



ANTI- VEGF ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Εισηγητής
Η. Φερέτης

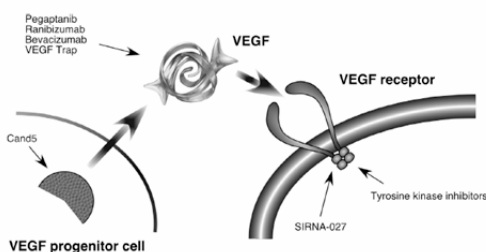
ΑΝΤΙ- VEGF ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

**Μ. Καμπανάρου, Γ. Παΐσιος, Χ. Κουρεντή, Α. Κιντές,
Α. Ανασταάκης, Α. Μαντζούνης, Γ. Μαγκουρίτσας, Τ. Ξηρού**

ΤΜΗΜΑ ΥΑΛΟΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ
Β' ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΟΡΓΙΑΛΕΝΕΙΟ- ΜΠΕΝΑΚΕΙΟ Ε.Ε.Σ

Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (Vascular Endothelial Growth Factor-VEGF) είναι μία γλυκοπρωτεΐνη, που αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή της αγγειογένεσης (διαδικασία σχηματισμού των αιμοφόρων αγγείων de novo κατά την εμβρυογένεση) και νεοαγγειογένεσης (τα νέα αγγεία δημιουργούνται από προϋπάρχοντα αγγεία στους ενήλικες- εικόνα 1).

Δράση των αντι-VEGF παραγόντων



Kaiser PK. Am J Ophthalmol. 2006;142:660-8.

Επίσης είναι ισχυρός επαγωγός της αγγειακής διαπερατότητας ενώ έχει προ-φλεγμονώδεις και νευροπροστατευτικές ιδιότητες.¹

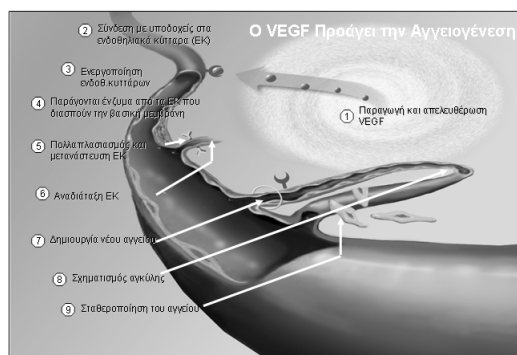
Η οικογένεια των γονιδίων που κωδικοποιούν τον VEGF απαρτίζεται από τα γονίδια VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, και τον πλακουντιακό αυξητικό παράγοντα. Ο VEGF-A είναι ο καλύτερα μελετημένος παράγοντας, η δράση του είναι η πλέον σχετιζόμενη με τον νεοαγγειογένεση και αποτελεί τον στόχο των περισσότερων σύγχρονων ANTI-VEGF θεραπειών. Ενώ υπάρχει ένα μόνο γονίδιο που κωδικοποιεί τον VEGF-A, αναφέρονται τουλάχιστον 6 διαφορετικές πρωτεϊνικές ισομορφές: 121, 145, 165, 183, 189, και 206 (οι αριθμοί στις ισομορφές αντιστοιχούν στον αριθμό των αμινοξέων που περιέχουν οι πρωτεΐνες που εκκρίνονται). Οι ισομορφές 121 και 165 είναι οι δύο κύριες ισομορφές που βρίσκονται στον αμφιβληστροειδή, ενώ ο VEGF₁₆₅ αποτελεί την περισσότερο εκφραζόμενη ισομορφή με πρωτεύοντα ρόλο στην νεοαγγειογένεση.¹ Ο VEGF χρησιμοποιεί κυρίως δύο μεμβρανικούς ενδοθηλιακούς υποδοχείς τυροσινικής κίνησης για να ασκήσει τη δράση του στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων: VEGFR1 και VEGFR2.

Ο VEGF και οι υποδοχείς του εκφράζονται φυσιολογικά στον υγιή οφθαλμό². Οι υποδοχείς του βρίσκονται κυρίως στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα ενώ υψηλές συγκεντρώσεις του VEGF υπάρχουν και στο μελάγχρου επιθηλίου. Εδώ ο VEGF φαίνεται να έχει προστατευτικό ρόλο στη διατήρηση επαρκούς αιματικής ροής στο μελάγχρου επιθηλίου και στους φωτόυποδοχείς,³ ενώ αποτελεί τροφικό παράγοντα για τα χοριοτριχοειδή και είναι απα-

ραίτητος για τη διατήρηση των πόρων των χοριοτριχοειδών. Ο VEGF στις παθολογικές καταστάσεις του οφθαλμού σχετίζεται με την νεοαγγειακή μορφή της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας, διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια προωρότητας, απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς, νεοαγγείωση κερατοειδούς και νεοαγγείωση ίριδας.¹ Σήμερα έχουν παρασκευασθεί ή είναι υπό έρευνα διάφοροι αντι- VEGF παράγοντες που επεμβαίνουν στα διάφορα στάδια της νεοαγγειογένεσης και την αναστέλουν.

VEGF ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

Δρουν με ποικίλους τρόπους, όπως αναστολή της έκκρισής του, αναστολή του άμεσα στο εξωκυττάριο διάστημα, αναστολή σύνδεσής του στους υποδοχείς του, διακοπή ροής ενδοκυττάριας σηματοδότησης που οδηγεί σε ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια γεγονότα (εικόνα 2).



Απταμερή = Pegaptanib sodium- Macugen. Τα απταμερή είναι βραχείες αλληλουχίες νουκλεϊκού οξέος με αυξημένο βαθμό ειδικότητας και συγγένειας για ένα πολυπεπτιδικό στόχο. Σε αντίθεση με τα αντισώματα, τα απταμερή αποτελούνται από μία μονή αλυσίδα RNA ή DNA. Στην περίπτωση του pegaptanib ο στόχος είναι ο VEGF 165, όπου το pegaptanib συνδέεται εκλεκτικά με αποτέλεσμα την αδρανοποίηση του και αναστολή της νεοαγγειογένεσης.

Η μελέτη VISION αποτελείται από δύο κλινικές μελέτες φάσης III, στις οποίες 1186 ασθενείς με νεοαγγειακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας έλαβαν ενδοϋαλοειδική χορήγηση pegaptanib (σε δόσεις 0.3, 1.0 ή 3.0mg) ή placebo κάθε 6 εβδομάδες για 48 εβδομάδες. Η μελέτη αυτή ανέδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενδοϋαλοειδική έγχυση 0.3 mg pegaptanib α) σε ποσοστό

70% έχασαν λιγότερο από 15 γράμματα σε σχέση με το 55% της ομάδας μαρτύρων ($P < 0.001$), β) σε ποσοστό 33% σταθεροποίησαν ή βελτίωσαν την οπτική τους οξύτητα σε σχέση με το 23% της ομάδας μαρτύρων ($P < 0.003$) και γ) σε ποσοστό 10% είχαν απώλεια της οπτικής τους οξύτητας πάνω από 30 γράμματα σε σχέση με το 33% της ομάδας μαρτύρων ($P < 0.001$). Τα αποτελέσματα αυτά ισχύουν για όλα τα αγγειογραφικά είδη και μεγέθη νεοαγγειακών μεμβρανών καθώς και για όλες τις δοσολογίες του φαρμάκου. Αναφέρονται ενδεικτικά οι πιο συχνές σοβαρές επιπλοκές: ενδοφθalmίτιδα (1.3%), τραυματισμός φακού (0.6%) και αποκόλληση αμφιβληστροειδούς (0.6%).⁴

Μονοκλωνικά αντισώματα

Bevacizumab (Avastin) Είναι μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται και αναστέλει την δράση όλων των ισομορφών του VEGF-A και έχει λάβει FDA έγκριση για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του παχέως εντέρου. Είναι ένα μόριο μεγάλου μοριακού βάρους και διαθέτει 2 επιτόπους σύνδεσης αντιγόνων, σε σύγκριση με το ranibizumab που έχει ένα, και ο χρόνος ημίσειας ζωής του είναι 17-21 ημέρες.

Η ενδοφλέβια χορήγηση του (σε δόση 5mg/kg, ενώ ακολούθησαν 1 ή 2 επαναληπτικές δόσεις ανά δύο εβδομάδες) σε ασθενείς με χοριοειδική νεοαγγείωση (CNV) επί εδάφους ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς (AMD) οδήγησε σε αύξηση της οπτικής οξύτητας και μείωση του πάχους του αμφιβληστροειδούς μετά από 12 εβδομάδες (SANA μελέτη). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιπλοκές εκτός από μία μικρή αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης.⁵

Σήμερα το bevacizumab χρησιμοποιείται 'off-label' παγκοσμίως με ενδοαλοειδική έγχυση συνήθως σε δόση 1.25mg (κυμαίνεται από 1.0-2.5 mg), με μικρότερο χρόνο επαναληπτικής δόσης τις 4 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα της χορήγησης του σε σειρές ασθενών που πάσχουν από την νεοαγγειακή AMD και οίδημα της ωχράς ποικίλλει αιτιολογίας είναι θετικά ενώ δεν φαίνεται να υπάρχουν σοβαρές οφθαλμικές ή συστηματικές παρενέργειες.⁶

Ranibizumab (Lucentis) Είναι το Fab κλάσμα ανθρώπιου ανασυνδρασμένου μονοκλωνικού αντισώματος (rhFab V2), που συνδέει και να αδρανοποιεί όλες τις ισομορφές VEGF-A. Η MARINA μελέτη⁷ περιελάμβανε ασθενείς με ελάχιστα κλασική ή κρύφια CNV επί εδάφους AMD στους οποίους χορηγήθηκε κάθε μήνα ενδοαλοειδικώς 0,3 ή 0,5 mg ranibizumab και placebo στην ομάδα μαρτύρων. Αυτή ανέδειξε ότι περίπου το 95 % των ασθενών που έλαβαν ranibizumab εμφάνισαν βελτίωση ή σταθερότητα της οπτικής οξύτητας σε σχέση με το 62% των μαρτύρων ($P < 0.001$) μετά από 12 μήνες θεραπείας. Η οπτική οξύτητα βελτιώθηκε (≥ 3 γραμμές) σε ποσοστό 33.8% και 24.8% (δόση 0.3 και 0.5 mg αντίστοιχα), ενώ μόνο 4.6% στην ομάδα των μαρτύρων.

Η ANCHOR μελέτη⁸ περιελάμβανε ασθενείς με κυρίως κλασική CNV στους οποίους χορηγήθηκε κάθε μήνα ενδοαλοειδική δόση 0.3 ή 0.5 mg ranibizumab ενώ η ομάδα των μαρτύρων υποβλήθηκε σε φωτοδυναμική θεραπεία (PDT). Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι περίπου το 94% και το 96% των ασθενών που έλαβαν ranibizumab (δόση 0.3 και 0.5 mg αντίστοιχα), διατήρησαν ή βελτίωσαν την οπτική οξύτητα σε σχέση με περίπου 64% των μαρτύρων στους πρώτους 12 μήνες από τους 24 μήνες παρακολούθησής τους ($P < 0.001$). Επίσης η οπτική οξύτητα βελτιώθηκε (≥ 3 γραμμές) σε ποσοστό 40.3% και 35.7% (δόση 0.3 και 0.5 mg αντίστοιχα), ενώ μόνο 5.6% στην ομάδα των μαρτύρων. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές οφθαλμικές ή συστηματικές παρενέργειες σε καμία από τις δύο μελέτες.

Η FOCUS μελέτη⁹ η οποία περιελάμβανε ασθενείς με κυρίως κλασική CNV στους οποίους χορηγήθηκε κάθε μήνα ενδο-

αλοειδικώς δόση 0,5 mg ranibizumab σε συνδυασμό με PDT ενώ η ομάδα μαρτύρων υποβλήθηκε μόνο σε PDT. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι το 90.5 % των ασθενών που έλαβαν την συνδυασμένη θεραπεία έχασαν λιγότερο από 3 γραμμές της οπτικής τους οξύτητας σε σχέση με το 67.9% των μαρτύρων ($P < 0.001$). Η οπτική οξύτητα βελτιώθηκε (≥ 3 γραμμές) σε ποσοστό 24%, ενώ μόνο 5.% στην ομάδα των μαρτύρων. Η κυριότερη οφθαλμική επιπλοκή που οφειλόταν στην χορήγηση του φαρμάκου ήταν η ενδοφθalmία φλεγμονή. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις συστηματικές επιπλοκές μεταξύ των δύο ομάδων. Επίσης λιγότερες PDT θεραπείες χρειάστηκαν στην ομάδα των ασθενών που έλαβε συνδυασμένη θεραπεία.

VEGF- Trap. Είναι μια ανασυνδρασμένη πρωτεΐνη που αποτελείται από εξωκυττάρια τμήματα του VEGFR1 και VEGFR2 υποδοχέα, που έχουν προσαρτηθεί στο Fc τμήμα της IgG. Συνδέεται εκλεκτικά στους φυσιολογικούς υποδοχείς του VEGF-A και εμποδίζει τη σύνδεση αυτού.¹⁰

Η μελέτη CLEAR είναι μια κλινική μελέτη φάσης I,¹¹ όπου 25 ασθενείς με νεοαγγειακή AMD υποβλήθηκαν σε ενδοφλέβια θεραπεία με VEGF- Trap (3 διαφορετικές δόσεις: 0.3, 1.0, και 3.0 mg/kg) είτε σε placebo θεραπεία, παρακολούθηθηκαν για 4 εβδομάδες και μετά έλαβαν 3 ακόμα δόσεις VEGF- Trap ανά 2 εβδομάδες. Διαπιστώθηκε μη σημαντική μεταβολή της οπτικής οξύτητας, μια δοσοεξαρτώμενη μείωση του πάχους του αμφιβληστροειδούς αλλά και μια δοσοεξαρτώμενη αύξηση της αρτηριακής υπέρτασης. Συγκεκριμένα στις δόσεις 3.0 mg/kg παρατηρήθηκε σοβαρή υπέρταση και πρωτεϊνουρία. Η συστηματική χορήγηση του VEGF- Trap έχει σταματήσει, ενώ η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ενδοαλοειδικής του χορήγησης σε ασθενείς με AMD είναι υπό διερεύνηση.

Small interfering RNA (siRNA). Αποτελούνται από διπλή αλυσίδα RNA και δρουν μέσω 'σώπισης' (silencing) του γονιδίου που παράγει τον VEGF, αφού αναστέλλουν τη σύνθεση του VEGF-A μέσω καταστροφής του VEGF- mRNA. Ενδοαλοειδική έγχυση siRNA χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία για την αντιμετώπιση χοριοειδικής νεοαγγείωσης μετά από εφαρμογή laser σε πιθήκους.¹² Επίσης έχει χρησιμοποιηθεί siRNA εναντίον του mRNA των VEGF1 υποδοχέων (VEGFR1). Συγκεκριμένα μετά από ενδοαλοειδική ή περιβόλβια χορήγηση siRNA-027 παρατηρήθηκε ελάττωση του mRNA των VEGFR1 και μείωση τόσο της αμφιβληστροειδικής όσο και της χοριοειδικής νεοαγγείωσης ενώ σε ποντίκια με ισχαιμική αμφιβληστροειδοπάθεια παρατηρήθηκαν μείωση των νεοαγγείων του αμφιβληστροειδούς.¹³ Η χορήγηση siRNA-027 σε 23 ασθενείς με AMD (μελέτη φάσης I) σταθεροποίησε την οπτική οξύτητα ενώ 23% των ασθενών βελτιώθηκαν (≥ 3 γραμμές) μέσα σε οκτώ εβδομάδες. Δεν υπήρχαν σοβαρές παρενέργειες και μια φάσης II μελέτη έχει προγραμματισθεί (μελέτη SIRIUS).¹⁴ Μία κλινική μελέτη φάσης I όπου 15 ασθενείς με AMD υποβλήθηκαν σε ενδοαλοειδική χορήγηση Cand5 έδειξε ότι δόσεις μέχρι 3.0/mg είναι ασφαλής και μια μελέτη φάσης II ξεκίνησε (μελέτη CARE).¹⁴ Η χορήγηση siRNAs χρησιμοποιήθηκε στην καταστολή νεοαγγείωσης του κερατοειδούς και ο transforming growth factor-beta receptor 2 siRNA χρησιμοποιήθηκε για την αποφυγή υπερβολικής ουλοποίησης μετά από επέμβαση γλαυκώματος.¹⁵

Αναστολείς υποδοχέων τυροσινικής κινάσης. Δρουν έναντι όλων των υποδοχέων των VEGF, όπως το PTK787 (Vatalanib) που έχει χρησιμοποιηθεί πειραματικά σε ζώα και φαίνεται να αναχαιτίζεται την αμφιβληστροειδική και χοριοειδική νεοαγγείωση. Διερευνάται η χρησιμοποίησή του σε ασθενείς με νεοαγγειακή AMD (φάση I μελέτη, per os χορήγηση του κάθε μέρα) σε συνδυασμό με PDT.

Ο AG-013958 είναι ένας άλλος αναστολέας που δρα εκλεκτικά έναντι των υποδοχέων VEGF/PDGF. Η υποτενοντία χορήγηση του σε 21 ασθενείς με νεοαγγειακή AMD προκάλεσε ήπιες παρενέργειες και ελάχιστη συστηματική έκθεση. Κλινική μελέτη φάσης I/II είναι υπό εξέλιξη για ασθενείς με νεοαγγειακή AMD.

Αναστολείς ενδοκυτταρικού σήματος

Αναστολείς TrpRS (tryptophanyl-tRNA synthetase). Οι ανθρώπινες αμινοακυλ-t-RNA συνθετάσεις παίζουν ρόλο στο ενδοκυτταρικό σήμα μετά την διέγερση των VEGF υποδοχέων. Η T2-TrpRS έχει δοσοεξαρτώμενη αντιαγγειογενετική δράση, που συνδέεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα στον αμφιβληστροειδή.¹⁶ Μία ανασυνδυασμένη μορφή ανθρωπίνου αναστολέα TrpRS (T2-TrpRS13) χορηγείται σε άτομα με CNV.¹⁰

Αναστολείς PCK-Αναστολείς πρωτεϊνικής κίνησης C. Η πρωτεϊνική κίνηση C παίζει σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο στην ενδοκυττάρια αλληλουχία αντιδράσεων που προκύπτει μετά από την διέγερση των VEGF υποδοχέων των ενδοθηλικών ή άλλων κυττάρων μέσω μηχανισμών φωσφορύλιωσης.¹⁷ Η ισομορφή β της PCK έχει ενοχοποιηθεί στην παθολογία της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και η χορήγηση ενός αναστολέα αυτής (ruboxistaurin-ly333531) αναχαιτίζει την επιδείνωση της παραγωγικής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και προκαλεί μείωση της αγγειακής διαρροής.¹⁷ Μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη ασθενών με διαβητικό οίδημα της ωχράς έδειξε ότι η per os χορήγηση καθυστερεί την επιδείνωση του διαβητικού οιδήματος όχι όμως σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.¹⁸

PEDF (Pigment epithelial derived factor). Προκαλεί αναστολή της μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Κύτταρα μελάγχρου επιθηλίου ίριδας που παράγουν PEDF (με την χρησιμοποίηση ξενιστών αδενοϊών) προκάλεσαν μείωση της CNV μετά από laser και αναστολή της ισχυμικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε πειραματικά μοντέλα.¹⁹ Μία κλινική μελέτη φάσης I μελετά την χορήγησης ADGVEPVF.11D (ADPEVF) σε ασθενείς με CNV.²⁰

Αγγειοστατίνη. Προέρχεται από το πλασμινογόνο μετά από πρωτεόλυση, σχηματίζεται στον ορό του πλάσματος κατά την ανάπτυξη των όγκων και φαίνεται ότι αναχαιτίζει την ανάπτυξη μεταστατικών όγκων αναστέλοντας την αγγειογένεση τους. Αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων in vitro και την αγγειογένεση in vivo.¹⁰ Έχει επιτευχθεί καταστολή της CNV σε πειραματόζωα με την χρησιμοποίηση ξενιστών αδενοϊών για την παραγωγή αγγειοστατίνης.²¹

Ενδοστατίνη. Προέρχεται με πρωτεόλυση του κολλαγόνου XVIII. Αναχαιτίζει τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων in vitro και την αγγειογένεση και ανάπτυξη των όγκων in vivo. Σε ενδοφλέβια χορήγηση ξενιστών αδενοϊών που κωδικοποιούν την ενδοστατίνη μειώθηκε το μέγεθος της CNV σε πειραματόζωα.²²

Ανταγωνιστές ρυθμιστών εξωκυτταρίου στρώματος

Ανταγωνιστές ιντεγκρινών. Ιντεγκρίνες όπως οι alpha v beta 3 και alpha v beta 5 εκφράζονται στην επιφάνεια του κυττάρου μετά από την διέγερση με τον VEGF. Συμβάλλουν στην προσκόλληση άλλων ρυθμιστικών μορίων και αλληλεπιδρούν με μεταλλοπρωτείνες υπεύθυνες για την αποδόμηση του εξωκυτταρικού στρώματος διευκολύνοντας την μετανάστευση και δημιουργία νέων αγγείων.²³ Ανταγωνιστές αυτών έχουν δοκιμασθεί πειραματικά σε ποντίκια με αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας, όπου παρατηρήθηκε επιβράδυνση της αύξησης των αμφιβληστροειδικών αγγείων.¹⁰ Επί-

σης έχουν χρησιμοποιηθεί μονοκλωνικά αντισώματα έναντι των ιντεγκρινών αυτών σε ποντίκια με αποτέλεσμα την καταστολή της νεοαγγειογένεσης. Τα θετικά αποτελέσματα της χρήσης τόσο των ανταγωνιστών των ιντεγκρινών όσο και των μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι των ιντεγκρινών φαίνεται ότι θα οδηγήσουν σε μελέτες σε ασθενείς.

Ανταγωνιστές MMP (matrix metalloproteinase inhibitors). Οι αναστολείς των μεταλλοπρωτεϊνών στρώματος (TIMP - tissue inhibitors of metalloproteinase) παίζουν σημαντικό ρόλο στην ομοιοστάση του εξωκυτταρίου στρώματος και των παραγόντων που συμβάλλουν στην νεοαγγειογένεση. Ο TIMP-3 φυσιολογικά αναχαιτίζει τον VEGF και μειώνει την αγγειογένεση in vitro και in vivo. Μεταλλάξεις στο γονίδιο TIMP ενοχοποιούνται στη δυστροφία Sorsby's, που χαρακτηρίζεται από μία πρώιμη εμφάνιση χοριοειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης με συνοδό πάχυνση της μεμβράνης του Bruch και παρουσία drusen. Σε πειραματικό μοντέλο CNV μετά από εφαρμογή laser σε ποντίκια, εφαρμόστηκε γονιδιακή θεραπεία για παραγωγή TIMP-3 και προκλήθηκε αναστολή της νεοαγγειογένεσης.²⁴

Οι αναστολείς μεταλλοπρωτεϊνών έχουν χρησιμοποιηθεί στην αναχαιτίζει της οφθαλμικής νεοαγγείωσης. Ο AG3340 είναι ένας συνθετικός αναστολέας MMP2,9 που φαίνεται ότι αναστέλλει την αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας σε ποντίκια.²⁵ Μία μελέτη σε ασθενείς φάση 2/3 ωστόσο δεν έδειξε κάποιο ευεργετικό αποτέλεσμα όσον αφορά το μέγεθος της βλάβης ή της οπτικής οξύτητας.¹⁰

Squalamine. Αναστέλλει την νεοαγγειογένεση της ίριδας μετά από ενδοφλέβια χορήγησης της, αλλά όχι μετά από ενδοουλοειδική χρήση.²⁶ Επίσης προκαλεί υποστροφή της αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας σε πειραματικά μοντέλα σε ποντίκια²⁷ ενώ δεν φαίνεται να υπάρχουν παρενέργειες μετά από την χρήση της σε ασθενείς με CNV (αποτελέσματα κλινικής μελέτης φάσης I).

Combrestatin A-4. Προκαλεί νέκρωση και συρρίκνωση των όγκων μέσω αναστολής της αιμάτωσης τους. Έχει χρησιμοποιηθεί για την καταστολή πειραματικής CNV μετά από φωτοπηξία με επιτυχία.²⁸ Μελλοντικές μελέτες θα δείξουν την αποτελεσματικότητα της σε CNV σε ασθενείς με AMD.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ryan SJ. *Pharmacotherapy of Age related macular degeneration. In: RETINA: ELSEVIER MOSBY, 2006; v. II.*
2. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. *Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. Prog Retin Eye Res. 2003;22:1-29.*
3. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, et al. *Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. Surv Ophthalmol. 2003;48:257-93.*
4. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, et al. *Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. N Eng J Med ed 2004;391:2805-16.*
5. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. *Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. Ophthalmology 2005;112:1035-47.*
6. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. *Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2006;113:363-72.*
7. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. *Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. N Engl J Med*

2006;355:1419-31.

8. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
9. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, et al. Ranibizumab Combined With Verteporfin Photodynamic Therapy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1532-42.
10. Ryan SJ. VEGF inhibitors. In: *RETINA*, 4th ed: ELSEVIER MOSBY, 2006; v. II.
11. Nguyen QD, Shah SM, Hafiz G, et al. A phase I trial of an IV-administered vascular endothelial growth factor trap for treatment in patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113(9):1522.
12. Tolentino MJ, Brucker AJ, Fosnot J, et al. Intravitreal injection of vascular endothelial growth factor small interfering RNA inhibits growth and leakage in a nonhuman primate, laser-induced model of choroidal neovascularization. *Retina* 2004;24:132-8.
13. Shen J, Samul R, Silva RL, et al. Suppression of ocular neovascularization with siRNA targeting VEGF receptor 1. *Gene Ther*. 2006;13(3):225-34.
14. Kaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: Therapeutic implications in ocular diseases. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:660-8.
15. Campochiaro PA. Potential applications for RNAi to probe pathogenesis and develop new treatments for ocular disorders. *Gene Ther*. 2006;13(6):559-62.
16. Otani A, Slike BM, Dorrell MI, et al. A fragment of human TrpRS as a potent antagonist of ocular angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:178-83.
17. Aiello LP. The potential role of PKC beta in diabetic retinopathy and macular oedema. *Surv Ophthalmol* 2002;2002(47 Suppl 2):S263-9.

18. PKC-DMES SG. Effect of ruboxistaurin in patients with diabetic macular edema: thirty-month results of the randomized PKC-DMES clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(3):318-24.
19. Mori K, Duh E, Gehlbach P, et al. Pigment epithelium-derived factor inhibits retina and choroidal neovascularization. *J Cell Physiol* 2001;188:253-63.
20. Rasmussen H, Chu KW, Campochiaro PA, et al. Clinical protocol. An open-label, phase I, single administration, dose-escalation study of ADGVPEDF.11D (ADPEDF) in neovascular age-related macular degeneration (AMD). *Hum Gene Ther* 2001;12:2029-32.
21. Lai CC, Wu WC, Chen SL, et al. Suppression of choroidal neovascularization by adeno-associated virus vector expressing angiostatin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2401-7.
22. Mori K, Ando A, Gehlbach P, et al. Inhibition of choroidal neovascularization by intravenous injection of adenoviral vectors expressing secreted endostatin. *Am J Pathol* 2001;159:313-20.
23. Brooks PC, Clark RA, Cheresh DA. Requirement of vascular integrin alpha v beta 3 for angiogenesis. *Science* 1994;264:569-71.
24. Takahashi T, Nakamura T, Hayashi A, et al. Inhibition of experimental choroidal neovascularization by overexpression of tissue inhibitor of metalloproteinases-3 in retinal pigment epithelium cells. *Am J Ophthalmol*. 2000;130:774-81.
25. Garcia C, Bartsch D, Riverio M, et al. Efficacy of drinomastat (AG3340), a MMP inhibitor in treatment of retinal neovascularization. *Curr Eye Res* 2002;24:33-8.
26. Genaidy M, Kazi AA, Peyman GA, et al. Effect of squalamine on iris neovascularization in monkeys. *Retina* 2002;22:772-8.
27. Higgins RD, Yan Y, Geng Y, et al. Regression of retinopathy by squalamine in a mouse model. *Pediatr Res* 2004;56:144-9.
28. Nambu H, Nambu R, Melia M. Combretastatin A-4 phosphate suppresses development and induces regression of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3650-5