- Cho, W.G., Albuquerque, R.J.C., Kleinman, M.E., Tarallo, V., Greco, A., Nozaki, M., et al. (2009). Small interfering RNA-induced TLR3 activation inhibits blood and lymphatic vessel growth. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 106: 7137–7142.
- Cuenca, N., Fernandez-Sanchez, L., Campello, L., Maneu, V., la Villa, P. De, Lax, P., et al. (2014). Cellular responses following retinal injuries and therapeutic approaches for neurodegenerative diseases. *Prog Retin Eye Res* 43: 17–75.
- Donoso, L.A., Vrabec, T., and Kuivaniemi, H. (2010). The Role of Complement Factor H in Age-related Macular Degeneration: A Review. *Surv. Ophthalmol.* 55: 227–246.
- Ferris, F.L., Wilkinson, C.P., Bird, A., Chakravarthy, U., Chew, E., Csaky, K., et al. (2013). Clinical Classification of Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 120: 844–851.
- Gorusupudi, A., Nelson, K., and Bernstein, P.S. (2017). The Age-Related Eye Disease 2 Study: Micronutrients in the Treatment of Macular Degeneration. *Adv. Nutr. An Int. Rev. J.* 8: 40–53.
- Gupta, A., Kafetzis, K.N., Tagalakis, A.D., and Yu-Wai-Man, C. (2021). RNA therapeutics in ophthalmology - translation to clinical trials. *Exp. Eye Res.* 205: 108482.
- Hageman, G. (2001). An Integrated Hypothesis That Considers Drusen as Biomarkers of Immune-Mediated Processes at the RPE-Bruch's Membrane Interface in Aging and Age-Related Macular Degeneration. *Prog. Retin. Eye Res.* 20: 705–732.
- Khoo, H.E., Ng, H.S., Yap, W.S., Goh, H.J.H., and Yim, H.S. (2019). Nutrients for prevention of macular degeneration and eye-related diseases. *Antioxidants* 8: 1–16.
- Klein, R.J., Zeiss, C., Chew, E.Y., Tsai, J.-Y., Sackler, R.S., Haynes, C., et al. (2005). Complement Factor H Polymorphism in Age-Related Macular Degeneration. *Science (80-)*. 308: 385–389.
- Korhonen, E.A., Lampinen, A., Giri, H., Anisimov, A., Kim, M., Allen, B., et al. (2016). Tie1 controls angiopoietin function in vascular remodeling and inflammation. *J. Clin. Invest.* 126: 3495–3510.
- Lambert, N.G., ElShelmani, H., Singh, M.K., Mansergh, F.C., Wride, M.A., Padilla, M., et al. (2016). Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration. *Prog. Retin. Eye Res.* 54: 64–102.
- Li, J.Q., Welchowski, T., Schmid, M., Mauschwitz, M.M., Holz, F.G., and Finger, R.P. (2020). Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Br. J. Ophthalmol.* 104: 1077–1084.
- Maisonpierre, P.C., Suri, C., Jones, P.F., Bartunkova, S., Wiegand, S.J., Radziejewski, C., et al. (1997). Angiopoietin-2, a Natural Antagonist for Tie2 That Disrupts in vivo Angiogenesis. *Science (80-)*. 277: 55–60.
- Maneu, V., Lax, P., and Cuenca, N. (2022). Current and future therapeutic strategies for the treatment of retinal neurodegenerative diseases. *Neural Regen. Res.* 17: 103–104.
- Miller, J.W., D'Anieri, L.L., Husain, D., Miller, J.B., and Vavvas, D.G. (2021). Age-Related Macular Degeneration (AMD): A View to the Future. *J. Clin. Med.* 10: 1124.
- Mitchell, P., Liew, G., Gopinath, B., and Wong, T.Y. (2018). Age-related macular degeneration. *Lancet* 392: 1147–1159.
- Nowak, J.Z. (2006). Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol. Rep.* 58: 353–63.
- Parodi, M.B., Spina, C. La, Berchicci, L., Petruzzi, G., and Bandello, F. (2015). Photosensitizers and photodynamic therapy: Verteporfin. *Dev. Ophthalmol.* 55: 330–336.
- Schultz, N.M., Bhardwaj, S., Barclay, C., Gaspar, L., and Schwartz, J. (2021). Global Burden of Dry Age-Related Macular Degeneration: A Targeted Literature Review. *Clin. Ther.*
- Taylor, D.J., Hobby, A.E., Binns, A.M., and Crabb, D.P. (2016). How does age-related macular degeneration affect real-world visual ability and quality of life? A systematic review. *BMJ Open* 6: e011504.
- Wong, W.L., Su, X., Li, X., Cheung, C.M.G., Klein, R., Cheng, C.-Y., et al. (2014). Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Heal.* 2: e106–e116.
- Zysset-Burri, D.C., Keller, I., Berger, L.E., Largiadèr, C.R., Wittwer, M., Wolf, S., et al. (2020). Associations of the intestinal microbiome with the complement system in neovascular age-related macular degeneration. *Npj Genomic Med.* 5: 34.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. NICE guideline NG87. March 14, 2018 (<https://www.nice.org.uk/guidance/NG87>).