

# Što je dosad postignuto u prevenciji i liječenju suhe starosne makularne degeneracije

---

**Margetić, Katarina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:256321>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-03**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Katarina Margetić

ŠTO JE DOSAD POSTIGNUTO U PREVENCIJI I LIJEČENJU SUHE

STAROSNE MAKULARNE DEGENERACIJE

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Katarina Margetić

ŠTO JE DOSAD POSTIGNUTO U PREVENCIJI I LIJEČENJU SUHE

STAROSNE MAKULARNE DEGENERACIJE

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: izv. prof. prim. dr. sc. Tea Čaljkušić-Mance, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana 19.06.2024. u/na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci

pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. Prof. dr. sc. Goran Pelčić, dr. med. (predsjednik povjerenstva)

2. izv. Prof. dr. sc. Vladimira Vuletić, dr. med. (član povjerenstva)

3. prof. dr. sc. Vlatka Sotošek, dr. med. (član povjerenstva)

Rad sadrži 51 stranicu, 0 slika, 51 literaturnih navoda.

## SADRŽAJ RADA

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA.....	3
3. PREVENCIJA SUHE STAROSNE MAKULARNE DEGENERACIJE.....	4
3.1. DODACI PREHRANI I ZDRAVA PREHRANA.....	4
3.2. PRESTANAK PUŠENJA.....	7
3.3. SMANJENJE KONZUMACIJE ALKOHOLA.....	7
3.4. DJELOVANJE NA OSTALE RIZIČNE FAKTORE.....	8
4. LIJEČENJE SUHE STAROSNE MAKULARNE DEGENERACIJE.....	9
4.1. MODULATORI VIDNOG CIKLUSA.....	9
4.2. PROTUUPALNI LIJEKOVI I INHIBITORI KOMPLEMENTA.....	12
4.3. SMANJENJE BETA AMILOIDA.....	20
4.4. NEUROPROTEKTIVNI LIJEKOVI.....	21
4.5. POJAČANJE KOROIDALNE PERFUZIJE.....	23
4.6. GENSKA TERAPIJA.....	25
4.7. POJAČIVAČI MITOHONDRIJA.....	29
4.8. ANTIOKSIDANSI.....	30
4.9. TERAPIJA MATIČNIM STANICAMA.....	31
4.10. LASERSKA TERAPIJA.....	32

4.11. FOTOBIMODULACIJA .....	33
5. RASPRAVA .....	35
6. ZAKLJUČAK.....	38
7. SAŽETAK.....	39
8. SUMMARY .....	40
9. LITERATURA.....	41
10. ŽIVOTOPIS .....	51

## **POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA**

Anti-VEGF - engl. anti-vascular endothelial growth factor

AREDS – engl. age-related eye disease study

BCVA – engl. best corrected visual acuity

DHA – engl. docosahexaenoic acid

EOM – engl. every other month

EPA – engl. eicosapentaenoic acid

FDA – engl. The United States Food and Drug Administration

GA – geografska atrofija

PBM – engl. photobiomodulation

RBP – engl. retinol-binding protein

RPD – retikularne pseudodruze

RPE – engl. retinal pigment epithelium

SMD – senilna makularna degeneracija

## 1. UVOD

Starosna makularna degeneracija je progresivna degenerativna bolest makule i jedan od vodećih uzroka ireverzibilnog smanjenja centralne vidne oštine u osoba starijih od 50 godina (1). Makula (lat. macula lutea) ili žuta pjega je dio mrežnice ili retine koja sadrži visoku koncentraciju fotoreceptora i predstavlja mjesto odgovorno za centralni, najoštriji i najprecizniji dio vidnog polja. Neophodna je i za stvaranje perifernog vida, raspoznavanje boja te mogućnost percepcije slike u različitim uvjetima osvjetljenja (2). Mrežnica je unutrašnja ovojnica oka odgovorna za nastanak slike iz svjetlosnog podražaja. Prima vidljivu svjetlost od 380 do 760 nm i pretvara je u živčani impuls koji se prosljeđuje do centra za vid u mozgu (3). Građena je od 10 slojeva; prvih 9 slojeva čine neuroretinu, a zadnji sloj je retinalni pigmentni epitel (RPE). Neuroretinu čine ganglijske stanice, bipolarne stanice, horizontalne stanice, amakrine stanice i fotoreceptori. Retinalni pigmentni epitel čvrsto srasta sa žilnicom, odnosno koriokapilarisom. Bruchova membrana je tanka mreža elastičnih vlakana između RPE i koriokapilarisa. (1) Starosna makularna degeneracija (SMD) je patološko stanje povezano sa starenjem koje zahvaća makulu.

Nakon 75. godine života čak 30% ljudi oboli od ove bolesti (1). Predviđa se da bi do 2040. godine u svijetu moglo biti čak 288 milijuna oboljelih pacijenta (4). S obzirom na to da se životni vijek populacije produljuje i da je sve veći udio starijeg stanovništva, starosna makularna degeneracija postaje sve veći medicinski i socioekonomski izazov. Gubitak sposobnosti za čitanje, pisanje, vožnju automobilom, rada na osobnom računalu ili pametnom telefonu, gledanja televizije i prepoznavanja lica značajno narušava kvalitetu života pacijenata. Uzrokuje nepovoljne psihološke



i emocionalne posljedice u bolesnika, zahtjeva iznimnu podršku od strane obitelji i društva te povećava troškove ukupne zdravstvene skrbi (1).

Patogeneza ove bolesti je složena te su u nju uključeni brojni genetski i okolišni čimbenici kao što su pušenje i nezdrava prehrana. Dijagnosticira se oftalmoskopski, pregledom očne pozadine u midrijazi i fundus fotografijom u boji (engl. color fundus photography; CFP), a za daljnju diferencijaciju stadija bolesti koriste se fundus autofluorescencija (engl. fundus autofluorescence; FAF), optička koherentna tomografija (engl. optical coherence tomography; OCT) i novija optička koherentna tomografija angiografija (engl. optical coherence tomographyangiography; OCTA) (2).

Dva osnovna klinička oblika su suha i vlažna starosna makularna degeneracija. Bolest se ovisno o težini simptoma i patološkim promjenama kategorizira u rani, intermedijarni i kasni, uznapredovali stadij. Suha forma SMD-a, poznata kao atrofična ili neeksudativna forma, karakterizirana je druzama, hipo ili hiperpigmentacijama RPE, atrofijom RPE stanica i atrofijom koriokapilarisa. Druze su nakupine otpadnih produkata retinalnog metabolizma, građene ponajviše od lipida i proteina. Karakteristične su za rani i intermedijarni stadij bolesti. Suhi SMD može uznapredovati kasnije stadije; u geografsku atrofiju (engl. geographic atrophy, GA) ili u vlažni oblik AMD-a. Geografska atrofija definirana je kao oštro ograničeno okruglo ili ovalno područje hipopigmentacije ili vidljivog nedostatka RPE-a, gdje su koroidalne krvne žile vidljivije nego u okolnom području, a koje u promjeru obuhvaća najmanje 175 mikrometara (5). Vlažna, eksudativna ili neovaskularna forma je obilježena je nastajanjem novih abnormalnih krvnih žila (neovaskularizacija) iz sloja koriokapilarisa. Te žile su propusne i sklone pucanju što dovodi do nakupljanja tekućine i krvi u subretinalnom, intraretinalnom i sub-RPE prostoru pa nastaju

makularni edem, subretinalne hemoragije, serozna ablacija mrežnice i fibrozne ožiljkaste promjene (1).

I dok je suhi SMD u većini slučajeva asimptomatski, bez značajnijih poremećaja vidne oštine, vlažni SMD se prezentira kao nagli i izraženi gubitak centralne vidne oštine uz distorziju slike (metamorfopsija) ili ispad dijela vidnog polja (skotom). Zbog toga se pacijentima sa suhim SMD-om preporučuje činiti samokontrole vida Amslerovom mrežicom kod kuće, kako bi se što ranije uočila progresija u vlažni SMD i započelo liječenje (1). Liječenje vlažnog SMD-a se provodi intravitrealnim injekcijama inhibitora vaskularnih endotelijalnih faktora rasta (anti-VEGF lijekovima) i kortikosteroida te laserskom fotokoagulacijom, dok za suhi SMD trenutno ne postoji odobreni lijek niti učinkoviti tretman (1). Zbog složene patogeneze i nepotpuno razjašnjenih mehanizama zbog kojih dolazi do nastanka i progresije suhog SMD-a, otežan je put do razvoja idealne terapije. Različiti terapijski pristupi su u procesu kliničkih istraživanja te će mnogi od njih biti prikazani u ovom radu.

## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovog rada je dati uvid u dosada otkrivene i istražene preventivne i terapijske opcije za suhu starosnu makularnu degeneraciju. Ono što čini ovu bolest problematičnom je njena složena patogeneza. Uočeno je nekoliko rizičnih čimbenika povezanih s ovom bolesti i smatra se kako je djelovanjem na njih moguće prevenirati razvoj, odnosno progresiju bolesti. Učinkovitost brojnih lijekova i terapijskih metoda još je u procesu istraživanja te do danas nema odobrenog efektivnog liječenja za sprječavanje pojave i progresije suhog SMD-a, ali postoje studije s obećavajućim rezultatima. Provedene su, ili su u tijeku, raznovrsne studije koje istražuju potencijalne mehanizme

djelovanja lijekova te će mnogi od tih mehanizama, odnosno lijekova i terapijskih metoda, biti prikazani u ovome radu.

### **3. PREVENCIJA SUHE STAROSNE MAKULARNE DEGENERACIJE**

S obzirom na nedostatak terapijskih opcija, provedba preventivnih strategija je nužno potrebna. U tom pogledu središnju ulogu igra identifikacija čimbenika rizika koji bi mogli sudjelovati u razvoju ili progresiji bolesti. Čimbenici rizika mogu biti genetski na koje nije moguće utjecati i okolišni koje je moguće modificirati. Čimbenici rizika koji se navode u literaturi su: starija životna dob, pozitivna obiteljska anamneza, svijetlo pigmentirani iris, katarakta, pušenje, alkohol, izlaganje UV zračenju, debljina, hipertenzija, hiperkolesterolemija, bijela rasa, ženski spol (1, 3, 5).

#### **3.1. DODACI PREHRANI I ZDRAVA PREHRANA**

Posljednjih nekoliko godina provode se različita istraživanja i studije koja ispituju odnos određenih spojeva iz hrane na incidenciju i razvoj određenih bolesti pa tako i starosne makularne degeneracije. Pokazalo se da je oksidacijski stres značajan čimbenik u patofiziologiji SMD-a. Oksidacijski stres uzrokuje oštećenja stanica zbog djelovanja reaktivnih kisikovih radikala. Starenjem mehanizmi reparacije stanica i kompenzatorni mehanizmi putem antioksidativnog djelovanja slabe (6). Zbog toga su se istraživanja posvetila upravo onim vitaminima, mineralima i spojevima koji sudjeluju u obrani od štetnih učinaka oksidacijskoga stresa. Među njima se posebno istaknula AREDS (engl. age-related eye disease study) studija.

AREDS studija se provodila od 1992. do 2001. godine i njome se nastojalo detaljnije istražiti tijek bolesti, čimbenike rizika i procijeniti utjecaj antioksidansa (vitamina C i vitamina E), cinka, bakra i beta karotena (vitamina A) na progresiju bolesti (7). U sklopu te studije provelo se multicentrično,

randomizirano, dvostruko maskirano, placebo kontrolirano kliničko istraživanje s ciljem utvrđivanja učinkovitosti vitaminskih i mineralnih dodataka prehrani u svrhu prevencije i usporavanja progresije starosne makularne degeneracije. Studijom se pokazalo da AREDS formula, koja sadrži dnevne doze od 80 mg cink-oksida, 2 mg bakar – oksida, 15 mg beta karotena, 500 mg vitamina C i 400 IU vitamina E, značajno reducira rizik progresije kod određenih skupina pacijenata sa suhom formom SMD-a (5, 7).

Na temelju kliničkih osobitosti, odnosno stadija SMD-a, sudionici su podijeljeni u četiri kategorije. Prva kategorija: sudionici bez SMD-a; bez prisutnih druza ili su bile prisutne vrlo male druze ( $\leq 63 \mu\text{m}$ ).

Druga kategorija (rani stadij): sudionici s nekoliko malih druza ili druzi srednje veličine ( $>63 \mu\text{m}$  i  $\leq 125 \mu\text{m}$ ) u jednom ili oba oka.

Treća kategorija (intermedijarni stadij): prisutno mnogo druza srednje veličine ili jedna ili više velikih druza ( $>125 \mu\text{m}$ ) ili necentralna geografska atrofija u jednom ili oba oka.

Četvrta kategorija (uznapredovali stadij): geografska atrofija ili vlažni SMD.

S obzirom na saznanja iz prethodnih studija procijenjeno je da su sudionici prve kategorije u vrlo niskom riziku od progresije u uznapredovali SMD tijekom israživanja i time je zaključeno da se toj skupini pacijenata ne preporučuje upotreba suplemenata (8). Iako je druga kategorija također u niskom riziku od progresije SMD-a do uznapredovalog stadija, ova skupina je bila uključena u studiju kako bi se mogli usporediti i procijeniti učinci s trećom i četvrtom kategorijom. Sudionici treće i četvrte kategorije su u visokom riziku za progresiju bolesti do uznapredovalog stadija i

upravo kod tih skupina je dokazana učinkovitost AREDS formule; rizik od progresije SMD-a je smanjen za 25%, a rizik od gubitka centralnog vida je smanjen za oko 27% (7).

Unatoč pozitivnim rezultatima, u toku trajanja studije objavljeno je nekoliko radova o povećanoj incidenciji karcinoma pluća i povećanju mortaliteta kod pušača koji su uzimali suplemente s beta karotenom (9, 10). Tada je sudionicima koju su bili pušači dano na izbor da nastave uzimati AREDS formulaciju s beta karotenom, prijeđu na drugu formulaciju bez beta karotena ili u potpunosti prestanu uzimati suplemente. U skladu sa prikupljenim saznanjima, osmišljena je AREDS 2 formulacija koja je umjesto beta karotena sadržavala 10 mg luteina i 2 mg zeaksantina. Lutein i zeaksantin su karotenoidi koji su fiziološki obilno prisutni u mrežnici i čine makularni pigment (6). U sklopu AREDS 2 studije istraživale su se i omega 3 masne kiseline (DHA i EPA), no nije utvrđena značajna korelacija za njihovu suplementaciju s progresijom SMD-a (11). Međutim, u nekim drugim studijama je dokazana učinkovitost omega 3 masnih kiselina i njihov utjecaj na progresiju SMD-a (6, 12). Novo područje istraživanja predstavlja veza između dodataka prehrani i genetike, a zasniva se na dokazima koji pokazuju da genetski profil pacijenta može utjecati na korist od uzimanja dodataka prehrani (13).

U konačnici, iako nije dokazano da suplementi mogu spriječiti nastanak bolesti, odnosno prevenirati da dođe do razvoja SMD-a, itekako mogu utjecati na njenu progresiju i prevenirati teže oblike i gubitak vida. Budući da još nema službenih smjernica kada i kome točno uvoditi suplemente, uvijek je dobro pacijentima naglasiti važnost zdrave prehrane bogate povrćem, voćem i ribom. Dobar primjer jest mediteranska prehrana koja se sastoji od obilne konzumacije voća, povrća, mahunarki, cjelovitih žitarica i orašastih plodova, umjerene konzumacije ribe, peradi i

mliječnih proizvoda te ograničene konzumacije crvenog mesa. Također, umjesto masti, maslaca ili suncokretovog ulja, koristi se maslinovo ulje. Prema nekim izvorima strogo pridržavanje mediteranskoj prehrani i upotreba maslinovog ulja su se pokazali učinkovitim u smanjenju izgleda za razvoj kasnog SMD-a i u smanjenju progresije kasnog SMD-a (12).

### **3.2. PRESTANAK PUŠENJA**

Pušenje uzrokuje niz zdravstvenih problema. Postoji nekoliko teorija o tome kako pušenje može biti povezano sa patogenezom SMD-a. Među njima se najviše ističe učinak oksidacijskog stresa. Poznato je da pušenje smanjuje razine antioksidansa, što rezultira oštećenjima retinalnog pigmentnog epitela i dovodi do stvaranja druza i neovaskularizacija. Ateroskleroza ili vazokonstrikcija uzrokovane pušenjem mogu dovesti do hipoksije u mrežnici, stimulirajući proizvodnju faktora rasta vaskularnog endotela i rezultirajući proliferacijom i neovaskularizacijom endotelnih stanica retine. Također, utvrđeno je da je pušenje povezano s proizvodnjom upalnih medijatora i aktivacijom kaskade komplementa uključenih u patogenezu SMD-a (14). Zbog toga je svim pacijentima važno spomenuti pušenje kao rizični faktor te preporučiti prestanak pušenja (15).

### **3.3. SMANJENJE KONZUMACIJE ALKOHOLA**

Iako nema čvrstih dokaza za povezanost konzumacije alkohola s razvojem i progresijom SMD-a, svakako je poznato da alkohol, kao i pušenje, uzrokuje oksidacijski stres i smanjuje razinu antioksidansa (14). Sustavnim pregledom je pokazano da je obilna konzumacija alkohola (više od tri standardna pića dnevno) povezana s povećanim rizikom od ranog AMD-a, ali pri tome se ne mogu u potpunosti isključiti zaostali zbunjujući učinci pušenja (16). Prema jednoj studiji,

konzumacija više od 20 g alkohola dnevno (odnosno više od 2 standardna pića dnevno) je povezana s povećanjem rizika za pojavu ranog SMD-a za približno 20% (17).

### **3.4. DJELOVANJE NA OSTALE RIZIČNE FAKTORE**

Studije na temu povezanosti dodataka prehrani, pušenja i alkohola s razvojem i progresijom SMD-a mnogo su složnija i sličnija u konačnim rezultatima i zaključcima negoli ona koja nastoje ustvrditi vezu SMD-a i hipertenzije, dijabetesa, pretilosti, tjelesne aktivnosti, hiperlipidemije, kardiovaskularnih bolesti i izlaganja sunčevoj svjetlosti (14, 18, 19). Neke opservacijske studije su ustvrdile da su povećani krvni tlak i pretilost povezani s povećanim rizikom od SMD-a, dok druge nisu pokazale nikakvu povezanost. Isto tako, studije su pokazale mješovite rezultate u pogledu povezanosti serumskih razina kolesterola i triglicerida sa SMD-om (14). Nekoliko je studija uočilo povezanost dijabetesa i glikemije sa SMD-om. Kod utvrđivanja veze dijabetesa i SMD-A se javio izazov u smislu težeg dijagnosticiranja SMD-a u prisutnosti dijabetičke retinopatije te su u nekim od tih studija autori naveli da nije moguće isključiti zbunjujuće faktore (11, 16). Što se tiče utjecaja sunčeve svjetlosti nedvojbeno je dokazano da UV zračenje i plavo svjetlo uzrokuju oštećenja stanica retinalnog pigmentnog epitela, ali epidemiološki dokazi povezanosti izlaganja sunčevoj svjetlosti i SMD-a su mješoviti. Prema meta analizama više je dokaza koji opovrgavaju tu povezanost, a objašnjenje pronalaze u tome što većinu svjetlosti apsorbiraju i blokiraju očni mediji (rožnica, leća i staklasto tijelo), a samo vrlo male količine dopiru do mrežnice. Osim toga, mrežnica posjeduje inherentnu zaštitu od oštećenja putem antioksidativnih enzima i pigmenata makule koji apsorbiraju svjetlost te fotoreceptorske stanice mogu odbaciti potencijalno svjetlošću oštećene diskove vanjskog segmenta (20).

## **4. LIJEČENJE SUHE STAROSNE MAKULARNE DEGENERACIJE**

Nekoliko je procesa uključeno u patogenezu AMD-a, od čega su dokazano najznačajniji oksidacijski stres, nakupljanje toksičnih nusprodukata vidnog ciklusa, kronična upala (djelovanje sustava komplementa), insuficijencija koriokapilarisa i genetski čimbenici. U nastavku će biti prikazani terapijski pristupi koji su usmjereni na te procese i koji su podvrgnuti kliničkim istraživanjima.

### **4.1. MODULATORI VIDNOG CIKLUSA**

Prema nekim istraživanjima modulacija vidnog ciklusa pokazala se kao potencijalno uspješan terapijski put. Modulacija vidnog ciklusa podrazumijeva djelovanje na vitamin A (retinol) i enzime koji sudjeluju u vidnom ciklusu, kao i toksične otpadne produkte ciklusa. U kontekstu otpadnih produkata često se spominje lipofuscin, heterogeni materijal građen od lipida, proteina i fluorescentnih spojeva, odnosno nusproizvoda metabolizma vitamina A i peroksidacije lipida (21). Lipofuscin je nerazgradiv i djeluje kao mogući fotosenzibilizator, generirajući reaktivne kisikove spojeve (6). Povezan je sa starenjem i nakuplja se u stanicama retinalnog pigmentnog epitela (RPE). Geografska atrofija (GA), najteži oblik suhe forme senilne makularne degeneracije, karakterizirana je obilnim nakupljanjem lipofuscina u RPE stanicama. Lipofuscin djeluje fototoksično i proinflamatorno uzrokujući oštećenje i atrofiju stanica (5).

#### **ALK-001**

ALK-001 (Alkeus Pharmaceuticals) je modificirana molekula vitamina A, nazvana gildeuretinol, koja usporava formaciju lipofuscina i RPE apoptozu. Inicijalno je osmišljena za liječenje Stargardtove bolesti, najčešćeg uzroka nasljedne juvenilne makularne distrofije. U Stargardtovoj



bolesti zbog mutacije gena, ABCA4 protein je neispravan ili ga nema, što uzrokuje prekomjernu koncentraciju i dimerizaciju vitamina A, a to rezultira prekomjernim nakupljanjem toksičnih nusprodukata koji nepovratno oštećuju RPE sloj i u konačnici dovode do progresivnog gubitka vida (22). Nakupljanje toksičnih nusprodukata metabolizma vitamina A i oštećenje RPE stanica nalazimo i u suhoj formi SMD-a, posebice kod geografske atrofije. Gildeuretinol je selektivno modificirana verzija vitamina A, gdje su tri atoma vodika zamijenjena atomima deuterija, stabilnog, neradioaktivnog izotopa vodika. Ova modifikacija dramatično smanjuje brzinu dimerizacije. Osmišljen kako bi obavljao sve funkcije vitamina A potrebne za održavanje vida, ali bez tendencije da se dimerizira ili nakuplja, čime se izbjegava pojava toksičnih nusprodukata koji oštećuju mrežnicu (22). Provode se TEASE istraživanja koja se sastoje od četiri neovisne kliničke studije gildeuretinola (ALK-001) kod Stargardtove bolesti, označene kao TEASE-1, TEASE-2, TEASE-3 i TEASE-4. Studija TEASE-1 bila je randomizirana, trostruko maskirana, placebo kontrolirana studija na 50 randomiziranih pacijenata sa Stargardtovom bolešću. Gildeuretinol je ispunio svoju prethodno specificiranu primarnu krajnju točku učinkovitosti pokazujući smanjenje od 21% u stopi rasta retinalnih atrofičnih lezija u odnosu na neliječene pacijente, te se gildeuretinol dobro podnosio. Tvrtka je u svom priopćenju za javnost navela da je istraživanje TEASE-2 u tijeku. To je potpuno randomizirano, trostruko maskirano, placebo kontrolirano istraživanje na 80 pacijenata sa Stargardtovom bolešću, čiji se konačni podaci očekuju 2025. godine. U tijeku je i studija TEASE-3 koja predstavlja otvoreno kliničko istraživanje na pet pacijenata u ranom stadiju Stargardtove liječenih dnevnom oralnom primjenom gildeuretinola. TEASE-4 je otvorena produžna studija (23). Što se tiče SMD-a, to jest geografske atrofije, prva faza studije (NCT02230228) dizajnirana da istraži sigurnost i farmakokinetiku oralnih kapsula ALK-001 kod

40 zdravih volontera, pokazala je da je ta terapija sigurna, te je započelo placebo kontrolirano istraživanje faze III (24). Provodi se studija SAGA (NCT03845582) koja istražuje sigurnost i učinkovitost peroralne terapije ALK-001 kod pacijenata s GA, sa preliminarnim rezultatima koji se očekuju uskoro. To je dvostruko maskirano, multicentrično, randomizirano, placebo kontrolirano kliničko istraživanje, u kojoj 200 sudionika prima terapiju ALK-001 dok 100 sudionika prima placebo.

### **FENRETINID**

Fenretinid (Sirion Therapeutics, Tampa, FL, USA) je sintetski derivat vitamina A koji se veže na serumski protein koji veže retinol (engl. retinol binding protein, RBP), omogućujući brzu eliminaciju kompleksa fenretinid-RBP putem urina. Kompetitivno sprječava porast retinola u RPE i time posljedično smanjuje razine toksičnih nusprodukata. U fazi II, placebo kontroliranom istraživanju, proučavana je sigurnost i učinkovitost peroralne terapije fenretinidom u bolesnika s GA-om uzrokovanim SMD-om (n=246; NCT00429936). Utvrđeno je da je lijek siguran i da ga pacijenti dobro podnose, no bila je uočena nuspojava značajno odgođene prilagodbe na tamu. Iako je bilo postignuto smanjenje stope rasta GA u liječenih pacijenata (kod dnevnih doza od 100 mg i kod dnevnih doza od 300 mg) ono ipak nije bilo statistički značajno u usporedbi s placebo skupinom (5, 24).

### **EMIKSUSTAT HIDROKLORID**

Emiksustat hidroklorid (ACU-4489; Acucela, Seattle, WA, USA) je ne-retinoidni modulator vidnog ciklusa. Inhibira djelovanje enzima retinoid izomerhidrolaze, poznatijeg kao RPE 65 protein, i na taj način sprječava konverziju sve-trans-retinola u 11-cis-retinol u RPE s posljedičnom

minimalnom akumulacijom lipofuscina. Faza IIa istraživanja (NCT01002950) pokazala je biološki efekt u pacijenata s GA-om. U studiji SEATTLE (n=508; NCT01802866), odnosno u multicentričnom, randomiziranom istraživanju faze IIb/III ispitivala se sigurnost, podnošljivost i učinak terapije. Pacijenti su primali peroralnu terapiju u dozama od 2.5 mg, 5.0 mg i 10 mg dnevno tijekom 24 mjeseca. Iako se pokazalo da je lijek siguran, u prosjeku su GA lezije u liječenoj skupini napredovale sličnom brzinom kao i kod placebo skupine (5, 24).

#### **4.2. PROTUUPALNI LIJEKOVI I INHIBITORI KOMPLEMENTA**

Smatra se da bi patogeneza senilne makularne degeneracije mogla biti povezana s kroničnim upalnim stanjem i aktivnošću sustava komplementa. Aktivacija puta komplementa može se odviti klasičnim, alternativnim ili lektinskim putem. Sva tri puta uključuju aktivaciju komponente C3 do komponente C5, nakon čega slijedi formiranje membranskog napadajućeg kompleksa (engl. membrane attack complex, MAC) i posljedična apoptoza stanica mrežnice. Dosada istraženi lijekovi usmjereni su uglavnom na alternativni put aktivacije sustava komplementa. Osim na djelovanja na komponente sustava C3 i C5, provedene su i studije s djelovanjem na komplement faktore (npr. komplement faktor D). Uz terapiju koja će biti navedena u nastavku, može se još napomenuti da se istražuju i kortikosteroidi zbog svog antiangiogenog i protuupalnog efekta (5).

#### **EKULIZUMAB**

Ekulizumab (Soliris® ; Alexon Pharmaceuticals, Cheshire, CT, USA) je rekombinantno humanizirano monoklonsko IgG protutijelo uključeno u inhibiciju C5 komponente komplementa. Odobreno je od strane Američke uprave za hranu i lijekove (FDA – engl. The United States Food and Drug Administration) za liječenje atipičnog hemolitičkog uremičkog sindroma i paroksizmalne

noćne hemoglobinurije, bolesti koje su rezultat disregulacije kaskade komplementa. Provedena je studija COMPLETE (n=30; NCT00935883), to jest prospektivno, dvostruko maskirano, randomizirano kliničko istraživanje faze II koje je procjenjivalo sigurnost i učinkovitost intravenskog ekulizumaba u smanjenju stope rasta površine GA i volumena druza u SMD-u. Nisu identificirane nuspojave povezane s lijekom i tijekom praćenja od 52 tjedna, kod niti jednog sudionika nije zabilježena progresija u vlažnu formu SMD-a. Međutim, studija nije pokazala redukciju progresije GA, niti značajne promjene u volumenu druza (24, 25).

### **AVACINCAPTAD PEGOL**

Avacincaptad pegol ili ARC1905 (Izervay™; Astellas Pharma/Iveric Bio, prethodno Zimura® ; Ophthotech Corp., Princeton, NJ, USA) je pegilirani RNA aptamer koji se veže i inhibira komponentu komplementa C5. Istraživanje faze I pokazalo je toleranciju na dozu od 2 mg primijenjenu putem intravitrealne injekcije (NCT00950638). Studija GATHER1 (NCT02686658) bila je faza II/III istraživanja koja je procjenjivala sigurnost i djelotvornost avacincaptad pegola primijenjenog intravitrealno na bolesnicima s GA. Istraživanje se sastojalo od dva dijela. U prvom dijelu je randomizirano 77 pacijenata koji su jednom mjesečno primali doze od 1 mg, 2 mg i lažne injekcije u omjeru 1:1:1. U drugom dijelu je bilo 209 pacijenata na dozama od 2 mg, 4 mg i lažnim injekcijama u omjeru 1:2:2. Rezultati nakon 12 mjeseci otkrili su statistički značajno smanjenje od 27,4% srednje stope rasta GA kod skupine koja je primala terapiju u dozi od 2 mg, te 27,8% za skupinu koja je primala 4 mg, u usporedbi s odgovarajućim skupinama na lažnoj terapiji. Rezultati nakon 18 mjeseci praćenja bili su u skladu sa dvanaestomjesečnim podacima, sa smanjenjem prosječne stope progresije GA od 28,1% kod skupine na dozi od 2 mg i 29,9% kod skupine na dozi

od 4 mg. Avacincaptad pegol općenito je bio dobro toleriran, uz nekolicinu nepovoljnih događaja povezanih sa samim postupkom ubrizgavanja lijeka (npr. endoftalmitis). Nepovoljan učinak je bila povećana pojavnost koroidne neovaskularizacije. Prisutnost koroidne neovaskularizacije nakon 18 mjeseci praćenja je zabilježena kod 15,7% pacijenata na dozi od 4 mg, te 11,9% pacijenata na dozi od 2 mg u usporedbi s 2,7% pacijenata na lažnoj terapiji (24, 25). Provedeno je i drugo potvrdno kliničko istraživanje faze III, studija GATHER2 (n = 448; NCT04435366), kako bi se potvrdila učinkovitost lijeka u usporavanju stope rasta GA. Bolesnici su randomizirani da jednom mjesečno primaju dozu lijeka od 2 mg ili lažnu terapiju u periodu od 12 mjeseci. Za drugu godinu studije, pacijenti koji su liječeni avacincaptad pegolom tijekom prve godine studije ponovno su randomizirani da primaju terapiju jednom mjesečno (n = 96) ili svaki drugi mjesec (EOM, n = 93), dok su pacijenti koji su primali lažnu terapiju tijekom prve godine studije nastavili primati lažnu terapiju (n = 203). Primarni cilj nakon 24 mjeseca bio je pokazati je li lijek, nakon ponovne randomizacije nakon 12 mjeseci, usporio stopu rasta GA kod pacijenata koji su primali terapiju jednom mjesečno u usporedbi sa skupinom na lažnoj terapiji (26). Konačni rezultati studije su pokazali da je dvogodišnja primjena terapije jednom mjesečno dovela do smanjenja srednje stope rasta GA od 14% u odnosu na skupinu na lažnoj terapiji. Također, EOM doziranje ovog lijeka, nakon godinu dana mjesečnog doziranja, rezultiralo je smanjenjem od 19% srednje stope rasta GA nakon 2 godine u odnosu na skupinu na lažnoj terapiji. Učinak liječenja avacincaptad pegolom se više nego udvostručio tijekom 2 godine u usporedbi s jednom godinom. Najčešće prijavljene nuspojave su bile krvarenje konjunktive, povišenje intraokularnog tlaka i zamagljenje vida. Primijećena je i blaga povećana incidencija koroidalne neovaskularizacije kod pacijenata koji su

primali terapiju u odnosu na one na lažnoj terapiji (27). Ovaj lijek je odobren pod tvorničkim nazivom Izervay 2023. godine od FDA-e i Europske agencije za lijekove (EMA) (28).

### **TEDISOLUMAB**

Još jedan od inhibitora komponente komplementa C5 je i tedisolumab (LFG316, Novartis Pharmaceuticals), humanizirano monoklonsko IgG protutijelo usmjereno na C5. Ispitan je u multicentričnom, randomiziranom kliničkom istraživanju faze II (n = 158 ; NCT01527500). Istraživanje je provedeno u dva dijela. Dio A istraživao je sigurnost i učinkovitost višestrukih intravitrealnih injekcija LFG316 u dozi od 5 mg u svakih 28 dana tijekom 505 dana u odnosu na skupinu na lažnoj terapiji. Dio B istraživao je sigurnost i farmakokinetička svojstva pojedinačne intravitrealne injekcije od 10 mg. Rezultati su otkrili dobar sigurnosni profil lijeka, no nisu uočene statistički značajne razlike u veličini GA lezija, niti razlike u BCVA, između liječene skupine i skupine na lažnoj terapiji (24, 25, 29, 30).

### **LAMPALIZUMAB**

Lampalizumab (FCFD4514S; Genentech/Roche, San Francisco, CA, USA) je humanizirano monoklonsko antitijelo koje cilja komplement faktor D. Komplement faktor D u alternativnom ima ključnu ulogu u alternativnom putu aktivacije komplementa, omogućujući stvaranje C3b ili C5 konvertaze. Administrir se u obliku intravitrealnih injekcija. Faza II kliničkog istraživanja, MAHALO-studija (NCT02288559) je bila prva studija koja je pokazala usporavanje rasta GA ovom terapijom, nakon 18 mjeseci primjene ove terapije došlo je do smanjenja progresije GA lezija za 20% u usporedbi s placebo. Pozitivni rezultati MAHALO-studije potaknuli su klinička istraživanja faze III. Istraživanja CHROMA (n=906; NCT02247479) i SPECTRI (n=975;

NCT02247531) bila su dva identično dizajnirana, randomizirana kontrolirana istraživanja u kojima se primjenjivao lampalizumab intravitrealno u dozi od 10 mg svakih četiri ili šest tjedana tijekom 48 tjedana. Ove studije se ubrajaju u najveća dosadašnja istraživanja potencijalne terapije za geografsku atrofiju uzrokovanu SMD-om. Pokazalo se da ovaj lijek ima dobar sigurnosni profil, ali nije smanjio progresiju GA lezija u usporedbi s lažnim injekcijama u niti jednom istraživanju. S obzirom na nedostatak učinkovitosti utvrđenog u 48. tjednu, oba istraživanja, koja su izvorno bila predviđena za trajanje do 96 tjedana, su prekinuta (24, 25, 29).

## **PEGCETACOPLAN**

Pegcetacoplan (APL-2, Apellis) inhibira komponentu komplementa C3. FILLY studija je provela multicentrično, placebo kontrolirano, randomizirano istraživanje faze II (n=246; NCT02503332) koje je proučavalo sigurnost i učinkovitost intravitrealnog APL-2 u bolesnika s GA. Pacijenti koji su primali pegcetacoplan mjesečno ili svaki drugi mjesec tijekom (EOM) razdoblja od ukupno 18 mjeseci, pokazali su smanjenje stope rasta GA od 29%, odnosno 20%, u usporedbi sa skupinom koja je primala lažnu terapiju. Međutim, nije bilo značajne razlike u ishodima BCVA (engl. best corrected visual acuity), te su uočene neke nuspojave. Nuspojave su uključivale endoftalmitis kod tri bolesnika i povećanje eksudacije od 20,9% u mjesečnoj i 8,9% u EOM skupini. Studije faze III, DERBY i OAKS (NCT03525600 i NCT03525613) su u tijeku. Izvješća sponzora otkrivaju smanjenje rasta GA lezija od početne vrijednosti od 19% u mjesečnoj i 16% u EOM skupini u DERBY studiji, odnosno 22% u mjesečno i 18% u EOM skupini u studiji OAKS, u usporedbi s lažnim skupinama tijekom 24 mjeseca. Još jedno planirano istraživanje faze III je GALE (NCT04770545), multicentrična, nerandomizirana proširena studija koja će dodatno procijeniti

sigurnost i učinkovitost pegcetacoplana koristeći pacijente iz početne faze I istraživanja (NCT03777332) i pacijente iz studija DERBY i OAKS koji su završili 24 mjeseca liječenja. Predviđen broj pacijenata je 1200, a konačni rezultati studije bi trebali biti objavljeni u 2025. godini (24, 25, 29, 30). Ovaj lijek se smatra prvom odobrenom terapijom za GA uzrokovanu SMD-om. Pegcetacoplan je odobren od strane FDA-e 2023. godine pod tvorničkim nazivom Syfovre, te je u procesu evaluacije od strane Europske agencije za lijekove (31).

#### **POT-4**

Drugi inhibitor komponente komplementa C3 je POT-4 (Potentia Pharmaceuticals, Louisville, KY, USA; Alcon, Hünenberg, Switzerland). Primjenjuje se u obliku intravitrealne injekcije. To je bio jedan od prvih lijekova s ovim mehanizmom djelovanja namijenjenih za liječenje SMD-a testiran na ljudima. Kliničko istraživanje faze I (NCT00473928) bilo je otvoreno, prospektivno, nekontrolirano, nerandomizirano, multicentrično istraživanje s jednom rastućom dozom provedeno na pacijentima s vlažnim oblikom SMD-a. Pacijenti su primali po jednu intravitrealnu injekciju POT-4 od 50 µl, u rasponu od 1 do 1050 µg/dozi. Svi bolesnici su praćeni do 52 tjedna. Studija je dokazala sigurnost ovog lijeka, te nisu prijavljene nikakve ozbiljnije nuspojave. Počelo se provoditi i multicentrično, randomizirano istraživanje faze II (NCT01603043) na pacijentima s GA uzrokovanom SMD-om. U istraživanju je bilo 10 sudionika, njih 7 je jednom mjesečno primalo lijek (0,400 mg lijeka na 50 µL primijenjeno kao intravitrealna injekcija), a ostalih troje je dobivalo lažnu injekciju. Studija je prekinuta nakon 6 mjeseci jer su 4 od 7 sudionika (57,14%) na POT-4 terapiji razvili naslage lijeka u oku (5, 30).



## **NGM621**

NGM621 (NGM Biopharmaceuticals, San Francisco, CA, SAD) je humanizirano monoklonsko IgG protutijelo usmjereno na inhibiciju komponente komplementa C3. Istraživanje faze I (NCT04014777) uključivalo je 15 bolesnika s GA uzrokovanim SMD-om. Pokazalo se da su pojedinačne i višestruke intravitrealne injekcije NGM621-om sigurne i da se dobro podnose. Provodi se multicentrično, randomizirano istraživanje faze II pod nazivom CATALINA (n=320; NCT04465955) koje istražuje sigurnost i učinkovitost intravitrealnih injekcija NGM621 u dozi od 15 mg primijenjenih svakih 4 ili 8 tjekom 52 tjedna. Primarni ishod je stopa promjene područja GA (30).

## **SIROLIMUS**

Sirolimus (Rapamycin® ; MacuSight/Santen, Union City, CA, USA) je makrolidni imunosupresivni lijek s protuupalnom, antiangiogenom i antifibroznom aktivnošću. (5) Inače se koristi za prevenciju odbacivanja transplantiranih organa. Studija faze I/II (SIRGA; NCT00766649) istraživala je sigurnost i učinkovitost primjene sirolimusa subkonjunktivalno u dozi 440 µg na 11 bolesnika s GA. Lijek je davan u nasumično odabrano oko svaka 3 mjeseca tijekom ukupno 24 mjeseca. Lijek se dobro podnosio, ali nisu utvrđeni nikakvi pozitivni anatomske ili funkcionalni učinci, niti se smanjila stopa rasta GA kod tretiranih očiju u usporedbi s netretiranim. Od nepovoljnih učinaka primijećeno je smanjenje srednje najbolje ispravljene vidne oštine (BCVA) kod tretiranih očiju u odnosu na netretirane (24, 25).

## **RISUTEGANIB**

Risuteganib (ALG-1001; Luminata®; Allegro Ophthalmics, LLC) je inhibitor integrina. Veže se na određene vrste heterodimera integrina za koje se smatra da su uključeni u razvoj AMD-a i inhibira njihovo djelovanje. U brojnim istraživanjima je dokazana povezanost integrina u s patološkim procesima, poput upale, povećane vaskularne propustljivosti, neovaskularizacije i fibroze (32). U fazi IIa, u placebo kontroliranoj studiji, istraživala se sigurnost i učinkovitost primjene intravitrealno 1 mg risuteganiba u bolesnika sa suhim SMD-om (NCT03626636; n=42). Primarnu krajnju točku, definiranu kao udio ispitanika s povećanjem od osam ili više ETDRS slova u odnosu na početnu vrijednost, postiglo je 48% pacijenata iz skupine koja je primala risuteganib u 28. tjednu i 7% lažne skupine u 12. tjednu. Tijekom razdoblja od 32 tjedna nisu prijavljene ozbiljnije nuspojave (24, 25). U procesu je provedba faze IIb/III kliničkog istraživanja risuteganiba (33).

## **GLATIRAMER ACETAT**

Glatiramer acetat (Copaxone® ; TEVA, Petah Tikva, Israel) je lijek s imunomodulatornim djelovanjem koji postiže učinak preko alternacije diferencijacije T-stanica (5). Trenutno se koristi kao terapija za neurodegenerativne bolesti poput multiple skleroze, no postoji hipoteza da bi mogao imati svrhu i u liječenju SMD-a. Faza I studije (NCT00541333) pokazala je redukciju područja s druzama kod pacijenata sa suhim SMD-om nakon tjednih potkožnih injekcija glatiramer acetatom tijekom 12 tjedana. Rezultati faze II/III studije (NCT00466076) još nisu poznati (5).

## **FLUOCINOLONE ACETONIDE**

Fluocinolone acetonide (Iluvien® ; Alimera Sciences, Alpharetta, GA, USA) je sporo otpuštajući oblik kortikosteroida koji se primjenjuje kao injekcijski intravitrealni implantat. Odobren je za liječenje dijabetičkog makularnog edema, ali smatra se da bi mogao imati učinaka i na suhi SMD, odnosno usporiti progresiju GA-a budući da, kao kortikosteroid, ima poznato antiangiogeno i protuupalno djelovanje. Provedena je studija faze II (NCT00695318) u koju je bilo uključeno 17 pacijenata s obostranim GA-om. Pacijenti su randomizirani da primaju visoku (0,5 µg/dan) ili nisku (0,2 µg/dan) dozu Iluviena intravitrealno u jedno oko, dok je u drugo oko aplicirana lažna terapija. U obje skupine je dokazan su blagi napredak u veličini GA nakon 24 mjeseca u usporedbi s okom u koje nije apliciran lijek (35, 36).

### **4.3. SMANJENJE BETA AMILOIDA**

Poznato je da plakovi beta amiloida čine ključni faktor u patogenezi Alzheimerove bolesti. Zbog tih plakova postepeno dolazi do razvoja kronične upale, disfunkcije sinapsi, oštećenja i degeneracije neurona. Sve više dokaza pokazuje da Alzheimerova bolest i SMD dijele slična patofiziološka obilježja. Obje su bolesti povezane sa starenjem, upalnim procesima, oksidacijskim stresom, nakupljanjem beta amiloida te posljedičnim staničnim oštećenjima. Kod pokusa na miševima u kojem se injicirao beta amiloid u subretinalnu regiju utvrđena je ubrzana degeneracija mrežnice i starenje RPE stanica čime se implicirala povezanost beta amiloida i SMD-a. (34) Beta amiloid je obilno pristan u družama, aktivator je kaskade komplementa te na taj način sudjeluje u patogenezi SMD-a (24).

## **RN6G i GSK933776**

RN6G (Pfizer, New York, NY, USA) i GSK933776 (GlaxoSmithKline, Brentford, UK) su humanizirana monoklonalna antitijela koja djeluju na beta amiloid i daju intravenskom injekcijom, odnosno intravenskom infuzijom (5). Oba lijeka su bila u fazi II placebom kontroliranih istraživanja. Rezultati studije za RN6G (n=10; NCT01577381) nisu bili zadovoljavajući jer je studija prijevremeno prekinuta te nije bilo dovoljno pacijenata i podataka za provođenje analize studije. (24) Studija faze II za GSK933776 (n=191; NCT01577381) pokazala je da se lijek dobro podnosio, ali nije dokazano poboljšanje vidne funkcije, niti smanjenje stope povećanja GA (24, 25).

## **GAL-101**

GAL-101 (Galimedix Therapeutics) sprječava stvaranje i nagomilavanje beta amiloida. GAL-101 kapi za oči su se pokazale sigurnim i dobro podnošljivim kod bolesnika s glaukomom u fazi I studije (NCT01714960). Faza II istraživanja je u razvoju kako bi se utvrdila njegova sigurnost i djelotvornost kod suhog AMD-a i glaukoma (24, 25).

### **4.4. NEUROPROTEKTIVNI LIJEKOVI**

Neuroprotektivni lijekovi imaju važnu ulogu u očuvanju makularne funkcije jer štite RPE i fotoreceptorske stanice, odnosno sprječavaju njihovu apoptozu. S obzirom na genetske čimbenike, upalu i oksidacijski stres koji su uključeni u patogenezu SMD-a, smatra se da bi adekvatna neuroprotekcija mogla pronaći svoje mjesto u terapiji suhog SMD-a (35, 36).

## **CILIJARNI NEUROTROFIČKI FAKTOR (CNTF)**

Cilijarni neurotrofički faktor je IL-6 tip citokina koji je pokazao zaštitno djelovanje prema fotoreceptorima kod animalnih modela. Neurotech Pharmaceuticals (Cumberland, RI, USA) je razvio posebnu intraokularnu inkapsuliranu staničnu tehnologiju (engl. encapsulated cell technology; ECT) u kojoj ljudske genetski modificirane RPE stanice pojačano izlučuju CNTF, a te stanice su zarobljene u polimernom implantatu (NT-501), koji se kirurški usađuje u staklovinu. Taj implantat je ustvari polupropusna kapsula s malim porama koje propuštaju CNTF-u i istovremeno štiti alogene (donorske) RPE stanice od imunološkog odbacivanja od strane pacijenta. ECT uređaj kontinuirano otpušta CNTF tijekom razdoblja duljeg od godinu dana (5, 36). Faza II randomiziranog, dvostruko slijepog istraživanja (n=51; NCT00447954) ispitivala je dvogodišnje rezultate NT-501 implantata kod pacijenata s GA-om i zabilježila obećavajuće rezultate. Pacijenti su primili visoku ili nisku dozu NT-501 implantata ili placebo. Zhang i suradnici pokazali su da stabilizacija vidne oštrine ovisi o primijenjenoj dozi te je kod pacijenata koji su dobili visoku dozu zabilježen gubitak < 15 slova na ETDRS karti kod 96.3 % pacijenata, a kod onih s niskom dozom kod 83.3 % pacijenata, dok je kod onih s placebo tako bilo u 75 % pacijenata u 12-mjesečnom istraživanju (5). Trendu stabilizacije vida nakon 12 mjeseci prethodilo je statistički značajno povećanje centralne debljine makule ovisno o dozi, zabilježeno OCT-om (36).

## **BRIMONIDIN**

Brimonidin (Alphagan®, Allergan) je agonist alfa-2 adrenergičkih receptora koji se koristi za liječenje glaukoma (snižavanje intraokularnog tlaka), ali postoje klinička istraživanja koja sugeriraju da ima i neuroprotektivna svojstva. Ovaj lijek sprječava apoptozu RPE stanica i

fotoreceptora, tako što potiče otpuštanje moždanog neurotrofnog faktora, CNTF-a i osnovnog faktora rasta fibroblasta (35). To su proteini koji imaju ključnu ulogu u rastu, razvoju, preživljavanju i održavanju funkcije neurona. Faza IIa multicentrične, dvostruko slijepe, randomizirane studije (n=113; NCT00658619) istraživala je efikasnost i sigurnost brimonidina u obliku intravitrealnog biorazgradljivog implantata s produljenim otpuštanjem (Brimo DDS ,Allergan, Irvine, CA, USA). Proučavane su promjene GA područja i BCVA kod 119 pacijenata s bilateralnim GA-om koji su liječeni s 200 ili 400 µg brimonidina ili placeboom svaka tri mjeseca tijekom razdoblja od 21 mjeseca. Rezultati nisu prikazali pouzdane podatke i zato je provedeno drugo multicentrično istraživanje faze II (NCT02087085). (5) U toj BEACON studiji sudjelovalo je 310 pacijenata s GA. Pacijenti su randomizirani da primaju ili 400 µg ili lažnu dozu, svaka 3 mjeseca tijekom 21 mjeseca. U analizi nakon 30 mjeseci, dokazano je značajno smanjenje rasta GA, te su zabilježene blage nuspojave povezane s postupkom postavljanja implantata. Planirane su dvije studije faze 3 koje istražuju Brimo DDS u dozi lijeka od 200 µg i 400 µg (IMAGINE i ENVISION) (25).

#### **4.5. POJAČANJE KOROIDALNE PERFUZIJE**

Koroidalna cirkulacija ima važnu ulogu u osiguravanju ishrane i odstranjenju otpadnih tvari mrežnice i RPE-a (5). Kod starijih pacijenata debljina žilnice je smanjena zbog smanjenja promjera i gustoće koriokapilarisa (36). Smanjeni koroidalni protok krvi izaziva hipoksiju koja je potencijalno odgovorna za stvaranje druza i neovaskularizacija u kasnijim stadijima SMD-a (35). Zbog toga je novi terapijski put usmjeren na pojačanje koroidalnog protoka krvi. Istražuju se određeni vazodilatatori koji bi mogli pojačati koroidalni protok i usporiti progresiju suhog SMD-a (5).

## **MC-1101**

MC-1101 (Apresoline®; MacuCLEAR Inc., Richardson, TX, SAD) je lijek koji se primjenjuje u obliku kapi za oči, a aktivni sastojak je hidralazin. (35) Hidralazin je vazodilatator koji se primjenjuje kao peroralni antihipertenziv, za regulaciju krvnog tlaka. Provedene dvije studije faze I (NCT01013376, NCT01922128) u kojima je dokazan dobar sigurnosni profil i dobra podnošljivost lijeka kod topikalne upotrebe, kao i povećanje koroidalnog protoka krvi (35). Lijek također pokazuje protuupalni i antioksidantni učinak. (5, 35) Provedeno je randomizirano, dvostruko maskirano istraživanje faze II/III (n=60; NCT02127463) u kojem su pacijenti s blagom do umjerenom formom suhog SMD-a randomizirani da primaju dvaput dnevno lokalno 1% MC-1101 ili lažnu terapiju tijekom 2 godine kako bi se u konačnici ustvrdila učinkovitost, podnošljivost i sigurnost lijeka (5). Rezultati studije nisu dostupni.

## **MOKSAVERIN**

Moksaverin (Kollateral forte®, Ursapharm) je neselektivni inhibitor fosfodiesteraze koji ima vazodilatacijski učinak. Provedene studije faze II dobile su različite rezultate. Intravenska primjena lijeka pokazala je uspješne rezultate u pojačanju koroidalnog protoka u usporedbi s placebo, dok oralna administracija lijeka nije. Moguće je da su različiti rezultati uzrokovani načinom primjene, ali su svakako potrebna daljnja istraživanja za utvrđivanje učinkovitosti ove terapije (5, 35).

## **SILDENAFIL**

Sildenafil (Viagra® ; Pfizer Inc, New York, NY, USA) je inhibitor fosfodiesteraze tipa 5 koji se zbog svog vazodilatacijskog učinka najčešće primjenjuje u terapiji erektilne disfunkcije. Rezultati istraživanja sildenafilila kao terapije suhog SMD-a su također mješoviti. Neka istraživanja su

pokazala poboljšanje koroidalnog protoka nakon primjene lijeka (35, 37), dok u drugima nije dokazan nikakav učinak lijeka na koroidalni protok (38). U svakom slučaju, potrebno je provesti još studija.

## **ALPROSTADIL**

Alprostadil (Prostavasin® , UCB Pharma, Berkshire, UK) je sintetski analog prostaglandina E1 koji ima vazodilatacijsko djelovanje, a inače se koristi u obliku injekcija za liječenje erektilne disfunkcije. Zbog vazodilatacijskog učinka proučavan je i kao terapijska opcija za suhi SMD. U fazi III kontrolirane randomizirane studije (n=37; NCT00619229) provedene na pacijentima sa suhim AMD-om pokazao je pozitivne rezultate u usporedbi s placebo skupinom. Alprostadil se primjenjivao intravenski u dozi 60 mcg na dan tijekom 15 dana. Pacijenti liječeni alprostadilom pokazali su poboljšanje prosječnog BCVA za 0.94 reda u usporedbi s onima tretiranim placebom nakon tri mjeseca te za 1.51 red nakon 6 mjeseci. Međutim, zbog manjeg broja pacijenata i relativno kratkog roka praćenja, preporučeno je provesti još studija kako bi se istražili dugotrajni efekti i sigurnost (5).

### **4.6. GENSKA TERAPIJA**

Provedene cjelogenomske studije povezanosti (engl. genome-wide association studies, GWAS) identificirale su preko 30 gena povezanih s rizikom za razvoj ili progresiju u uznapredovali stadij SMD-a. Ove vrste studija traže određene varijacije gena koje su povezane s nekim stanjem. Među najznačajnijim varijantama gena povezanih sa SMD-om su one koje zahvaćaju sustav komplementa; komplement faktor H (CFH), komponentu komplementa C3, komplement faktor I (CFI), komplement faktor B (CFB) i komponentu komplementa C2. Također, povezanost sa SMD-



om je dokazana i kod varijacija ARMS2 i HTRA1 gena (39). Prisutnost ovih genetskih varijanti ne znači da će netko sigurno razviti SMD, već da osoba može imati veći rizik za razvoj te bolesti. Provedene cjelogenomske studije povezanosti podupiru teoriju da je patogeneza SMD-a povezana s upalnim procesom i djelovanjem imunološkog sustava. Genska terapija je usmjerena na varijacije gena u sustavu komplementa. S obzirom da niti jedna genska terapija dosada nije pokazala dovoljno dobre rezultate i postala dostupna za prevenciju ili liječenje SMD-a, trenutno nema smisla provoditi genetska testiranja (40).

### **AAVCAGsCD59**

AAVCAGsCD59 ili HMR59 (Hemera Biosciences, Waltham, MA, SAD) je virusni vektor koji inhibira formiranje MAC-a na retinalnim stanicama. Potiče retinalne stanice na pojačanu ekspresiju proteina CD59 koji sprječava vezanje C9 potrebnog za formiranje MAC-a (30). Na mišjim modelima je doveo je do smanjenja koroidalnih neovaskularizacija kod subretinalne i intravitrealne primjene (24). Provedeno je nerandomizirano istraživanje faze I (NCT03144999) na 17 pacijenata s GA uzrokovanim SMD-om. Lijek se primjenjivao u obliku intravitrealne injekcije te su se istražile 3 različite doze. Pokazalo se da je lijek siguran, dobro podnošljiv i bez događaja koji su ograničavali dozu. Kod četvero pacijenata na visokim dozama se razvila blaga upala (uveitis i vitritis) koja se kasnije povukla uz primjenu lokalne terapije steroidima ili promatranjem, a dvoje od ova četiri pacijenta je zahtijevalo topikalnu terapiju za smanjenje intraokularnog tlaka (24). Iako se u ovom istraživanju faze I nije ispitivala učinkovitost lijeka, pokazalo se da je kod većine pacijenata na visokoj dozi lijeka stopa progresije bila sporija. Također, kod niti jednog pacijenta nije zabilježena progresija u neovaskularni SMD (41). Isplanirano je multicentrično,

randomizirano istraživanje faze II (NCT04358471) za ispitivanje učinka terapije, ali je povučeno jer je kompanija Janssen Research and Development otkupila i stekla pravo nad ovim lijekom od Hemera Biosciences (42).

## **GT005**

GT005 (Gyroscope Therapeutics) je još jedan virusni vektor koji potiče ekspresiju komplementa faktora I (CFI, engl. complement factor I). Komplement faktor I inhibira alternativni put aktivacije sustava komplementa i posljedično inhibira komplementom posredovanu staničnu apoptozu, Za razliku od intravitrealne primjene AAVCAGsCD59, GT005 se daje putem subretinalne injekcije pomoću Gyroscope Orbit sustava za dostavu, kao i putem tradicionalne tehnike subretinalnog mjehurića (43). U tijeku je multicentrično, randomizirano istraživanje faze I/II FOCUS (NCT03846193) koje je osmišljeno da se procjeni sigurnost i učinkovitost jedne subretinalne injekcije kod pacijenata s GA uzrokovanim SMD-om. Preliminarni podaci pokazali su dobru podnošljivost i povećanje razine CFI-a u staklastom tijelu, bez težih nuspojava (30). Trenutno se provode 2 multicentrična, randomizirana istraživanja faze II, pod nazivom HORIZON (n=250; NCT04566445) i EXPLORE (n=75; NCT04437368). Osmišljene su za procjenu sigurnosti, doze-odgovora i učinkovitosti nekoliko doza (niskih, srednjih ili visokih) GT005 primijenjenih u obliku subretinalne injekcije kod pacijenata s GA uzrokovanim suhim SMD-om. Istraživanja HORIZON i EXPLORE uključuju pacijente koji su prethodno genotipizirani za rijetke varijante CFI gena, kako bi se omogućilo razjašnjenje interakcije između terapijskih učinaka lijeka i prisutnosti CFI mutacija na progresiju GA (30).

## **GEM103**

GEM103 (Gemini Therapeutics, Cambridge, MA, SAD) je ljudski rekombinantni oblik komplement faktora H (CFH, engl. complement factor H). Komplement faktor H, kao i prethodno spomenuti komplement faktor I inhibira alternativni put aktivacije komplementa. U kliničkom istraživanju faze I (NCT04246866) GEM103 se primjenjivao u obliku intravitrealne injekcije na 12 pacijenata s GA uzrokovanim SMD-om. Pokazalo se da je lijek siguran, da se dobro podnosi i uočeno je povećanje razine CFH ovisno o dozi. Nije bilo ozbiljnijih nuspojava niti je došlo do koroidalnih neovaskularizacija, a oštrina vida bila je stabilna tijekom razdoblja praćenja od 8 tjedana (25, 30). Budući da su varijante CFH gena povezane s povećanim rizikom od suhog SMD-a, provedena je multicentrična, randomizirana studija ReGAtta faze 2a (n=62; NCT04643886) kako bi se istražilo je li intravitrealna terapija s GEM103 sigurna i može li usporiti progresiju suhog SMD-a u bolesnika s varijantama CFH gena. (29) Dosadašnji rezultati su pokazali da se terapija općenito dobro podnosila, da je uspjela dugotrajno smanjiti biomarkere povezane s aktivacijom sustava komplementa i održati povećanu razinu CFH. Budući da je istraživanje ReGAtta postiglo svoju primarnu krajnju točku procjene sigurnosti i podnošljivosti GEM103, istraživanje je prekinuto (44).

## **IONIS-FB-LRX**

IONIS-FB-LRX (Ionis Pharmaceuticals, Carlsbad, CA, SAD) je antisens oligonukleotid koji cilja na gen koji kodira komplement faktor B (CFB, engl. complement factor B), koji je uključen u alternativni put aktivacije komplementa. Antisens oligonukleotid je kratka jednolančana molekula DNA koja stupa u interakciju s glasničkom RNA i time sprječava translaciju CFB gena. Time dolazi

do smanjenja proizvodnje CFB-a, odnosno aktivacije sustava komplementa. Studija faze 1 (ACTRN12616000335493) provedena je na 54 zdravih dobrovoljca na jednoj i višestrukim dozama IONIS-FB-LRX supkutano. Pokazalo se da je supkutano primijenjen lijek siguran i da smanjuje razine CFB-a u plazmi ovisno o dozi. Ovakva sustavna primjena lijek ima prednost nad intravitrealnim terapijama zbog smanjenja komplikacija koje zahvaćaju oči, međutim postoji mogućnost razvoja nuspojava povezanih s imunosupresijom (42). U tijeku je multicentrično, randomizirano istraživanje faze II GOLDEN (NCT03815825) kako bi se procijenio učinak IONIS-FB-LRX na progresiju veličine GA lezija. U studiju je uključeno 330 pacijenata s GA uzrokovanim SMD-om koji su randomizirani da primaju jednu od tri doze supkutanog IONIS-FB-LRX-a.

#### **4.7. POJAČIVAČI MITOHONDRIJA**

Istraživanja su uočila da su kod SMD-a mitohondriji u RPE stanicama oštećeni i disfunkcionalni (45). Disfunkcija mitohondrija povezana je s oksidacijskim stresom, djelovanjem štetnih okolišnih čimbenika poput pušenja, morfološkim promjenama mitohondrija i mutacijama mitohondrijske DNA koje mogu biti nasljedne ili povezane sa starenjem (45, 46). Zbog tih saznanja, nastoji se pronaći terapija koja će očuvati strukturu i funkcionalnost mitohondrija u RPE stanicama.

#### **ELAMIPRETID**

Elamipretid (također poznat kao MTP-131 ili Bendavia, Stealth BioTherapeutics) je peptid koji prodire u stanice, odnosno mitohondrije i poboljšava njihovu funkciju. Provedena je ReCLAIM (NCT02848313) studija I. faze koja je istraživala sigurnost, podnošljivost i učinkovitost dnevne supkutane primjene 40 mg elamipretida tijekom 24 tjedna kod pacijenta sa suhim SMD-om. Pokazalo se da je takva terapija sigurna, da se dobro podnosi te je uočeno poboljšanje vidne oštine

pri slabom osvjetljenju kao i poboljšanje u BCVA. Randomizirana, dvostruko maskirana, placebo kontrolirana ReCLAIM-2 studija faze II (n=176; NCT03891875) je provedena u svrhu istraživanja sigurnosti i učinkovitosti supkutane primjene 40 mg elamipretida tijekom 48 tjedna kod pacijenta sa suhim SMD-om (25, 42). Rezultati su pokazali da nije bilo statistički značajnih promjena u veličini GA lezija, kao ni poboljšanja vidne oštine pri slabom osvjetljenju. Međutim, uočen je pozitivan učinak na fotoreceptore, odnosno njihovu elipsoidnu zonu, čime se ukazao novi smjer u istraživanju učinkovitosti ovoga lijeka (47).

#### **4.8. ANTIOKSIDANSI**

Kao što je već prethodno navedeno, oksidacijski stres igra značajnu ulogu u patogenezi suhog SMD-a i zato je velika pozornost posvećena istraživanju učinaka antioksidansa u prevenciji i liječenju ove bolesti. Najveće dosadašnje studije na ovu temu su AREDS i AREDS2 studije koje su detaljnije opisane u ovom radu u poglavlju o prevenciji. Njima je potvrđeno da dodaci prehrani, odnosno uzimanje formulacija koje sadrže vitamin C, vitamin E, bakar, cink i karotenoide (lutein i zeaksantin), smanjuju progresiju SMD-a.

#### **OT-551**

Uz spomenute dodatke prehrani koji se uzimaju u obliku tableta ili kapsula, istražuje se i antioksidativna terapija u obliku kapi za oči. Jedna od njih je OT-551 (Othera Pharmaceuticals, Exton, PA, SAD), molekula sa protuupalnim i antioksidativnim djelovanjem. U pretkliničkim istraživanjima na štakorima utvrđeno je da štiti od degeneracije RPE (24, 25). Provedeno je istraživanje faze II (n=11; NCT00306488) na pacijentima s bilateralnim GA. Pacijenti su triput dnevno u nasumično odabrano oko primjenjivali kapi 0,45% OT-551 tijekom 2 godine. Iako se

lijek pokazao sigurnim, nisu pronađene statistički značajne razlike u strukturnim ili funkcionalnim ishodima između tretiranih i netretiranih očiju (24, 25).

#### **4.9. TERAPIJA MATIČNIM STANICAMA**

Otkriće matičnih stanica i njihova učinkovitost u regeneraciji tkiva dovela je do razvoja novih terapijskih strategija u svrhu obnove oštećenih tkiva u brojnim bolestima, među njima i starosne makularne degeneracije. U SMD-u je prisutna degeneracija RPE stanica, fotoreceptora i koriokapilarisa pa se njihova zamjena s transplantiranim matičnim stanicama čini kao zanimljiv terapijski pristup. Zbog svog neograničenog proliferativnog potencijala, matične stanice predstavljaju idealan izvor tkiva iz kojeg se može izvesti veliki broj terapijskih stanica za potrebe transplantacije (36). Terapija matičnim stanicama može se podijeliti na terapiju koja je usmjerena na regeneraciju RPE stanica, regeneraciju koriokapilarisa te terapiju koja je osmišljena da osigura neurotrofičke faktore koji održavaju stanice mrežnice. Trenutno se u svrhu liječenja SMD-a ispituju različite vrste matičnih stanice koje se dijele ovisno o izvoru na: embrionalne matične stanice (hESC, engl. human embryonic stem cell), matične stanice iz središnjeg živčanog sustava (HuCNS, engl. human central nervous system stem cells), matične stanice iz koštane srži i inducirane pluripotentne matične stanice (iPSC, engl. induced pluripotent stem cell) (35, 42). Mogući putevi primjene matičnih stanica su subretinalna, subtenonska, retrobulbarna i intravenska transplantacija (42). Iako se terapija matičnim stanicama pokazala uspješnom u istraživanjima na životinjskim modelima te u teorijskom smislu pokazuje mnogo potencijala, za sada niti jedna od terapija nije dospjela do istraživanja faze III. Terapija matičnim stanicama budi veliku nadu za liječenje SMD-a, međutim, postoje znatni izazovi koji se još moraju savladati (5). Tehnička zahtjevnost,

dugotrajan i multidisciplinarni pristup, pitanja sigurnosti, etička pitanja i visoka cijena samo su neki od nedostataka koje će trebati razriješiti na putu razvoja ove terapije.

#### **4.10. LASERSKA TERAPIJA**

Ključni mehanizam djelovanja laserske terapije jest uklanjanje druze koje se nakupljaju u RPE stanicama i Bruchovoj membrani. Budući da se termalni kontinuirani valni laser (engl. CW laser, continuous wave laser) pokazao neadekvatnim zbog uzrokovanja prevelikog toplinskog oštećenja (osim što uništava RPE stanice, uzrokuje i oštećenja okolnih stanica; fotoreceptora, neuronskih stanica, koriokapilarisa), osmišljeni su laseri koji isporučuju iznimno kratke laserske impulse. Isporukom laserske energije u kratkim impulsima u trajanju od nekoliko mikro ili nanosekundi ograničilo se raspršivanje toplinske energije i omogućilo selektivno djelovanje na sloj RPE stanica, bez oštećenja okolnih struktura (48). Kako bi se spriječilo širenje topline i oštećenje okolnih stanica, zagrijavanje RPE stanica mora biti ispod određenog praga - maksimalno povećanje temperature RPE stanica do 36% i trajanje impulsa do 30 milisekundi. Zato se ti laseri nazivaju ispodprazni laseri (engl. subthreshold lasers) (49). Određene studije pokazale su mogućnost revitalizacije tkiva mrežnice ispodpraznim laserom, čak i kod dosad neizlječivih bolesti mrežnice, kao što je to retinopatija pigmentosa. Nekoliko je istraživanja pokazalo mogućnosti ispodpraznog lasera u indukciji regresije određenih fenotipova SMD-a kao što su retikularne pseudodruze, početni GA i GA udružen s druzama. Terapija ispodpraznim laserom se provodi u Klinici za oftalmologiju u Rijeci u svrhu liječenja suhog SMD-a te su prvi kratkoročni rezultati skromni, ali ohrabrujući, i zahtijevaju daljnje tretmane i praćenje (5).

## **2RT LASER**

2RT laser (Ellex Pty Ltd, Adelaide, Australia) je ispodpražni nanosekundni laser koji generira laserske impulse valne duljine od 532 nm. Provedena je 36-mjesečna, multicentrična, randomizirana, lažno kontrolirana studija, dizajnirana za procjenu učinka 2RT lasera kod pacijenata s bilateralnim velikim družama ( $\geq 125 \mu\text{m}$ ), odnosno pacijente u ranom stadiju SMD-a visokog rizika. Studija je nazvana LEAD (engl. Laser Intervention in the Early Stages of Age-Related Macular Degeneration) i uključivala je 292 sudionika (NCT01790802). Nije bilo značajne razlike u progresiji u kasni SMD u liječenoj skupini u usporedbi sa skupinom na lažnoj terapiji (49). Međutim, određen udio pacijenata je pokazao visokorizični RPD fenotip (odnosno prisutnost retikularnih pseudodruza). S obzirom na to da takvi pacijenti mogu imati disfunkcionalnije RPE stanice i posljedično lošiji odgovor na lasersku terapiju, provedena je post-hoc analiza. Post-hoc analiza je pokazala da je progresija bolesti značajno sporija u pojedinaca bez koegzistencije retikularnih pseudodruza. Time se utvrdilo da je učinak liječenja laserskom terapijom modificiran na temelju postojanja RPD-a. Ovo je bila prva studija koja je sugerirala potencijalno različite rezultate intervencije ovisno o fenotipu SMD-a, tj. vrsti druza (48). Ovi rezultati su postavili hipotezu da bi ovakav oblik laserskog liječenja mogao biti učinkovit u usporavanju progresije bolesti kod pacijenata u srednjem stupnju SMD-a (prisutne velike bilateralne druze) i bez RPD-a.

### **4.11. FOTOBIMODULACIJA**

Fotobiomodulacija (PBM, engl. photobiomodulation) je fotostimulacijska terapija u kojoj se koristi niskoenergetsko svjetlo, obično u crvenom do gotovo infracrvenom spektru od 600 nm do 1000 nm čime se izazivaju fotokemijske reakcije na staničnoj razini. U uvjetima bolesti, normalni



metabolički procesi mogu biti prekinuti ili oštećeni pa dodatna energetska potpora putem fotostimulacije može ostvariti pozitivne učinke. Mehanizmi djelovanja fotobiomodulacije su: povećanje mitohondrijske funkcije, smanjenje oksidacijskog oštećenja i posljedično smanjenje aktivacije komplementa, što smanjuje smrt stanica mrežnice (42). PBM je minimalno invazivna metoda kojom se stimulira proizvodnja energije u mitohondrijima kako bi se potaknulo obnavljanje staničnih procesa i postigla vidljiva klinička korist. Mitohondriji su stanične organele ključne za proizvodnju energije, održavanje stanične funkcije i kontrolu preživljavanja stanice. Budući da je mrežnica je jedan od energetski najzahtjevnijih organa u tijelu, s energetske potrebama koje premašuju one mozga, stanice mrežnice imaju veliku količinu mitohondrija. Upravo iz tih razloga, mitohondrijska disfunkcija može imati razorne učinke na zdravlje i funkcionalnost mrežnice (50). Posljednje kliničko istraživanje LIGHTSITE III procijenilo je dugoročnu sigurnost i učinkovitost viševalnih (590, 660, and 850 nm) PBM tretmana kod pacijenata s ranim i srednjim suhim SMD-om. U ovoj dvostruko maskiranoj, prospektivnoj studiji, pacijenti su nasumično raspoređeni da prođu tretman PBM-om ili lažno liječenje u nizu od devet sesija tijekom 3 do 5 tjedana svaka četiri mjeseca tijekom 24 mjeseca. Istraživanje LIGHTSITE III uključilo je 100 bolesnika. Dokazano je poboljšanje BCVA nakon 13 mjeseci (nakon četiri serije PBM tretmana) sa statistički značajnom razlikom između PBM skupine i lažno liječene skupine. Postignut je dobitak od 5,4 slova u PBM skupini, što se dodatno povećalo na 5,9 slova u 24. mjesecu (42, 50).

## 5. RASPRAVA

Suha starosna makularna degeneracija je progresivna bolest koja u kasnijim stadijima značajno narušava kvalitetu života pacijenata. Za sada se prevencija ove bolesti temelji na promjenama načina života, odnosno prestanku pušenja, smanjenju konzumacije alkohola i zdravoj prehrani. Velikim studijama je utvrđeno da antioksidansi (vitamin C, vitamin E, cink, bakar, karotenoidi) usporavaju progresiju bolesti. Mnogo je dovršenih i tekućih studija s ciljem pronalaženja učinkovite terapije koja bi zaustavila ili usporila progresiju bolesti, očuvala vidnu funkciju i samim time održala dobru kvalitetu života pacijenata.

Simptomi vlažnog SMD-a obično nastupaju iznenadno, rezultirajući naglim izraženim poremećajima centralnog vida. Međutim, činjenica da se vid može održati ili poboljšati nakon intravitrealnih anti-VEGF injekcija, pacijentima ulijeva nadu i pruža optimističniji pogled na bolest i liječenje. Suhi SMD se razvija postupno te se najčešće dijagnosticira prije negoli se razviju simptomi. Budući da je tijek bolesti progresivan i može u konačnici dovesti do ireverzibilnog smanjenja vidne oštine, psihičko opterećenje pacijenata nakon dobivene dijagnoze je značajno. Kako za sada još uvijek nema odobrene terapije za liječenje suhog SMD-a, iskustvo tih pacijenata razlikuje se od iskustva pacijenata s vlažnim SMD-om. Mnogi pacijenti osjećaju tjeskobu i strah od pogoršanja stanja i gubitka vida, kao i utjecaja na kvalitetu života i društvenu izolaciju. Potrebno je uspostaviti kvalitetnu komunikaciju između liječnika oftalmologa i pacijenta kako bi se umanjila tjeskoba i strah. S obzirom na potencijalni gubitak centralnog vida i posljedično otežano obavljanje svakodnevnih životnih aktivnosti (čitanje, pisanje, vožnja automobila), ponekad je potrebno objasniti tijek bolesti bližoj obitelji i prijateljima kako bi se mogli pripremiti i olakšati život

pacijenta. Psihološka podrška od strane psihologa ili grupe za podršku može pomoći u nošenju s tom bolešću (51).

Općenito, razvoj idealne terapije za multifaktorske bolesti predstavlja veliki izazov za kliničare i znanstvenike. U slučaju SMD-a, izazov je još i veći zbog nemogućnosti provođenja invazivnih analiza mrežnice poput biopsije i samim time razjašnjavanja mehanizama nastanka i progresije bolesti. Još jedan izazov u izradi adekvatne terapije za suhi SMD jest oblik lijeka. Naime, popriličan broj lijekova koji se istražuju se primjenjuje u obliku intravitrealnih injekcija. Njihova prednost jest što omogućuju administraciju visokih koncentracija lijeka direktno na ciljno mjesto djelovanja i samim time brži učinak terapije te imaju vrlo mali rizik od razvoja sustavnih nuspojava koje se primjerice mogu javiti kod peroralne ili intravenske primjene lijekova. Nedostaci su: značajan rizik od infekcije (npr. endoftalmitis), razvoj očnih komplikacija (npr. intraokularna krvarenja, povišenje očnog tlaka, ablacija mrežnice), nemogućnost samostalne aplikacije lijeka (intravitrealne injekcije daje isključivo specijalist oftalmologije) te strah i osjećaj nelagode kod pacijenata. Optimalni oblik terapije bi bila lokalna primjena putem kapi ili masti za oči, jer ih pacijenti mogu samostalno aplicirati kod kuće i rizik od razvoja nuspojava je nizak. Međutim, topikalnom primjenom je vrlo teško isporučiti lijek u stražnji segment oka i regulirati dozu. Štoviše, difuzija lijeka iz prednjeg u stražnji segment oka mora biti brza i učinkovita, budući da se očna tekućina prednjeg segmenta neprestano ispire i potpuno obnavlja svakih 30 minuta. U takvim uvjetima, veliki dio lijeka se odstrani putem očne vodice prije ulaska u stražnji segment oka što otežava doziranje lijeka i djelovanje na ciljane stanice (35).

Iako patogeneza bolesti nije u potpunosti objašnjena, utvrđeni su određeni genetski i okolišni čimbenici rizika. Djelovanjem na okolišne čimbenike moguće je usporiti progresiju bolesti. Istraživanja su pokazala da su u patogenezu SMD-a uključeni procesi: oksidacijski stres, kronična upala, odnosno aktivacija sustava komplementa, nakupljanje toksičnih nusprodukata vidnog ciklusa (lipofuscin), vaskularna insuficijencija koriokapilarisa i genetski čimbenici. Razvoj terapije za suhi SMD usmjeren je na te procese. Inhibitori sustava komplementa za sada su postigli najviši uspjeh u kliničkim istraživanjima. Pri tome su se najviše istaknuli avacincaptad pegol i pegctacoplan koji se primjenjuju u obliku intravitrealnih injekcija i dokazano smanjuju progresiju bolesti. Avacincaptad pegol, inhibitor komponente komplementa C5, odobren je pod tvorničkim nazivom Izervay 2023. godine od FDA-e i Europske agencije za lijekove, a pegctacoplan, inhibitor komponente komplementa C3, odobren je od FDA-e 2023. godine pod tvorničkim nazivom Syfovre, te je u procesu evaluacije od strane Europske agencije za lijekove. Uz lijekove čiji je mehanizam djelovanja usmjeren na prethodno navedene procese, u procesu kliničkih istraživanja su i terapija matičnim stanicama kojom je potencijalno moguće regenerirati oštećene stanice mrežnice, laserska terapija (ispodpražni nanosekundni laser) i fotobiomodulacija.

Trenutno, dok su terapijske mogućnosti vrlo ograničene, važno je pacijentima objasniti važnost preventivnih metoda, to jest važnost djelovanja na modificirajuće čimbenike rizika kao što su pušenje, alkohol i prehrana. Također, potrebno je preporučiti pacijentima da provode samotestiranje kod kuće, uz pomoć Amslerove mrežice, kako bi se dovoljno rano započelo s anti-VEGF terapijom i time održala vidna funkcija.

## 6. ZAKLJUČAK

Suha starosna makularna degeneracija predstavlja značajno zdravstveno i društveno opterećenje jer u kasnijim stadijima uzrokuje ireverzibilno smanjenje centralne vidne oštine. To je bolest složene i još uvijek nepotpuno razjašnjene patogeneze u koju su uključeni brojni genetski i okolišni čimbenici. Preventivne mjere uključuju djelovanje na modificirajuće čimbenike rizika, odnosno promjene načina života i određenih navika te su ključne za smanjenje rizika od razvoja bolesti. Također, studijama je utvrđena značajna učinkovitost u smanjenju progresije kod uzimanja antioksidativnih suplemenata. Što se tiče terapije, dovršene i tekuće studije usmjerene su većinski na zaustavljanje ili smanjenje progresije bolesti kako bi se spriječio razvoj kasnijih stadija, to jest kako bi se pacijentima održala što bolja vidna funkcija i kvaliteta života. Dosad su se u kliničkim istraživanjima najviše iskazali lijekovi koji inhibiraju sustav komplementa (avacincaptad pegol i pegcetacoplan). Međutim, daljnja istraživanja su neophodna kako bi se unaprijedilo razumijevanje patofiziologije bolesti i razvile što učinkovitije metode prevencije i liječenja suhe starosne makularne degeneracije.

## 7. SAŽETAK

Starosna makularna degeneracija je jedan od vodećih uzroka ireverzibilnog smanjenja centralne vidne oštine kod starije populacije. Ovisno o prisutnosti koroidalnih neovaskularizacija, dijeli se na suhu i vlažnu starosnu makularnu degeneraciju. Nekoliko je procesa uključeno u patogenezu ove bolesti, od čega su najznačajniji oksidacijski stres, nakupljanje toksičnih nusprodukata vidnog ciklusa, kronična upala (djelovanje sustava komplementa), insuficijencija koriokapilarisa i genetski čimbenici. Ti procesi predstavljaju potencijalne mete za djelovanje lijekova. Pojava terapije protiv vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (anti-VEGF) revolucionirala je liječenje vlažne starosne makularne degeneracije. Međutim, dosad nijedna terapija nije potvrđena i odobrena za liječenje suhe starosne makularne degeneracije. S obzirom na nedostatak terapijskih opcija, provedba preventivnih strategija je nužno potrebna. Djelovanjem na okolišne čimbenike kao što su pušenje i prehrana moguće je usporiti progresiju bolesti. Terapijske opcije koje su podvrgnute kliničkim istraživanjima su modulatori vidnog ciklusa, protuupalni lijekovi i inhibitori sustava komplementa, smanjenje toksičnih nusprodukata, antioksidansi, neuroprotektivni lijekovi, pojačanje koroidalne perfuzije, pojačivači mitohondrija, genska terapija, terapija matičnim stanicama, laserska terapija i fotobiomodulacija. Dosad su se u kliničkim istraživanjima najviše iskazali lijekovi koji inhibiraju sustav komplementa (avacincaptad pegol i pegcetacoplan). Svrha ovog rada je prikazati podatke novijih dovršenih i tekućih kliničkih istraživanja vezanih uz prevenciju i terapiju suhe starosne makularne degeneracije.

Ključne riječi: starosna makularna degeneracija; suha starosna makularna degeneracija; prevencija; liječenje; klinička istraživanja

## 8. SUMMARY

Age-related macular degeneration is one of the leading causes of irreversible reduction of central visual acuity in the elderly population. Depending on the presence of choroidal neovascularization, it is divided into dry and wet age-related macular degeneration. Several processes are involved in the pathogenesis of this disease, the most important of which are oxidative stress, accumulation of toxic byproducts of the visual cycle, chronic inflammation (action of the complement system), choriocapillaris insufficiency and genetic factors. These processes are potential targets for drug action. The advent of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) therapy has revolutionized the treatment of wet age-related macular degeneration. However, so far no therapy has been validated and approved for the treatment of dry age-related macular degeneration. Given the lack of therapeutic options, the implementation of preventive strategies is necessary. By acting on environmental factors such as smoking and diet, it is possible to slow down the progression of the disease. Therapeutic options undergoing clinical trials are visual cycle modulators, anti-inflammatory drugs and complement pathway inhibitors, reduction of toxic byproducts, antioxidants, neuroprotective agents, enhancement of choroidal perfusion, mitochondrial enhancers, gene therapy, stem cell therapy, laser therapy and photobiomodulation. So far, drugs that inhibit the complement pathway (avacincaptad pegol and pegcetacoplan), have proven to be the most effective in clinical trials. The purpose of this review is to present the data of recently completed and ongoing clinical trials related to the prevention and treatment of dry age-related macular degeneration.

Key words: age-related macular degeneration; dry age-related macular degeneration; prevention; treatment; clinical trials

## 9. LITERATURA

1. Bušić M, Kuzmanović Elabjer B, Bosnar D. Seminaria ophthalmologica. (Udžbenik oftalmologije i optometrije) 2. izd. Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, 2012.
2. Čaljkušić-Mance T, Kovačević D. Macula lutea ili žuta pjega – najnovije u borbi protiv propadanja centra jasnog vida. Medicina Fluminensis: Medicina Fluminensis [Internet]. 2019. [Citirano 30.05.2024.];55(2):116-120.  
Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:694669>
3. Mandić Z. i sur. Oftalmologija. (udžbenik) Zagreb: Medicinska naklada, 2014.
4. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. [Internet] 2014;2:e106-e116. [Citirano 02.05.2024.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25104651/>
5. Čaljkušić Mance T, Alpeza Dunato Z, Mišljenović Vučerić T, Gržetić Lenac R, Brumini I. Nove mogućnosti liječenja „suhe” senilne makularne degeneracije. Medicina Fluminensis: Medicina Fluminensis [Internet] 2019. [Citirano 02.05.2024.];55(2):121-132. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:991891>
6. Gorusupudi A, Nelson K, Bernstein PS. The Age-Related Eye Disease 2 Study: Micronutrients in the Treatment of Macular Degeneration. Adv Nutr. [Internet] 2017;8(1):40-53. [Citirano 02.05.2024.]  
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28096126/>
7. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and



- Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss: AREDS Report No. 8. *Arch Ophthalmol*. [Internet] 2001;119(10):1417–1436. [Citirano 02.05.2024.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1462955/>
8. Chew EY, Lindblad AS, Clemons T; Age-Related Eye Disease Study Research Group. Summary results and recommendations from the age-related eye disease study. *Arch Ophthalmol*. [Internet] 2009;127(12):1678-1679. [Citirano 02.05.2024.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3027407/>
  9. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med*. [Internet] 1994;330:1029–1035. [Citirano 03.05.2024.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8127329/>
  10. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL Jr, Valanis B, Williams JH Jr, et al.. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J Natl Cancer Inst* [Internet] 1996;88:1550–9. [Citirano 03.05.2024.]  
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8901853/>
  11. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial [published correction appears in JAMA. [Internet] 2013 Jul 10;310(2):208]. [Citirano 03.05.2024.] *JAMA*. 2013;309(19):2005-2015.  
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23644932/>

12. Chapman NA, Jacobs RJ, Braakhuis AJ. Role of diet and food intake in age-related macular degeneration: a systematic review. *Clin Exp Ophthalmol*. [Internet] 2019;47(1):106-127. [Citirano 03.05.2024.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29927057/>
13. Wang JJ, Buitendijk GHS, Rochtchina E, Lee KE, Klein BEK, van Duijn CM, Flood VM, Meuer SM, Attia J, Myers C, et al.. Genetic susceptibility, dietary antioxidants, and long-term incidence of age-related macular degeneration in two populations. *Ophthalmology* [Internet] 2014;121:667–75. [Citirano 03.05.2024.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24290803/>
14. Kuan V, Warwick A, Hingorani A, et al. Association of Smoking, Alcohol Consumption, Blood Pressure, Body Mass Index, and Glycemic Risk Factors With Age-Related Macular Degeneration: A Mendelian Randomization Study. *JAMA Ophthalmol*. [Internet] 2021;139(12):1299-1306. [Citirano 03.05.2024.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34734970/>
15. Sin HP, Liu DT, Lam DS. Lifestyle modification, nutritional and vitamins supplements for age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. [Internet] 2013;91(1):6-11. [Citirano 03.05.2024.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22268800/>
16. Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH. Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. [Internet] 2008;145(4):707-715. [Citirano 03.05.2024.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18242575/>

17. Adams MK, Chong EW, Williamson E, et al. 20/20--Alcohol and age-related macular degeneration: the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Am J Epidemiol*. [Internet] 2012;176(4):289-298. [Citirano 03.05.2024.]  
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22847604/>
18. Pennington KL, DeAngelis MM. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye Vis (Lond)*. [Internet] 2016;3:34. [Citirano 04.05.2024.]  
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28032115/>
19. Singh N, Srinivasan S, Muralidharan V, Roy R, V J, Raman R. Prevention of Age-Related Macular Degeneration. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. [Internet] 2017;6(6):520-526. [Citirano 04.05.2024.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29204995/>
20. Zhou H, Zhang H, Yu A, Xie J. Association between sunlight exposure and risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. [Internet] 2018;18(1):331. [Citirano 05.05.2024.]  
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30572865/>
21. Kennedy CJ, Rakoczy PE, Constable IJ. Lipofuscin of the retinal pigment epithelium: a review. *Eye (Lond)*. [Internet] 1995;9 ( Pt 6):763-771. [Citirano 05.05.2024.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8849547/>
22. Alkeuspharma.com [Internet] Alkeus Pharmaceuticals, Gildeuretinol (ALK-001) [Citirano 05.05.2024.] Dostupno na: <https://alkeuspharma.com/>
23. Glance.eyesoneyecare.com [Internet] Alkeus releases positive data from ongoing phase 3 Stargardt trial. 2024. [Citirano 06.05.2024.] Dostupno na:

<https://glance.eyesoneyecare.com/stories/2024-01-16/alkeus-releases-positive-data-from-ongoing-phase-3-stargardt-trial/>

24. Cabral de Guimaraes TA, Daich Varela M, Georgiou M, Michaelides M. Treatments for dry age-related macular degeneration: therapeutic avenues, clinical trials and future directions. Br J Ophthalmol. [Internet] 2022;106(3):297-304. [Citirano 06.05.2024.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33741584/>
25. Europe.opthalmologytimes.com [Internet] Dry AMD: A review of ongoing, completed and future treatments, 2023. [Citirano 07.05.2024.] Dostupno na: <https://europe.opthalmologytimes.com/view/dry-amd-a-review-of-ongoing-completed-and-future-treatments>
26. Ophthalmologytimes.com [Internet] Iveric Bio releases 24-month topline results from Phase 3 study of avacincaptad pegol intravitreal solution (IZERVAY) for geographic atrophy, 2023. [Citirano 09.05.2024.] Dostupno na: <https://www.opthalmologytimes.com/view/iveric-bio-releases-24-month-topline-results-from-phase-3-study-of-avacincaptad-pegol-intravitreal-solution-izervay-for-geographic-atrophy>
27. Astellas.us [Internet] IZERVAY™ (avacincaptad pegol intravitreal solution) Monthly or Every Other Month Reduced Geographic Atrophy Lesion Growth Through 2 Years, 2023. [Citirano 09.05.2024.] Dostupno na: <https://newsroom.astellas.us/2023-11-04-IZERVAY-TM-avacincaptad-pegol-intravitreal-solution-Monthly-or-Every-Other-Month-Reduced-Geographic-Atrophy-Lesion-Growth-Through-2-Years>

28. Ophthalmologytimes.com [Internet] EMA accepts Iveric Bio's marketing authorization application for avacincaptad pegol for geographic atrophy, 2023. [Citirano 09.05.2024.] Dostupno na: <https://www.opthalmologytimes.com/view/ema-accepts-iveric-bio-s-marketing-authorization-application-for-avacincaptad-pegol-for-geographic-atrophy>
29. Halawa OA, Lin JB, Miller JW, Vavvas DG. A Review of Completed and Ongoing Complement Inhibitor Trials for Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. J Clin Med. [Internet] 2021;10(12):2580. [Citirano 07.05.2024.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8230644/>
30. Patel PN, Patel PA, Land MR, Bakerkhatib-Taha I, Ahmed H, Sheth V. Targeting the Complement Cascade for Treatment of Dry Age-Related Macular Degeneration. Biomedicines. [Internet] 2022; 10(8):1884. [Citirano 08.05.2024.] Dostupno na: <https://www.mdpi.com/2227-9059/10/8/1884#B90-biomedicines-10-01884>
31. Apellis.com [Internet] FDA Approves SYFOVRE™ (pegcetacoplan injection) as the First and Only Treatment for Geographic Atrophy (GA), a Leading Cause of Blindness, 2023. [Citirano 08.05.2024.] Dostupno na: <https://investors.apellis.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-syfovretm-pegcetacoplan-injection-first-and-only>
32. Van Hove I, Hu TT, Beets K, et al. Targeting RGD-binding integrins as an integrative therapy for diabetic retinopathy and neovascular age-related macular degeneration. Prog Retin Eye Res. [Internet] 2021;85:100966. [Citirano 10.05.2024.] Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350946221000276?via%3Dihub>

33. Ophthalmologytimes.com [Internet] Allegro Ophthalmics receives FDA agreement under Special Protocol Assessment for Phase 2b/3 clinical trial of risuteganib for treatment of intermediate dry AMD [Citirano 10.05.2024.]  
Dostupno na: <https://www.ophthalmologytimes.com/view/allegro-ophthalmics-receives-fda-agreement-under-special-protocol-assessment-for-phase-2b-3-clinical-trial-of-risuteganib-for-treatment-of-intermediate-dry-amd>
34. Wang M, Su S, Jiang S, et al Role of amyloid  $\beta$ -peptide in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *BMJ Open Ophthalmology* [Internet] 2021;6:e000774. [Citirano 12.05.2024.] Dostupno na: <https://bmjophth.bmj.com/content/6/1/e000774>
35. Fabre M, Mateo L, Lamaa D, Baillif S, Pagès G, Demange L, Ronco C, Benhida R. Recent Advances in Age-Related Macular Degeneration Therapies. *Molecules*. [Internet] 2022; 27(16):5089. [Citirano 13.05.2024.]  
Dostupno na: <https://doi.org/10.3390/molecules27165089>
36. Querques G, Rosenfeld PJ, Cavallero E, Borrelli E, Corvi F, Querques L, Bandello FM, Zarbin MA; Treatment of Dry Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Res* 1 [Internet] 2014; 52 (3): 107–115. [Citirano 13.05.2024.]  
Dostupno na: <https://doi.org/10.1159/000363187>
37. Kim DY, Silverman RH, Chan RV, et al. Measurement of choroidal perfusion and thickness following systemic sildenafil (Viagra®). *Acta Ophthalmol*. [Internet] 2013;91(2):183-188. [Citirano 14.05.2024.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22974308/>

38. Metelitsina TI, Grunwald JE, DuPont JC, Ying GS. Effect of Viagra on the foveolar choroidal circulation of AMD patients. *Exp Eye Res.* [Internet] 2005;81(2):159-164. [Citirano 14.05.2024.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16080909/>
39. Seddon JM. Macular Degeneration Epidemiology: Nature-Nurture, Lifestyle Factors, Genetic Risk, and Gene-Environment Interactions - The Weisenfeld Award Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* [Internet] 2017;58(14):6513-6528. [Citirano 15.05.2024.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5749242/>
40. Aao. org [Internet] Mukamal R. Genetics and Age-Related Macular Degeneration. The American Academy of Ophthalmology, 2021. [Citirano 15.05.2024.] Dostupno na: <https://www.aao.org/eye-health/diseases/age-related-macular-degeneration-amd-genetics>
41. Retinalphysician.org [Internet] Dugel PU. CLINICAL TRIAL DOWNLOAD: Data on a Gene Therapy for Dry and Wet AMD, 2020. [Citirano 20.05.2024.] Dostupno na: <https://retinalphysician.com/issues/2020/april/clinical-trial-download-data-on-a-gene-therapy-for-dry-and-wet-amd/>
42. Girgis S, Lee LR. Treatment of dry age-related macular degeneration: A review. *Clin Exp Ophthalmol.* [Internet] 2023; 51(8): 835-852. [Citirano 20.05.2024.] Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ceo.14294>
43. Retinalphysician.org [Internet] Rahimy E, Knapp AN. Gene Therapy for Dry AMD, 2023. [Citirano 21.05.2024.] Dostupno na: <https://retinalphysician.com/issues/2023/march/gene-therapy-for-dry-amd/>
44. Sec.gov [Internet] Gemini Therapeutics Provides GEM103 Program Update, 2022. [Citirano 21.05.2024.] Dostupno na:

<https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1816736/000119312522005115/d291571dex991.htm>

45. Retina-specialist.com [Internet] Allingham MJ. The promise of targeting mitochondria in dry AMD, 2021. [Citirano 22.05.2024.] Dostupno na: <https://www.retina-specialist.com/article/the-promise-of-targeting-mitochondria-in-dry-amd/>
46. Qu S, Lin H, Pfeiffer N, Grus FH. Age-Related Macular Degeneration and Mitochondria-Associated Autoantibodies: A Review of the Specific Pathogenesis and Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci.* [Internet] 2024;25(3):1624. [Citirano 22.05.2024.] Dostupno na: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/3/1624>
47. Modernretina.com [Internet] Charters L. Photoreceptor viability may be a more promising target than GA in AMD, 2023. [Citirano 22.05.2024.] Dostupno na: <https://www.modernretina.com/view/photoreceptor-viability-may-be-a-more-promising-target-than-ga-in-amd>
48. Cohn AC, Wu Z, Jobling AI, Fletcher EL, Guymer RH. Subthreshold Nano-Second Laser Treatment and Age-Related Macular Degeneration. *Journal of Clinical Medicine.* [Internet] 2021; 10(3):484. [Citirano 27.05.2024.]  
Dostupno na: <https://doi.org/10.3390/jcm10030484>
49. Ong J, Selvam A, Maltsev D, Zhang X, Wu L, Chhablani J. Subthreshold laser systems: a narrative review of the current status and advancements for retinal diseases. *Annals Of Eye Science.* [Internet] 2022., 7, 15. [Citirano 27.05.2024.]  
Dostupno na: <https://aes.amegroups.org/article/view/6727/html#B72>



50. Retinatoday.com [Internet] Rosen RB, Photobiomodulation: Innovation on the Horizon for Dry AMD, 2024. [Citirano 27.05.2024.]

Dostupno na: <https://retinatoday.com/articles/2024-may-june/photobiomodulation-innovation-on-the-horizon-for-dry-amd>

51. Taylor DJ, Jones L, Binns AM et al. You've got dry macular degeneration, end of story: a qualitative study into the experience of living with non-neovascular age-related macular degeneration. Eye [Internet] 34, 461–473 (2020). [Citirano 09.06.2024.]

Dostupno na: <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0445-8>

## 10. ŽIVOTOPIS

Katarina Margetić rođena je 14.02.2000. u Zagrebu. Pohađala je Osnovnu školu Bukovac u Zagrebu, koju je završila s odličnim uspjehom. U istom razdoblju je pohađala osnovnu Glazbenu školu Pavla Markovca, gdje je učila svirati violinu. Nakon toga je upisala prirodoslovno-matematičku XV. gimnaziju koju je završila s odličnim uspjehom, te je uz to nastavila svoje obrazovanje u Glazbenoj školi Pavla Markovca gdje je završila srednjoškolski program na smjeru glazbenik violinist. Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicine pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci upisuje 2018. godine. Bila je aktivna članica pjevačkog zbora Medicinskog fakulteta u Rijeci Axis u akademskoj godini 2019./2020. Također, bila je članica organizacijskog odbora 20. Tjedna mozga održanog u ožujku 2021. godine. Na zadnjoj godini studija bila je članica studentske sekcije za hematologiju, reumatologiju i kliničku imunologiju gdje je pomagala u organizaciji programa sekcije. Tijekom fakultetskog obrazovanja odradila je ljetne prakse u bolnicama KBC Rebro na odjelu OHBP-a, KBCSM na Klinici za očne bolesti, te u Očnoj klinici Svjetlost Zagreb. Fakultet završava 2024. godine s vrlo dobrim uspjehom.