

Pharmacological Future Perspectives in the Treatment of Age-Related Macular Degeneration (AMD) Neovascular. Part 1: Drugs in Clinical Trials.

Perspectivas Farmacológicas
Futuras en el Tratamiento
de la Degeneración Macular
Relacionada a la Edad (DMRE)
Neovascular. Parte 1:
Fármacos en Estudios Clínicos.

¹Miguel Leonardo Rodríguez Guanare MD

Resumen

Recibido: 05/12/14
Aceptado: 25/03/15

Objetivos: Presentar una revisión de los nuevos y posibles objetivos de tratamiento farmacológicos para la degeneración macular relacionada a la edad neovascular y el estado de los fármacos en estudios clínicos.

Diseño del estudio: Revisión de tema.

Métodos: Se realizó una búsqueda de la literatura electrónica disponible en EMBASE, PUBMED y Google Scholar acerca del

¹Residente Farmacología Clínica
Universidad de La Sabana, Colombia
Calle 173A # 20A-32 Interior 1 apto 402,
Bogotá, Cundinamarca, Colombia
Cel.: 57 300 445 96 10
rodriguezguanare@gmail.com

El autor declara no tener ningún tipo de interés comercial o conflicto de interés. No se recibió financiación para este estudio.

tema, y se complementa con la información encontrada en www.clinicaltrials.gov y la plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos de la O.M.S. Se procedió a sistematizar la información y se presenta en forma estructurada.

Conclusiones: Las nuevas opciones terapéuticas para la degeneración macular relacionada a la edad neovascular proporcionan múltiples objetivos farmacológicos, los cuales se alcanzan realizando modificaciones a moléculas ya elaboradas o con nuevos fármacos los cuales pueden actuar tanto como terapia adjunta a los actuales medicamentos antiangiogénicos (anti VEGF) mejorando su eficacia o como nuevas opciones sustitutivas. Meritorio destacar la vía de la tirosina-quinasa, la cual había sido abordada con los existentes anti VEGF, ahora se presentan nuevas opciones terapéuticas que actúan corriente abajo. Diversos fármacos se encuentran en estudios de eficacia parcial, merecen especial mención Fovista® y conbercept de los cuales ya se encuentran en desarrollo estudios fase III.

Palabras claves: Degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) neovascular, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Abstract

Objectives: To present a review of new and potential targets for pharmacological treatment for neovascular age-related macular degeneration and the state of drugs in development of clinical studies.

Study design: Literature review.

Methods: A search of electronic literature available in EMBASE, PubMed and Google Scholar on the subject is made and compliments the information found on www.clinicaltrials.gov and platform of international clinical trials registers of the W.H.O.

Conclusions: New therapeutic options for neovascular age-related macular degeneration provide multiple targets, which are achieved by performing modifications to a molecule already developed or new drugs which can act both as an adjunct to current anti VEGF improving efficiency or new alternative options. Meritorious note the tyrosine kinase way, on which previously it has acted with existing anti VEGF, now presents new therapeutic options that act downstream. Several drugs are in partial efficacy studies, deserve special mention Fovista and conbercept of which already studies are in development phase III.

Keywords: age-related macular degeneration (AMD) wet, vascular endothelial growth factor (VEGF).

Introducción

La degeneración macular asociada a la edad (DMRE) es la principal causa de pérdida visual en persona mayores de 65 años en el mundo desarrollado.¹ Existen 2 formas de DMRE: la atrófica o seca que se caracteriza típicamente por un curso de progresión que conduce a la degeneración de los fotorreceptores y de la células del epitelio pigmentario de la retina y neovascular, exudativa o húmeda,

vinculada a la neovascularización coroidea en la región macular subretiniana, con sangrado posterior y/o la fuga de fluido que resulta en una pérdida de la visión central; ésta es la forma más rápida progresión de la DMRE. Sólo alrededor del 10% de los pacientes tienen DMRE neovascular, pero ésta representa aproximadamente el 90% de todos los pacientes con pérdida severa de la visión por DMRE.² Con los recientes avances de tratamiento anti-VEGF el número de pacientes con DMRE con pérdida total de la visión ha reducido de manera significativa. Sin embargo, los tratamientos antiangiogénicos (anti-VEGF) son costosos, intensivos e invasivos. Actualmente se continúa desarrollando nuevos fármacos los cuales representarán la nueva era en el tratamiento de la DMRE neovascular, por lo que se revisa la farmacología clínica de diversos de estos productos en desarrollo y el estado actual de sus estudios clínicos.

Resultados

Anti factor de Crecimiento Endotelial (Anti VEGF):

Conbercept: Es una proteína de fusión recombinante compuesta por el segundo dominio del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 1 (VEGFR1) y el tercero y cuarto dominio del VEGFR2 unido a la región constante (Fc) de la IgG1 humana. Está diseñado como un receptor señuelo con alta afinidad por todas las isoformas de VEGF y factor de crecimiento placentario (PIGF).³

La diferencia estructural entre conbercept y aflibercept es que conbercept contiene el

cuarto dominio de unión de VEGFR-2. Este cuarto dominio es esencial para la dimerización del receptor y aumenta la tasa de asociación del VEGF al receptor. Los estudios preclínicos han mostrado que Conbercept posee fuertes efectos antiangiogénicos mediante la unión con alta afinidad y neutralización de todas las isoformas de VEGF y PIGF.⁴ Actualmente se encuentran en desarrollo 2 estudios: el NCT02098720: estudio fase II abierto, no aleatorizado y mono-céntrico diseñado para evaluar la seguridad y eficacia parcial del conbercept en pacientes con DMRE neovascular cuyo objetivo primario es determinar el porcentaje de pacientes que ganen ≥ 19 letras durante un periodo de 6 meses y el NCT02194634: estudio fase III aleatorizado, doble ciego, multi-céntrico en China, que presenta como objetivo primario describir los cambios en la agudeza visual mejor corregida (BCVA) a los 12 meses en comparación con el número de líneas de base y comparando conbercept vs terapia láser.

Anti Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α):

La sobreexpresión de la citoquina pleiotrópica TNF producida principalmente por las células T y los monocitos, se ha encontrado en las membranas neovasculares de ojos con DMRE neovascular.⁵ Varias líneas de evidencia sugieren que las interacciones entre TNF y sus receptores son importantes para la regulación de las actividades celulares del epitelio pigmentario de la retina (EPR), incluidas la unión celular, la propagación, la quimiotaxis, la migración y la proliferación.⁶ Por otra parte, la expresión de varios factores de apoptosis en células del EPR en enfermedades como el DMRE están reguladas por el TNF.^{7,8}

Por lo tanto, un fármaco que interfiere con las interacciones de TNF/receptor de TNF, puede representar un enfoque terapéutico legítimo para los pacientes con DMRE neovascular.⁹

Infliximab: Es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-TNF, ampliamente utilizado para la artritis reumatoide, espondiloartropatías, enfermedad inflamatoria del intestino y psoriasis durante la última década. Ensayos pequeños también han informado sobre la notable eficacia de la administración intravenosa de infliximab en pacientes con enfermedad inflamatoria ocular no infecciosa refractaria a la terapia inmunomoduladora tradicional, con un alto índice de control de la inflamación ocular y efectos adversos mínimos.⁹ La serie de casos de Theodossiadis PG et al. aunque es insuficiente proporciona datos sobre seguridad y eficacia de su uso intravítreo. Actualmente se encuentra en desarrollo un estudio fase I (NCT00695682) de formulación intravítrea de Infliximab (0.5 mg/ 0.05mL) en DMRE neovascular para evaluar seguridad y tolerabilidad.

Inhibidores de la tirosina-quinasa:

Después de la activación del receptor tirosina quinasa (RTK), (por ejemplo, la unión de VEGF al VEGFR) el RTK es fosforilado, reclutando la subunidad reguladora de la membrana plasmática y activando la subunidad catalítica, la cual a su vez activa efectores como (mTORC1), el cual controla la síntesis de proteínas.^{10,11}

Vatalanib (PTK787): Es un potente inhibidor de tirosina-quinasa, se administra por vía oral con una gama selectiva de objetivos moleculares. Ha sido ampliamente investigado y ha demostrado resultados prometedores

en pacientes con cáncer colorrectal en los primeros ensayos. Es una pequeña molécula que interactúa reversible y competitivamente en el sitio de unión del dominio de ATP del receptor de tirosina-quinasa para inhibir la autofosforilación. Se dirige a todos los VEGFR conocidos, al receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y la proteína c-kit (todos receptores de tirosina-quinasa).¹² Actualmente se finalizó un estudio de fase I/II (NCT00138632) el cual buscaba evaluar la tolerabilidad y seguridad de 3 meses de tratamiento con comprimidos diarios de vatalanib como terapia adjunta a verteporfina en pacientes con neovascularización coroidal secundario a DMRE, los resultados no han sido publicados hasta la actualidad.

TG100801: Es una pequeña molécula, aplicado tópicamente (gotas oftálmicas), inhibidor de tirosina quinasa no selectivo desarrollado para el tratamiento de la degeneración macular y otras enfermedades oculares. Inhibe múltiples objetivos al mismo tiempo y tiende a resultar en una eficacia terapéutica robusta. TG100801 es un pro fármaco, su forma activa es TG-100572. El pro fármaco permite mejor penetración y una mayor inhibición de VEGF que el fármaco por sí mismo. TG100801 pertenece a la clase de inhibidores de tirosina quinasa implicados en la vía de señalización de VEGF, el cual inhibe la activación de VEGF de las células endoteliales y bloquea el efecto de VEGF en los receptores, tras la administración tópica se encuentran niveles muy altos en la coroides; siendo la pauta recomendada 2 veces al día de TG100801 al 1% durante 30 días. El fármaco penetra al ojo a través de la ruta trans-escleral. Finalizó un estudio fase II para determinar seguridad, dosis y eficacia preliminar en

pacientes con neovascularización coroïdal debido a DMRE, sin resultados publicados.¹³

Pazopanib: Es un inhibidor de la tirosina quinasa multiobjetivo, el cual se dirige a varios miembros de la familia VEGF (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), a la tirosina-quinasa de PDGF α , PDGF β , c-kit (receptor del factor de células madre), receptor de factor de crecimiento de fibroblastos 1 (FGFR1), FGFR 3 y C -fms .¹³ Al bloquear estos receptores diferentes, se espera que los pericitos y células endoteliales que forman la neovascularización coroïdal (CNV) en la membrana puedan ser destruidos.¹³ Actualmente concluyeron 4 estudios fase II: el NCT00612456 evaluaba PK/PD y seguridad a los 28 días de la presentación en gotas oftálmicas y fue extendido a 5 meses (NCT00733304), el NCT01134055 evaluaba régimen de dosificación, eficacia parcial y seguridad y el NCT01362348 evaluó la seguridad y eficacia parcial de pazopanib a las 12 semanas de tratamiento, en espera de publicación de sus resultados.

También se encuentran otros inhibidores de tirosina-quinasa en fase de investigación para la DMRE neovascular como son: AG 0139,58 fase I-II (NCT00090532) concluido resultados no publicados y estudio fase I de AL-39324 en combinación con ranibizumab (NCT00992563) concluido resultados no publicados.

Inhibidores de mTOR:

El mTOR es una proteína multifuncional cuya vía de señalización ha sido bien estudiada en el campo oncológico y desempeña un rol importante en la angiogénesis mediada por VEGF.¹⁴⁻¹⁶ La inhibición de mTOR resulta

en el bloqueo de la transducción de señales mediadas por IL-2, previniendo la progresión del ciclo celular, así como el bloqueo de la producción de VEGF.¹⁷ Teniendo en cuenta esto, la inhibición de mTOR puede ser beneficiosa para el tratamiento de la NVC.^{18,19}

Palomid-529: Es un fármaco no esteroideo, totalmente sintético, con un peso molecular de 406 Dalton y un tamaño medio de partícula de aproximadamente 0,8 micras, el cual se administra subconjuntivalmente. Inhibe los dos objetivos de complejos de rapamicina, mTORC1 y mTORC2, en el sistema inmune. Específicamente, Palomid-529 inhibe 1 α y HIF pS6 (mTORC 1) y pAkt Ser-473 y pGSK3 β Ser-9 (mTORC2). A diferencia de sirolimus (compuesto similar), Palomid-529 es único en disociar mTORC1 y mTORC2, en lugar de actuar principalmente a través de mTORC1. Hay estudios en curso que evalúan la eficacia de sirolimus y su bloqueo sobre mTORC1 como un posible tratamiento para la DMRE neovascular. Sin embargo, la inhibición adicional de la mTORC2 por parte de palomid-529 puede llegar a ser eficaz en el tratamiento de la DMRE neovascular. Se realizaron 2 ensayos fase I con Palomid-529 para pacientes con DMRE neovascular (NCT01271270 y NCT01033721) los cuales demostraron buen perfil de seguridad, en espera de estudios de eficacia.¹⁷

Inhibidores de los receptores de Integrinas:

Las integrinas son receptores de la superficie celular que llevan a cabo una serie de funciones, incluyendo la transducción de señal celular, la mediación de uniones entre las células y la regulación del ciclo celular. Las integrinas juegan un papel

importante mediante la interacción extracelularmente con importantes proteínas, como el colágeno y fibronectina e intracelularmente regula la supervivencia, la proliferación y el tráfico celular. Al interactuar con ligandos específicos, el péptido interfiere con la cascada angiogénica en múltiples puntos e inhibe la adhesión celular. La terapia con péptidos de integrina trabaja en muchas vías diferentes, en comparación con anti-VEGF el cual solo inhibe la vía del VEGF. También destaca la diferencia del tamaño molecular, las integrinas poseen casi una milésima del tamaño de un anticuerpo monoclonal.²⁰

ALG-1001: Es la primera molécula para la terapia con péptidos sobre la integrina. La forma peculiar, el tamaño, y la configuración de ALG-1001 le permiten inhibir múltiples sitios de receptores de la integrina con éxito. Los científicos trataron la inhibición de la integrina en el pasado, pero no tuvieron éxito porque las moléculas no podían bloquear todos los sitios, y se dirigían a un único receptor. Además de la deficiencia multi-objetivo se requería administración frecuente debido a su corta vida media; el ALG1001 se une a todos los receptores de la integrina involucrados con la angiogénesis retiniana y tiene un efecto de larga duración.²⁰ Se pretende evaluar seguridad y eficacia parcial del ALG1001 por administración intravítrea en un estudio fase I/II (NCT01749891) en pacientes con DMRE neovascular, cuyo estado actual de reclutamiento es desconocido.

Volociximab: Es un anticuerpo monoclonal (mAb) IgG4 quimérico (82% humano, 18% murino) de alta afinidad que se une específicamente a la $\alpha_5\beta_1$ integrina.²¹ La interrupción de la unión de la integrina $\alpha_5\beta_1$ con la fibronectina produce inhibición de la

angiogénesis y la inducción de la apoptosis de las células endoteliales activadas.²² Se completó un estudio fase I en 2012 (NCT00782093) que evaluaba seguridad, tolerabilidad y perfil farmacocinético de una formulación intravítrea para la DMRE neovascular, sin resultados publicados.

Anti tubulina:

Combretastatina A-4 fosfato (CA4P): Es un agente de alteración vascular que se une a la tubulina, causando un daño selectivo a la neovascularización. Los estudios preclínicos mostraron que la CA4P causa un rápido cierre vascular y también es eficaz en la interrupción de la neovascularización ocular. Estudios de fase I y fase II en monoterapia han mostrado que el agente es bien tolerado y los efectos cardiovasculares transitorios leves son los efectos secundarios más comunes. Se encuentra en desarrollo una presentación tópica como tratamiento potencial para la DMRE neovascular. En el 2012 finalizó un estudio fase I/II (NCT01570790) cuyo propósito fue evaluar seguridad, bioactividad y dosis máxima tolerada en pacientes con DMRE neovascular.²³

Anti esfingosina-1-fosfato (S1P):

La esfingosina-1-fosfato (S1P) es una molécula reguladora y de señalización extracelular implicada como una de las primeras respuestas al estrés, la promoción de la proliferación celular, la migración y la activación de las vías de supervivencia.²⁴ Varias líneas de evidencia sugieren que S1P y sus receptores desempeñan un papel regulador importante en la neovascularización, la fibrosis

y la inflamación relacionada con DMRE proliferativa.²⁵

Sonepcizumab (LT1009): Es un anticuerpo monoclonal humanizado contra SIP al cual se une con alta especificidad a concentraciones fisiológicas.²⁶ Resultados satisfactorios fase I han llevado a que actualmente se esté realizando un estudio fase II (NCT01414153) el cual se encuentra en estado de reclutamiento y su objetivo es comparar la seguridad y eficacia a los 120 días de sonepcizumab solo o en combinación con ranibizumab, bevacizumab o aflibercept.

Antagonista del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF):

El PDGF es un potente quimio-atrayente, diferenciador y mitógeno para fibroblastos y células del EPR.^{27,28} y tiene cinco isoformas, PDGF -AA, -BB, -AB, -CC y -DD, que interactúan diferencialmente con los receptores α y β .^{29,30} Los inhibidores de la tirocinaquinasa de VEGF actúan sobre numerosos factores de crecimiento incluyendo el PDGF los cuales son proangiogénicos y proinflamatorios.³¹

Fovista® (E10030): Es un 29 aptámero-nucleótido con siete pirimidinas 20-fluoro y cinco purinas 200-metilo PEGilado. Este aptámero se une al PDGF-B que se encuentra en el sistema nervioso central y regula el reclutamiento y maduración de los pericitos.³² Estudios fase II de Fovista® + ranibizumab mostraron que esta combinación es segura y más eficaz que ranibizumab solo. Actualmente se encuentran en fase de reclutamiento 2 estudios fase III: NCT01940900 el cual evalúa seguridad y eficacia de Fovista® en combinación con ranibizumab comparándolo con ranibizumab como monoterapia y

NCT01940887 el cual también evalúa seguridad y eficacia de Fovista® pero en combinación con aflibercept o bevacizumab comparado con aflibercept o bevacizumab en monoterapia.

Antagonista de los canales transportadores de iones transmembrana:

Lactato de Escualamina: Es un compuesto con efecto antiangiogénico, que bloquea los transportadores de iones en la membrana celular que son responsable de mantener la función celular. La escualamina bloquea la acción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la expresión de la integrina al unirse a calmodulina, evitando de ese modo la angiogénesis(29). Un estudio Fase II (NCT01678963) se encuentra en desarrollo para evaluar la eficacia y seguridad de lactato de escualamina tópica como tratamiento de DMRE neovascular.²⁹

Antagonistas de los receptores nicotínicos:

La nicotina es un agente pro angiogénico que actúa a través de los receptores nicotínicos de acetilcolina que median la transmisión sináptica rápida. El receptor de acetil colina nicotínico (nAChR) se ha encontrado recientemente en las células endoteliales vasculares. La nicotina aumenta la proliferación de células endoteliales, reduce la apoptosis y aumenta la formación de red capilar in vitro. Estimula la respuesta angiogénica a la inflamación, la isquemia, la aterosclerosis y la neoplasia; también se asocia con aumento del flujo sanguíneo y el crecimiento del tejido. Los efectos proangiogénicos de la nicotina están mediados por nAChR no neuronal

y pueden implicar la elaboración de óxido nítrico, prostaciclina y VEGF. Los nAChR están involucrados en la respuesta angiogénica nativa a través de una vía distinta a la usada por VEGF. Además la nicotina induce cambios morfológicos en las células endoteliales idénticas a las inducidas por el VEGF.¹³

Mecamylamina (ATG003): Antagonista del receptor nicotínico de acetilcolina en el sistema vascular, en estudio como terapia antiangiogénica para la DMRE neovascular. Inhibe la angiogénesis endógena así como la inducida por VEGF en células endoteliales de la retina humana. Después de la administración tópica en forma de gotas, el compuesto tiene una excelente penetración a la parte posterior del ojo en varias especies animales, sin efectos secundarios sistémicos consistentes con muy bajos niveles plasmáticos.¹³ Se desarrollaron 2 estudios fase II: el NCT00607750 evaluó seguridad y eficacia preliminar durante 50 semanas de tratamiento en pacientes que se encuentran recibiendo terapia de mantenimiento anti VEGF (ranibizumab o bevacizumab) comparando Mecamylamina HCL con placebo. Y el NCT00414206 fue diseñado para evaluar eficacia y seguridad con preparaciones al 1% y 0,3% vs placebo cuyo objetivo principal fue determinar la proporción de sujetos que perdían menos de 15 letras (ETDRS) de agudeza visual a las 48 semanas en comparación con la línea de base, el estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento, destacando que en todos los grupos aproximadamente el 50% de los pacientes no completaron el estudio y que la población estaba constituida por pacientes europeos y americanos.

Antagonistas del sistema de complemento:

Recientemente, se identificó en estudios genéticos que la activación del complemento sin restricciones podría ser uno de los mecanismos clave en la patogénesis de la DMRE neovascular. También se ha demostrado que la activación del complemento desempeña un papel crucial en el desarrollo de la neovascularización coroidea (CNV)³³. Por lo tanto, el uso de inhibidores del complemento puede ser beneficioso en los pacientes con DMRE neovascular. La cascada del complemento es una parte soluble del sistema inmune innato, tres diferentes vías del complemento activan cascadas de enzimas que conducen en última instancia a la muerte celular.³⁴

Inhibidores del complemento fracción C3 (C3):

POT-4: Es un péptido capaz de unirse a C3. Como C3 es un componente central de todas las vías de activación del complemento conocidas, su inhibición cierra con efectividad la activación del complemento que de lo contrario podría dar lugar a la inflamación local, daño tisular y la regulación de los factores angiogénicos como el VEGF.³⁵ Se completó un estudio fase I (NCT00473928) con resultados que indican que POT-4 intravítreo es seguro y los datos acumulados hasta el momento apoyan continuar la investigación de POT-4 para el tratamiento de la DMRE neovascular con un ensayo más grandes aleatorizado de fase II para definir aún más su perfil farmacocinético y evaluar su eficacia parcial.

Inhibidor del complemento fracción C5 (C5):

La fracción C5 es pro -inflamatoria y pro-angiogénica, el complejo de ataque de membrana (MAC) inicia la lisis celular y libera moléculas tales como factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y VEGF.³⁶

ARC-1905: Es un aptámero de ARN seleccionado para unirse a C5, seleccionado de una biblioteca de aptámeros de ARN modificados y posteriormente truncado a 39 nt.³⁶ Se modificó adicionalmente conjugándolo con PEG en las posiciones 5' y 3'.³⁷ ARC-1905 se administra mediante inyección intravítrea. El estudio fase I NCT00709527 cuyo objetivo era evaluar seguridad, tolerabilidad y perfil farmacocinético de ARC-1905 en combinación con ranibizumab tanto en dosis de inducción como en múltiples dosis finalizó en el 2011 y el estudio fase I NCT00950638 realizado para determinar tolerabilidad y dosificación del ARC-1905 como monoterapia finalizó en 2012, aún no se han iniciado estudios fase II.

LFG-316: Anticuerpo monoclonal completamente humano que también tiene como blanco el C5. En el 2014 finalizó el ensayo clínico fase II NCT01535950 el cual evaluaba seguridad y eficacia parcial del LFG-316 por administración endovenosa. Importante mencionar que se encuentra actualmente en desarrollo un estudio fase II NCT01527500 con la finalidad de determinar seguridad, perfiles farmacocinéticos y eficacia parcial de inyecciones intravítreas de LFG-316 para DMRE con atrofia geográfica.

siRNA intravítreo:

Interferencia de ARN (iARN) es un regulador altamente eficiente, se encarga del

silenciamiento génico postranscripcional en la mayoría células eucariotas.³⁸ Las iRNAs son cortos (19-30 nucleótidos), las dsRNAs son capaces de degradar el ARNm complementario en el citoplasma.³⁹ En el citoplasma, los dsRNA largos se escinden por la endorribonucleasa Dicer en dúplex cortos de dsRNA o siRNA. Los siRNA se cargan de complejos de silenciamiento inducidos por ARN (RISC).³⁹ RISC contiene Argonaute 2 (Ago-2) que escinde y libera una hebra del ARN de doble cadena, resultando en una forma activada de RISC con una sola cadena de ARN (siARN guía) que dirige la especificidad del reconocimiento ARNm objetivo a través del apareamiento de bases complementarias.⁴⁰ Ago-2 a continuación, escinde el ARNm objetivo entre las bases 10 y 11 con relación al extremo 5' de la hebra antisentido siRNA, provocando de esta manera la degradación del ARNm y el silenciamiento de genes.⁴¹

PF-04523655: Un pequeño siRNA que actúa a través de iRNA para inhibir la expresión del gen hypoxiainducible RTP801⁴², la expresión del gen RTP801 produce “*upregulation*” en respuesta a la hipoxia y/o el estrés oxidativo, que conduce a la inducción de apoptosis en la célula neuronal.^{43,44} El PF-04523655 es un 19-nucleótido, metilado, de doble cadena de corta longitud lo que puede facilitar la entrada a la célula y evitar su degradación in vivo⁴⁵⁻⁴⁷. Estas propiedades estructurales y químicas pueden hacerlo más eficaz que otros siRNAs para el tratamiento de la DMRE neovascular. Se evaluó el fármaco en un estudio de fase I (una inyección intravítrea de dosis de 50 a 3000 mg) en los pacientes con DMRE neovascular avanzada sin observar toxicidades limitantes de dosificación.⁴⁵ El estudio fase II (MONET Study) fue un

estudio multicéntrico, abierto, prospectivo, aleatorizado, cuyo objetivo era evaluar la eficacia (medida a través de la BCVA a las 16 semanas) de PF-04523655 a dosis de 1 mg y 3 mg vs ranibizumab, todos los pacientes en los distintos grupos recibieron una dosis inicial de 0.5% mg de ranibizumab, siendo el grupo que recibió 1 mg de PF-04523655 el cual obtuvo mayor ganancia de letras (9.5) en comparación con ranibizumab (6.8), sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa, sostienen los autores que por número de muestra insuficiente.

Bevasiranib: Administrado como bevasiranib sódico, es un complejo de dos moléculas de ARN eicosasódico de 21-nucleótidos. Se cree que actúa regulando la producción de VEGF-A en la retina.^{48,49} Estudios en líneas celulares de humanos y modelos animales han demostrado que los siRNAs de VEGF son eficaces en la inhibición de la producción de VEGF. La acción anti-CNV de bevasiranib puede ser debido al menos en parte a la actividad mediada por los receptores *Toll-like 3* (TLR3) y no exclusivamente al silenciamiento de los genes VEGF y la inhibición de producción de VEGF.⁴⁸

AGN211745 (Sirna-027): es un pequeño ARN de interferencia (siRNA) molécula modificada químicamente cuyo objetivo es ARNm de VEGFR-1.⁵⁰ VEGFR-1 es el receptor tanto para el factor de crecimiento endotelial vascular B como para el factor de crecimiento placentario,⁵¹ ambos juegan un papel en la neovascularización patológica.⁵²

Las funciones de VEGFR-1 son muy complejas, con efectos angiogénicos tanto positivos como negativos.⁵⁰ Sufre “*upregulation*” por la hipoxia y juega un papel

en la hematopoyesis, el reclutamiento de monocitos, la inducción de metaloproteinasas de la matriz y la liberación de factores de crecimiento de células endoteliales.⁵¹ También puede desempeñar un papel inhibitorio secuestrando VEGF y la prevención de su interacción con el VEGFR-2. La activación de VEGFR-1 por el factor de crecimiento placentario resultando en la transfosforilación de VEGFR-2, amplificando así la angiogénesis a través de VEGFR-2. Estudios han mostrado que la actividad biológica de AGN211745 sobre VEGFR-1 puede ser un objetivo útil para la modulación de la angiogénesis. También es posible que AGN211745 pueda tener actividades no de secuencias dependientes, como por la activación de los TLR3. En un estudio fase I inyecciones intravítreas de dosis única de AGN211745 de 100 a 1600µg fueron bien toleradas en pacientes con NVC subfoveal resultante de la DMRE neovascular y sin ocurrir ninguna toxicidad limitante a la dosis.⁵⁰

Discusión

Los diversos objetivos en desarrollo para el tratamiento de DMRE neovascular muestran 2 posibles opciones; como terapia sustitutiva a la actual terapia anti-VEGF, destacando la terapia con conbercept el cual al poseer el cuarto dominio de unión de VEGFR-2 aumenta la afinidad del VEGF al receptor contenido en el anticuerpo monoclonal lo que en teoría podría extrapolarse como mayor potencia inhibitoria al VEGF; sin embargo, esto en la práctica clínica no necesariamente se transforma en mayor eficacia (en espera de estudios de eficacia clínica). En cuanto a los

antagonistas de los canales transportadores de iones transmembrana, el estudio fase II mencionado, no es la primera vez que estos se estudian en el DMRE neovascular, ya que en el pasado se realizaron estudios clínicos de fase I/II los cuales inscribieron 40 pacientes con DMRE neovascular y se observó estabilidad en la visión en pacientes que recibieron semanalmente lactato de escualamina intravenosa 25 mg/m² y 50 mg/m² con posible mejora de la AV en el 26% de los pacientes.²⁹ Sin embargo, la fórmula intravenosa del fármaco fue suspendida por Genaera™, sin especificar el motivo. Al realizar el análisis, se puede inferir que la suspensión del fármaco el cual había mostrado eficacia, con un perfil de costo favorable y que actualmente se estudie con una vía de administración distinta (evitando la vía sistémica) se debió a eventos adversos.

La otra opción estudiada es la terapia adjunta a la terapia anti-VEGF existente, donde se ubican la mayoría de los fármacos en desarrollo. Destacando los antagonista de PDGF, los cuales en estudios previos mostraron que la angiogénesis de la retina se inhibió mediante el bloqueo de PDGF-B sin bloquear VEGF₁₆₄; sin embargo, el bloqueo combinado proporciona una mayor inhibición.⁵³ En contraste, otro estudio mostró que el bloqueo del VEGF solo inhibió el desarrollo de la CNV inducida por láser, mientras que el bloqueo de la señalización de PDGF-B por si sola era ineficaz;⁵³ menester destacar que en ambos se produjo mayor inhibición si se bloquearon ambas vías. Basados en este fundamento se desarrolla el aptámero PEGilado (Fovista®) el cual se encuentra en estudios de eficacia clínica como terapia adjunta a la terapia anti-VEGF existente vs anti-VEGF en monoterapia.

Los iRNA representan un nuevo enfoque prometedor para la inhibición de genes específicos. El sitio de acción de la terapéutica de siRNA es el citosol, presentando múltiples obstáculos a la penetración, generando especial importancia a las vías de administración. Por lo que la administración local de siRNA tiene menos barreras en comparación con la administración sistémica. El primer ensayo clínico con ARN corto de interferencia (siRNA) en los pacientes con DMRE se inició en 2004 con buenos perfiles de seguridad. El distinto mecanismo de acción de PF-04523655 es independiente y potencialmente complementarios al mecanismo anti-angiogénesis de las terapias anti-VEGF existentes. El estudio fase II (MONET Study) fue un estudio multicéntrico, abierto, prospectivo, aleatorizado, cuyo objetivo era evaluar la eficacia (medida a través de la BCVA a las 16 semanas) de PF-04523655 a dosis de 1 mg y 3 mg vs ranibizumab, todos los pacientes en los distintos grupos recibieron una dosis inicial de 0.5% mg de ranibizumab, siendo el grupo que recibió 1 mg de PF-04523655 el cual obtuvo mayor ganancia de letras (9.5) en comparación con ranibizumab (6.8) sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa, sostienen los autores que por número de muestra insuficiente. El estudio COBALT un estudio fase III que tenía por objeto evaluar la seguridad y eficacia de bevasiranib en combinación con ranibizumab fue detenido de forma temprana por recomendación del comité de supervisión de datos quienes señalaron tras revisar los datos preliminares a su juicio era poco probable que alcanzaran sus objetivo primario y manifestaron que no se encontraron problemas de seguridad relacionadas al fármaco. El estudio fase II NCT00395057 que comparaba 3 dosis de AGN211745 (1000µg, 300µg y 100µg) vs

ranibizumab 500µg fue detenido de forma temprana por decisión de la compañía sin encontrar problemas de seguridad con el medicamento. Sin embargo los resultados publicados reflejan resultados inferiores a ranibizumab [Porcentaje de pacientes con mejoría en la BCVA de 15 o más letras a los 3 meses con una media de (5.9, 2,9 y 0) para AGN211745 (1000µg, 300µg y 100µg) y de 17.6 para ranibizumab]. Por lo que al igual que bevasiranib, AGN211745 a pesar de mostrar seguridad no mostró un adecuado perfil de eficacia, lo que llevo a los patrocinadores a detener el estudio en ambos casos.

Conclusiones

Las nuevas opciones terapéuticas para la DMRE neovascular tienen dentro de sus objetivos además proporcionar objetivos

eficaces, el incluir presentaciones farmacéuticas menos cruentas. Los nuevos fármacos pudiesen actuar tanto como terapia adjunta a los actuales anti-VEGF mejorando su eficacia, como nuevas opciones sustitutivas. Meritorio destacar la vía de la tirosina-quinasa, la cual había sido abordada con los existentes anti-VEGF, ahora se presentan nuevas opciones terapéuticas que actúan corriente abajo. Diversos fármacos se encuentran en estudios de eficacia parcial, merecen especial mención Fovista® y conbercept de los cuales ya se encuentran en desarrollo estudios fase III. El estudio MONET presentó resultados alentadores en cuanto al uso de un siRNA intravítreo en espera de nuevos estudios y el LFG-316 ha mostrado resultados alentadores para el DMRE neovascular, y pudiese convertirse también en una de las primeras opciones farmacológicas para el DMRE con atrofia geográfica.

Tablas

Grupo farmacéutico al que pertenece	Fármaco	Sponsor	Fase de estudio	Número de Estudio clínico
Inhibidor del VEGF	Conbercept	Chengdu Kanghong Biotech	Fase II (en desarrollo) Fase II (en desarrollo)	NCT02098720 NCT02194634
Inhibidor del TNF α	Infliximab	Retina Research Foundation	Fase I (en desarrollo)	NCT00695682
Inhibidores de tirosina-quinasa	Vatalanib	Novartis	Fase I/II (finalizado)	NCT00138632
	TG100801	TargeGen	Fase II (finalizado)	NCT00509548
	Pazopanib	GlaxoSmithKline	Fase II (finalizado)	NCT00733304 NCT01134055 NCT01362348
	AG013,958	Pfizer	Fase I/II (finalizado)	NCT00090532
	AL39324	Alcon Research	Fase I (finalizado)	NCT00992563
Inhibidores mTOR	Palomid -529	National Eye Institute	Fase I (finalizado)	NCT01271270
		Paloma Pharmaceuticals	Fase I (finalizado)	NCT01033721
Inhibidores de integrinas	ALG-1001	Allegro Ophthalmics	Fase I/II (en desarrollo)	NCT01749891
	Voloxicimab	Ophthotech Corporation	Fase I (finalizado)	NCT00782093
Anti tubulina	Combretastatina A-4 fosfato	Johns Hopkins University	Fase I/II (finalizado)	NCT01570790
Anti S1P	Sonepizumab	Lpath, + Pfizer	Fase II (en desarrollo)	NCT01414153
Antagonista de PDGF	Fovista®	Ophthotech Corporation	Fase III (en desarrollo)	NCT01940900
		Ophthotech Corporation	Fase III (en desarrollo)	NCT01940887
Antagonista de los canales transportadores de iones transmembrana	Lactato de Escualamina	Ohr Pharmaceutical	Fase II (en desarrollo)	NCT01678963
Antagonistas de los receptores Nicotínicos	Mecamylamina	CoMentis	Fase II (finalizado)	NCT00607750
			Fase II (finalizado)	NCT00414206
Antagonistas del sistema de complemento	POT-4 (inhibidor de fracción C3)	Potentia Pharmaceuticals	Fase I (finalizado)	NCT00473928
	ARC-1905 (inhibidor de fracción C5)	Ophthotech Corporation	Fase I (finalizado)	NCT00709527
		Ophthotech Corporation	Fase I (finalizado)	NCT00950638
LFG-316 (inhibidor de fracción C5)	Novartis Pharmaceuticals	Fase II (finalizado)	NCT01624636	
siRNA intravítreo:	PF-04523655	Quark Pharmaceuticals y Pfizer	Fase II (finalizado) = MONET study	NCT00713518
	Bevasiranib	OPKO Health	Fase III (suspendido tempranamente) = COBALT study	NCT00499590
	AGN211745	Allergan	Fase II (suspendido tempranamente)	NCT00395057

Resumen de la situación actual de los fármacos para tratamiento de la degeneración macular relacionada a la edad vascular en estudios clínicos.

Bibliografía

1. Smith AG, Kaiser PK. Emerging treatments for wet age-related macular degeneration. *Expert Opin Emerg Drugs* 2014;19:157-64.
2. Chong V. Age-related macular degeneration : Current treatment options. *Prescriber* 2014;4:25-8.
3. Wang Q, Li T, Wu Z, Wu Q, Ke X, Luo D, et al. Novel VEGF decoy receptor fusion protein conbercept targeting multiple VEGF isoforms provide remarkable anti-angiogenesis effect in vivo. *PLoS One* 2013;8:e70544.

4. Li X, Xu G, Wang Y, Xu X, Liu X, Tang S, et al. Safety and Efficacy of Conbercept in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results from a 12-Month Randomized Phase 2 Study: AURORA Study. *Ophthalmology* 2014;30:1–8.
5. Oh H, Takagi H, Takagi C, et al. The potential angiogenic role of macrophages in the formation of choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1891–1898
6. Jin M, He S, Worpel V, Ryan SJ, Hinton DR. Promotion of adhesion and migration of RPE cells to provisional extracellular matrices by TNF-alpha. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:4324–4332
7. Yang P, McKay BS, Allen JB, Jaffe GJ. Effect of NF-kappa B inhibition on TNF-alpha-induced apoptosis in human RPE cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2438–2446.
8. Yang P, Wisner JL, Peairs JJ, et al. RPE expression of cell survival factors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1755–1764.
9. Theodossiadis PG, Liarakos VS, Sfrikakis PP, Vergados I a, Theodossiadis GP. Intravitreal administration of the anti-tumor necrosis factor agent infliximab for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2009;147:825–30, 830.e1.
10. Sasore T, Reynolds AL, Kennedy BN. *Retinal Degenerative Diseases*. Ash JD, Grimm C, Hollyfield JG, Anderson RE, LaVail MM, Bowes Rickman C, editors. New York, NY: Springer New York; 2014;801:805–11.
11. Engelman J a, Luo J, Cantley LC. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. *Nat Rev Genet* 2006;7:606–19.
12. Scott EN, Meinhardt G, Jacques C, Laurent D, Thomas AL. Vatalanib: the clinical development of a tyrosine kinase inhibitor of angiogenesis in solid tumours. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:367–79
13. Rani S, Trivandrum J. Drops for DMRE. *Kerala Journal of ophthalmology*. 2009;21: 182-85.
14. Janes MR, Limon JJ, So L, Chen J, Lim RJ, Chavez M a, et al. Effective and selective targeting of leukemia cells using a TORC1/2 kinase inhibitor. *Nat Med* 2010;16:205–13.
15. Shor B, Gibbons JJ, Abraham RT, Yu K. Targeting mTOR globally in cancer: Thinking beyond rapamycin. *Cell Cycle* 2009;3831–7.
16. Xue Q, Hopkins B, Perruzzi C, Udayakumar D, Sherris D, Benjamin LE. Palomid 529, a novel small-molecule drug, is a TORC1/TORC2 inhibitor that reduces tumor growth, tumor angiogenesis, and vascular permeability. *Cancer Res* 2008;68:9551–7.
17. Dalal M, Jacobs-el N, Nicholson B, Tuo J, Chew E, Chan C, et al. Subconjunctival Palomid 529 in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;2705–9.
18. Humar R, Kiefer FN, Berns H, Resink TJ, Battegay EJ. Hypoxia enhances vascular cell proliferation and angiogenesis in vitro via rapamycin (mTOR)-dependent signaling. *FASEB J* 2002;16:771–80.
19. Dejneka NS, Kuroki AM, Fosnot J, Tang W, Tolentino MJ, Bennett J. Systemic rapamycin inhibits neovascularization in mice retinal and choroidal. *Mol Vis* 2004;22;10:964-72.
20. Sharma A. Newer Molecular Targets For the Management of DME A number of candidates could lead to new treatments . Evidence From Clinical Trials of iCo-007. 2013;1–10.
21. Ricart AD, Tolcher AW, Liu G, Holen K, Schwartz G, Albertini M, et al. Volociximab, a chimeric monoclonal antibody that specifically binds alpha5beta1 integrin: a phase I, pharmacokinetic, and biological correlative study. *Clin Cancer Res* 2008 1;14:7924–9.
22. Kim S, Bell K, Mousa SA, Varner JA. Regulation of angiogenesis in vivo by ligation of integrin a5h1with the central cell-binding domain of fibronectin. *Am J Pathol* 2000;156:1345-62.
23. Patterson DM, Rustin GJS, Serradell N, Rosa E, Bolós J. Combretastatin A-4 phosphate. *Drugs Future* 2007;32:1025.
24. Chang LK. Overview of Emerging Molecular Therapies for Neovascular DMRE. *Retinal Physician* 2014;001:1-5.
25. Maines LW, French KJ, Wolpert EB, Antonetti D a, Smith CD. Pharmacologic manipulation of sphingosine kinase in retinal endothelial cells: implications for angiogenic ocular diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006 ;47:5022-31.
26. Xie B, Shen J, Dong A, Rashid A, Stoller G, Campochiaro PA. Blockade of Sphingosine-1-phosphate Reduces Macrophage Influx and Retinal and Choroidal Neovascularization. *J Cell Physiol* 2010;218:192–8.
27. Campochiaro PA, Glaser BM. Platelet-derived growth factor is chemotactic for human retinal pigment epithelial cells. *Arch Ophthalmol* 1985;103:576-9.
28. Choudary P, Chen W, Hunt R. Production of

- platelet-derived growth factors by interleukin-1b and transforming growth factor- b stimulate RPE cells and leads to contraction of collagen gels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:824-33.
29. Li X, Ponten A, Aase K, et al. PDGF-C is a new protease-activated ligand for the PDGF alpha receptor. *Nat Cell Biol* 2000;2:302-9.
 30. Claesson-Welsh L, Eriksson A, Westermark B, et al. cDNA cloning and expression of the human A-type platelet derived growth factor receptor establishes structure similarity to the B-type PDGF receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:4917-21.
 31. Adamis AP. The rationale for drug combinations in age-related macular degeneration. *Retina* 2009;29:S42e4.64.
 32. Sundaram P, Kurniawan H, Byrne ME, Wower J. Therapeutic RNA aptamers in clinical trials. *Eur J Pharm Sci* 2013;48:259-71
 33. Hanout M, Ferraz D, Ansari M, Maqsood N, Kherani S, Sepah YJ, et al. Therapies for neovascular age-related macular degeneration: current approaches and pharmacologic agents in development. *Biomed Res Int* 2013;2013:830-837.
 34. Holz FG, Schmitz-valckenberg S, Fleckenstein M. Recent developments in the treatment of age-related macular degeneration. *J Clin Invest* 2014;124:1430-8
 35. Ni Z, Hui P. Emerging pharmacologic therapies for wet age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2009;223:401-10.
 36. Ni X, Castanares M, Mukherjee A , Lupold SE. Nucleic acid aptamers: clinical applications and promising new horizons. *Curr Med Chem* 2012;18:4206-14.
 37. Biesecker G, Dihel L, Enney K, Bendele R a. Derivation of RNA aptamer inhibitors of human complement C5. *Immunopharmacology* 1999;42:219-30.
 38. Castanotto D, Rossi JJ. The promises and pitfalls of RNA-interference-based therapeutics. *Nature* 2009;457:426-33.
 39. Wang J, Lu Z, Wientjes MG, Au JL-S. Delivery of siRNA therapeutics: barriers and carriers. *AAPS J* 2010;12:492-503.
 40. Tang G. siRNA and miRNA: an insight into RISCs. *Trends Biochem Sci* 2005;30:106-14.
 41. Grimm D. Small silencing RNAs: state-of-the-art. *Adv Drug Deliv Rev* 2009;61:672-703.
 42. Brafman A, Mett I, Shafir M, Gottlieb H, Damari G, Gozlan-Kelner S, et al. Inhibition of oxygen-induced retinopathy in RTP801-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3796-805.
 43. Shoshani T, Faerman A, Mett I, Tenne T, Gorodin S, Moshel Y, et al. Identification of a Novel Hypoxia-Inducible Involved in Apoptosis Identification of a Novel Hypoxia-Inducible Factor 1 Responsive Gene , RTP801 , Involved in Apoptosis. *Mol Cell Biol* 2002;22:2282 - 2293.
 44. Jin H-O, An S, Lee H-C, Woo S-H, Seo S-K, Choe T-B, et al. Hypoxic condition- and high cell density-induced expression of Redd1 is regulated by activation of hypoxia-inducible factor 1alpha and Sp1 through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway. *Cell Signal* 2007;19:1393-403.
 45. Nguyen QD, Schachar R a, Nduaka CI, Sperling M, Basile a S, Klamerus KJ, et al. Phase 1 dose escalation study of a siRNA targeting the RTP801 gene in age-related macular degeneration patients. *Eye (Lond)* 2012;26:1099-105.
 46. Whitehead K a, Langer R, Anderson DG. Knocking down barriers: advances in siRNA delivery. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8:129-38.
 47. Perkel JM. Update AT. RNAi THERAPEUTICS: 2007;454-6.
 48. Garba AO, Mousa S a. Bevasiranib for the treatment of wet, age-related macular degeneration. *Ophthalmol Eye Dis* 2010;2:75-83.
 49. Ambati J. Age-related macular degeneration and the other double helix. The Cogan Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2165-9.
 50. Kaiser PK, Symons RCA, Shah SM, Quinlan EJ, Tabandeh H, Do D V, et al. RNAi-based treatment for neovascular age-related macular degeneration by Sirna-027. *Am J Ophthalmol* 2010;150:33-39.
 51. Ferrara N, Gerber H-P, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669-76.
 52. Carmeliet P, Moons L, Luttun a, Vincenti V, Compernelle V, De Mol M, et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat Med* 2001;7:575-83.
 53. Dias JR, Bu E, Maia M, Penha FM, Farah ME. Cytokines in neovascular age-related macular degeneration : fundamentals on targeted combination therapy. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1631-8.