

DERLEME

REVIEW

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu: Oküler Genetik Çalışmalar**Age-Related Macular Degeneration: Ocular Genetic Studies**¹Burhan BAŞKAN / ORCID No: 0000-0002-2481-9892¹Dr. Öğr. Üyesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Van, Türkiye**Geliş Tarihi/Received:** 02/06/2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 01/08/2025 **DOI:** 10.37783/CRJ-0537**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Süphan Mahallesi Hava Yolu Kavşağı 1. Kilometre Edremit/Van/Türkiye**Tel./Phone:** +905376629959 **E-posta/E-mail:** drburhanbaskan@gmail.com**ÖZ**

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), genetik yatkınlık ve çevresel etkenlerin bir araya gelmesiyle ortaya çıkan, çok yönlü ve kompleks bir rahatsızlıktır. Genetik çeşitlilikler ile YBMD arasındaki bağlantıların sürekli olarak gün yüzüne çıkması, genlerin bu hastalığın gelişimindeki kritik önemini desteklemektedir. Bu doğrultuda, genetik testler ve poligenik skorlamalar, tedaviye olan eğilimi ve yanıtı öngörmek amacıyla geliştirilmiştir. Ancak, bu yöntemlerin etkinliği henüz kanıtlanmamıştır. Dahası, bireyin genetik yapısının incelenmesinin tedavi sonuçlarını iyileştirdiğine dair klinik bir veri bulunmamaktadır. Bu detaylı derleme, umut vadeden terapötik hedefler olabilecek ana patogenetik yollardaki genetik çeşitlilikleri özetlemektedir. Komplement sisteminin aşırı aktivasyonu önemli bir rol oynadığından, komplement proteinlerini hedef alan müdahaleler, gelecek vaat eden bir tedavi yaklaşımı olarak değerlendirilmektedir. Burada, komplement sistemini düzenleyen ve şu anda klinik araştırmalarda olan moleküllere, özellikle de ileri aşamadaki olanlara odaklanacağız. Gen terapisi, devrim niteliğinde, tek seferlik bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmakta ve retina hastalıkları alanındaki önemi hızla artmaktadır. Bu nedenle hem komplement baskılayıcı hem de anti-VEGF etkili gen terapilerinin klinik denemelerdeki son durumunu ele alacağız.

Anahtar kelimeler: Genetik varyasyonlar, moleküler mekanizmalar, tedavi yaklaşımları, YBMD, polimorfizm, gen tedavisi

Abstract

Age-related macular degeneration (AMD) is a multifaceted and complex disorder caused by a combination of genetic predisposition and environmental factors. The continuous unearthing of links between genetic variation and AMD supports the critical importance of genes in the development of this disease. Accordingly, genetic tests and polygenic scoring have been developed to predict the tendency and response to treatment. However, the effectiveness of these methods has not yet been proven. Moreover, there is no clinical data to suggest that studying an individual's genetic makeup improves treatment outcomes. This detailed review summarizes the genetic variations in the main pathogenetic pathways that may be promising therapeutic targets. Since overactivation of the complement system plays an important role, interventions targeting complement proteins are considered a promising treatment approach. Here, we will focus on molecules that regulate the complement system and are currently in clinical trials, especially those in advanced stages. Gene therapy stands out as a revolutionary, one-time treatment option, and its importance in the field of retinal diseases is rapidly increasing. For this reason, we will discuss the current status of gene therapies with both complement suppressor and anti-VEGF effects in clinical trials.

Keywords: Genetic variations, molecular mechanisms, treatment approaches, AMD, polymorphism, gene therapy

Giriş

Dünya genelinde yaklaşık %8'lik bir yaygınlık gösteren yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), çoğunlukla merkezi görmeyi etkileyerek, 60 yaş üzerindeki bireylerde görme keskinliğinin azalmasına ve körlüğe yol açan başlıca nedenlerden biridir.^{1,2} İleri evre YBMD'nin iki farklı tipi bulunmaktadır; vakaların %85'ini oluşturan atrofik/kuru YBMD'de, hastalığın ilerleyen aşamalarında drusen ve coğrafi atrofi (GA) gibi klinik belirtiler gözlenirken, vakaların %15'inde görülen eksüdatif/yaş tip YBMD'de ise anormal koroidal neovaskülarizasyon (KNV) gelişimi ve subretinal sıvı birikimi tespit edilmektedir.³

Yaşa Bağlı Göz Hastalıkları Araştırması (AREDS) çalışma grubu, drusenlerin, pigment anormalliklerinin, GA'nın ve CNV'nin varlığına dayanarak klinik özelliklere göre bir sınıflandırma sistemi geliştirmiştir.⁴ Aile geçmişi ve çevresel etkenlerin YBMD'ye olan yatkınlığı etkilediği bilinmektedir.⁵

Son yıllarda, genom çapı ilişkilendirme çalışmaları (GWAS'lar) sayesinde YBMD yatkınlığını etkileyen genetik mutasyonların sayısı giderek artmaktadır. Bu derlemede, özellikle tedavi hedefi olma potansiyeli taşıyan yollardaki mutasyonlar ön planda tutularak, YBMD patogeneğinde rol oynayan başlıca genetik varyantlara odaklanılacaktır.⁶

Bu bağlamda, temel patogenetik süreçlerdeki genetik varyantların etkileri hakkında elde edilen bilgilerden yararlanılarak şu anda klinik araştırmalarda incelenen moleküller tanıtılacaktır.

YBMD Genetiği ve Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları

YBMD'nin genetik altyapısı oldukça karmaşıktır. Bugüne kadar gerçekleştirilen en kapsamlı genom çapında ilişkilendirme çalışması (GWAS), bu hastalığın gelişiminde rol oynayan 34 farklı gen bölgesinde 52 ayrı varyantın bulunduğunu ortaya koymuştur.⁷ GWAS'lar, binlerce bireyde sıkça rastlanan, ancak düşük etkiye sahip genetik çeşitlilikleri belirlemeye odaklanır. Tek bir genin yüksek etkili mutasyonu ile belirlenen monogenik özellikler için genetik bağlantı analizleri uygun olsa da, GWAS'lar, karmaşık bir hastalıkla tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) arasındaki ilişkileri aydınlatmak için tasarlanmıştır. Her bir SNP, kalıtsal riskin sadece küçük bir kısmını açıklasa da, onlarca, yüzlerce veya binlerce SNP'nin bir araya gelmesiyle ortaya çıkan toplam etki, tek bir monogenik varyantın etkisine benzer bir risk oluşturabilir.⁸ YBMD üzerine yapılan ilk GWAS, komplement faktör H genine odaklanmış, ardından

HTRA serin peptidaz (ARMS2/HTRA1) geni incelenmiştir. O zamandan bu yana, komplement sistemi, oksidatif stres, lipid metabolizması, DNA hasarını onarım mekanizmaları ve anjiyogenez ile ilgili aday genlerdeki varyantları hedef alan sonraki GWAS'lar, YBMD ile ilişkilendirilmiştir.

CFH Geni ve YBMD İlişkisi

Komplement faktör H (CFH), C3 molekülünün parçalanmasını tetikleyerek ve yıkım ürünlerinin ortadan kaldırılmasına yardımcı olarak önemli bir rol oynar. rs1061170 olarak bilinen CFH genetik varyantının YBMD ile güçlü bir ilişkisi olduğuna dair önemli kanıtlar mevcuttur.^{9,10} Bu varyant, heparan sülfat proteoglikanlarına bağlanma yeteneğini azaltarak Bruch membranında (BrM) lipoprotein birikimine ve sonuç olarak drusen oluşumunun ilerlemesine katkıda bulunur.¹¹ Ayrıca, bu mutasyon CFH'nin C-reaktif protein (CRP) ile etkileşimini etkiler; CRP ise inflamasyonun önemli bir göstergesidir.¹² Yüksek CRP seviyelerinin YBMD ile bağlantılı olduğuna dair bulgular bulunmaktadır.¹³

Komplement C3

C3 geninde bulunan rs2230199 ve rs1047286 polimorfizmlerinin YBMD'ye olan yatkınlıkla bağlantılı olduğu birçok kez gösterilmiştir.^{14,15} Ayrıca, bazıları YBMD ile güçlü bir şekilde alakalı olduğu saptanan 71 ender yanlış anlamlı varyasyon tespit edilmiştir.^{16,17}

Komplement Faktörü B/Komplement 2 (CFB/C2)

Komplement faktör B (CFB) geni, CFH gibi, alternatif komplement yolunu düzenleyici bir role sahip genetik bir faktördür. Yapılan araştırmalar, CFB genindeki rs641153 ve rs415667 polimorfizmlerinin YBMD'ye karşı koruyucu etkisi olduğunu ortaya koymuştur. Aynı zamanda, C2 genindeki rs9332739 ve rs547154 varyantlarının varlığının hastalığın ileri evrelerine ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir.^{18,19}

Komplement C9

YBMD ile ilişkili olan C9 geninde, rs34882957 olarak adlandırılan ender bir yanlış anlamlı varyant bulunmaktadır.¹⁶

Komplement Faktörü I (CFI)

Komplement kontrolünde kritik bir rol oynayan serin proteinaz, CFI geni tarafından üretilir.²⁰ Yapılan çalışmalar, rs2285714 varyantını taşıyan bireylerde YBMD gelişme riskinin önemli ölçüde yüksek olduğunu göstermiştir.²¹

PLEKHA/ARMS2/HTRA-1

PLEKHA/ARMS2/HTRA kümesi, CFH ile birlikte YBMD'nin ortaya çıkışında önemli bir genetik risk

faktörüdür. Özellikle, ARMS2 ve HTRA1 genlerini çevreleyen rs10490924/A69S polimorfizmi, YBMD için güçlü bir genetik risk göstergesi olarak kabul edilmektedir.^{22,23} Hastalığa olan duyarlılığa yol açan kesin mekanizma tam olarak anlaşılmamış olsa da, ARMS2 A69S polimorfizminin, özellikle Doğu Asya popülasyonlarında, ileri evre YBMD'de anti-VEGF tedavisine yanıtı etkilediği bulunmuştur.²⁴

Pegcetacoplan (C3 İnhibitörü)

Komplement kaskadının merkezi proteini olan C3'ü inhibe eder. C3'ün C3a ve C3b'ye bölünmesini engelleyerek hem intravasküler hem de ekstrasvasküler hemolizi kontrol eder.

C3 inhibisyonu, terminal kompleman aktivasyonunu (C5b-9/Membran Atak Kompleksi) ve C3b aracılı hücre opsonizasyonunu engelleyerek retina hücre ölümünü azaltır.²⁵

Avacincaptad Pegol (C5 İnhibitörü)

C5 proteinini inhibe eder, C5'in C5a (proinflamatuvar anafilatoksin) ve C5b'ye (membran atak kompleksi başlatıcısı) bölünmesini önler. Terminal komplement yolunun aktivasyonunu bloke eder, böylece hücre lizisine yol açan MAC oluşumunu engeller.²⁶

Oksidatif Stres Genleri

Retinadaki yüksek metabolizma aktivitesi, dokuyu oksidatif strese karşı savunmasız hale getirir.⁶ Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile ortadan kaldırılması arasındaki dengesizliğin neden olduğu hücre hasara yol açar. Bu hasarın boyutu, antioksidan mekanizmaların etkinliğine ve serbest radikallerin miktarına bağlıdır.

Manganez Süperoksit Dismutaz (MnSOD)

Mitokondride bulunan manganez süperoksit dismutaz (MnSOD), hücreleri üretilen ROS'un zararlı etkilerinden korur. MnSOD geninde tanımlanmış dört fonksiyonel polimorfizm bulunmaktadır. Araştırmalar, MnSOD geninin Ala-9Val ve Ile58Thr polimorfizmleri ile ıslak tip YBMD arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir.¹⁶ Yüksek aktiviteye sahip bir manganez süperoksit proteininin aşırı üretimi, daha sonra demir iyonları ile reaksiyona girerek daha toksik hidroksil radikallerine dönüşen aşırı miktarda hidrojen peroksit oluşturabilir ve bu da ROS yükünü artırır.²⁰

Demir Homeostaz Genleri

Demir, Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonları aracılığıyla ROS oluşumunu destekleyerek hücre hasara

katkıda bulunur. YBMD'den etkilenen gözlerde demir konsantrasyonu, sağlıklı gözlerle kıyasla belirgin şekilde yüksektir. Bu durum, demir birikiminin YBMD gelişiminde rol oynayabileceği ihtimalini akla getirmektedir.²⁷ Hem oksijenaz-1 (HO-1) ve hem oksijenaz-2 (HO2), HMOX1 ve HMOX2 genleri tarafından kodlanırlar ve demirin neden olduğu oksidatif stresin göstergeleridir. Yapılan çalışmalarda, HMOX1 genindeki rs2071747 polimorfizminin YBMD'nin ıslak tipe dönüşümüyle ilişkili olduğu, HMOX2 genindeki rs2270363 polimorfizminin ise kuru tip YBMD ile ilişkili olduğu bulunmuştur.²¹

Lipid Metabolizması İle İlgili Genler

Lipid metabolizmasının YBMD'deki rolü tam olarak aydınlatılmamış olsa da, mevcut literatür özellikle yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolün bu hastalığın patogenezinde yer aldığını göstermektedir.²⁸

Apolipoproteinler (Apo)

Apolipoprotein E (ApoE), lipoproteinler ve LDL reseptörleri arasındaki etkileşimi kolaylaştırarak kolesterolün taşınmasında ve hücreler tarafından kullanılmasında kritik bir role sahiptir. ApoE, fotoreseptör segmentlerinde, ganglion hücre tabakasında ve Bruch membranında (BrM) bulunur.²⁹ ApoE'nin ε2 alelinin ileri evre YBMD riskini artırdığı, ε4 alelinin ise ıslak tip YBMD'ye karşı koruyucu etkileri olduğu bilinmektedir.^{30,31}

ATP Bağlayıcı Kaset Taşıyıcı Ailesi: ABCA1 ve ABCA4

ABCA4 genindeki mutasyonlar, Stargardt hastalığına neden olur. Bu genin farklı varyantları YBMD'nin de dahil olduğu çeşitli fenotipik etkilere sahip olabilir. G1961E ve D2177N varyantlarının YBMD ile ilişkili olduğu bulunmuştur.³²

Yeni Damar Oluşumu (Neovaskülarizasyon)

Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF)

VEGF, endotel hücrelerinin göçünü, çoğalmasını ve yeni damar oluşumunu destekler. Bununla birlikte, proinflamatuvar bir faktör olarak lökositlerin göçünü tetikler, bu durum da lökositlerin VEGF üretimini artırmasına neden olur. Özellikle rs943080 olmak üzere çeşitli tek nükleotid polimorfizmleri (SNP), VEGF ve VEGFR-2 düzeylerini etkileyerek yeni damar oluşumu patogenezinde rol oynar ve anti-VEGF tedavilerine yanıtı etkiler.^{22,23}

Matriks Metalloproteinaz 3 Doku İnhibitörü (TIMP3)

TIMP3, Bruch membranındaki (BrM) retinal pigment epitel hücreleri (RPE) arasında bulunur ve matris metalloproteinazlara (MMP) bağlanarak BrM matriksinin birikimini yavaşlatır. Bu durum, BrM'nin kalınlaşmasına ve geçirgenliğinin azalmasına yol açar, bu da koroid ve RPE arasındaki besin maddelerinin taşınmasını engelleyebilir.³³

Biyo-Belirteçlerin Saptanması

YBMD ile bağlantılı tüm genetik lokuslar, erken teşhis ve YBMD türünün klinik özellikler, ilerleme ve tedaviye yanıt bakımından sınıflandırılması için biyo-belirteçler olarak kullanılabilir.

Komplement aktivasyonundan kaynaklanan hasar bölgesel olsa da, sistemik etkileri dışlanamaz.³⁴ Sistemik komplement aktivasyonunun hastalık patogeneze katkısı belirsizliğini korumaktadır. Birçok çalışma, YBMD'nin geç evrelerinde genotip ile komplement sisteminin temel oyuncularının değişen plazma seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Örneğin, CFI genindeki nadir varyantların serumda azalmış faktör I (FI) seviyelerine neden olduğu bildirilmiştir.^{16,35} Faktör Bb ve C5a'nın ileri düzey YBMD ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bulunmuştur.³⁶ Bazı kanıtlar ortaya çıkmasına rağmen sonuçlar farklı çalışmalar arasında tutarsızlıklar göstermiştir. Faktör D ve faktör I seviyelerinin, YBMD'li ve CFH Tyr402 mutasyonu taşıyan bireylerde azaldığı, diğer çalışmalarda ise arttığı bulunmuştur.^{37,38}

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Gen Tedavisi

Genetik retina hastalıkları alanında umut vaat eden ve sürekli gelişen bir yaklaşım olan gen tedavisi, birçok klinik çalışmanın başlatılması ve tamamlanmasıyla öne çıkmaktadır. Novartis ve Spark Therapeutics Inc. tarafından geliştirilen ve RPE65 eksikliğinin tedavisinde FDA onayı alan voretigene neparvovec, bu alandaki önemli bir başarıdır.¹⁰ Ayrıca, gen tedavisinin YBMD için de potansiyel bir tedavi yaklaşımı sunduğu gösterilmiştir. Retina dokusundaki karmaşık bağlantılar ağının, atrofi geliştikten sonra yeniden yapılandırılması zorlu bir süreçtir. Bu nedenle, gen tedavisinde hedeflenen amaç, retina pigment epitelinin (RPE) onarımı aracılığıyla fotoreseptör dejenerasyonunu, hasar oluşmadan önce durdurmaktır.³⁹ Gen tedavisi, temel genetik defektin yol açtığı niteliksel veya niceliksel eksikliklerin giderilmesini sağlayacak proteinlerin kalıcı ve devamlı üretimini amaçlamaktadır. Ayrıca, gen tedavisi ile

tek bir uygulamada ömür boyu süren bir çözüm elde etmek mümkündür. Bu özellikle, sık aralıklarla tekrarlanan tedavi gereksinimine sahip kronik rahatsızlıklar için büyük önem taşımaktadır.⁴⁰ İmmünolojik açıdan ayrıcalıklı bir konuma sahip olması ve sistemik yayılımı engelleyen kan-retina bariyerinin varlığı, gözü gen tedavisi uygulamaları için uygun bir model haline getirmektedir.⁴¹

Normal şartlarda hücreler, yüzeylerinde membran atak kompleksinin (MAC) birikimini engelleyen CD59 proteinini sentezler. Göz için tasarlanmış bir gen tedavisi yaklaşımı olan AAVCAGsCD59 (Janssen Research & Development), makula bölgesindeki retina hücrelerini, çözünebilir formdaki CD59 (sCD59) üretimini tetikleyerek MAC birikimini önlemeyi ve sonuçta ortaya çıkabilecek hasarı azaltmayı hedefler. Bu stratejinin temelini, koryokapiller damarların MAC birikimine karşı yüksek duyarlılığı ve koryokapillerdeki MAC birikiminin yaşam boyu artış göstermesi oluşturmaktadır.⁴² Günümüzde, ileri evre atrofik YBMD'de AAVCAGsCD59 tek enjeksiyonunun güvenliğini değerlendiren çeşitli çalışmalar devam etmektedir. HMR-1002 (NCT03585556) adlı çalışma, ıslak tip YBMD'den etkilenen gözlerde HMR59'un çift dozunu değerlendirirken, HMR-1001 (NCT03144999) denemesi, kuru tip YBMD'li hastalarda düşük, orta ve yüksek dozlarda HMR59 uygulamasını amaçlamaktadır. Her iki çalışma da, tedavinin uzun vadeli güvenliğini ve etkinliğini incelemeyi planlamaktadır. GT005 (Gyroscope Therapeutics Limited) ise, CFI proteinini kodlayan DNA dizisini içeren rekombinant ve replike olamayan adeno-iliskili virüs (AAV) vektörleri içermektedir. Güçlü genetik bağlantıları olan coğrafik atrofi bireylerde, GT005'in güvenliği, doza bağlı yanıtı ve etkinliği, şu anda faz 1 (FOCUS, NCT03846193) ve faz 2 (HORIZON, NCT04566445 ve EXPLORE, NCT04437368) klinik denemelerinde incelenmektedir.

Lineage Cell Therapeutics tarafından geliştirilen RG6501 (OpRegen) hücre tedavisinin, yaşa bağlı makula dejenerasyonu (AMD) kaynaklı coğrafi atrofi (GA) hastalarında yapılan faz 1/2a klinik çalışmasının (NCT02286089) 36 aylık sonuçları, tek seferlik uygulamanın görme fonksiyonu ve retina yapısında kalıcı iyileşme sağladığını ortaya koydu.⁴³

Anti-VEGF Tedavisi

Günümüzde anti-vasküler endotelial büyüme faktörleri (anti-VEGF'ler), yaş tip YBMD tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak, bu tedavilerin başarı oranı daha da artırılabilir ve başarılı olsalar dahi, sıkça tekrarlanmaları nedeniyle yaşam kalitesinde azalmaya neden olmaları, hasta uyumunu olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, YBMD'de yeni tedavi yaklaşımlarına

gereksinim duyulmaktadır. Yaş tip YBMD için gen tedavisi alanında geliştirilen çeşitli tedavi seçenekleri, genellikle tek bir enjeksiyon gerektirmesi nedeniyle faz 1/2 klinik denemelerde yer almaktadır. Bu durum, yaş tip YBMD'de daha kişiselleştirilmiş, minimal invaziv ve klinik uygulamaya daha uygun bir yaklaşımın geliştirilmesine olanak sağlayabilir.

AAV2-sFLT01 (Genzyme, a Sanofi Company), VEGF-A'yı inhibe eden sFLT-1 genini taşıyan bir vektörün tek doz olarak göziğine enjekte edilmesidir.⁴⁴ Başka bir şirket ise, daha önce tanımlanmış olan üründen yalnızca sFLT-1 füzyon sekansının IgG1'in Fc bölgesine bağlanması yönüyle farklılık gösteren rAAV.sFlt-1 (NCT01024998) adlı rekombinant adeno-ilişkili virüs (rAAV) gen tedavisi geliştirmiştir.⁴¹ Bu tedavinin, ıslak YBMD'de Eylea'nın indüklenebilir aşırı ekspresyonu sayesinde KNV oluşumunu engelleyeceği düşünülmektedir.⁴⁵ Ranibizumaba benzer çözünür bir anti-VEGF monoklonal antikor proteinini kodlayan genetik materyali içeren bir rAAV vektörü olan RGX-314 (Regenxbio, Inc.) de, subretinal enjeksiyon yoluyla uygulanmasının güvenli ve tolere edilebilir olduğu gösterilmiş ve devam eden faz I/IIa çalışması ile etkinliği araştırılmaktadır.⁴⁶ Yaş tip YBMD'de potansiyel bir tek uygulamalı tedavi olarak etkinliğini belirlemek amacıyla şu anda birçok klinik çalışma yürütülmektedir (NCT04514653, NCT04832724, NCT03999801, NCT05210803 ve NCT04704921).

Adverum Biotechnologies tarafından geliştirilen ADVM-022, aflibersept genini taşıyan ve replikasyon kusurlu bir adeno-ilişkili viral vektördür (rAAV). ADVM-022'nin preklinik incelemeleri, tek doz uygulamanın yaş tip YBMD'de uzun vadeli bir fayda sağlayabileceğini gösterdi.⁴⁷ Güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için şu anda bir faz 1 klinik çalışması yürütülmektedir (NCT03748784). Bir istisna dışında, ADVM-022 uygulamasının ardından ölçülen aflibersept seviyeleri terapötik aralıkta kalmıştır.⁴⁸ Aynı şirket tarafından ARTEMIS faz 3 çalışmasını başlatılmıştır. Bu çalışma, tek seferlik bir intravitreal (IVT) enjeksiyonu olarak Ixo-vec'in (ixoberogene soroparvovec) yaş tip YBMD olan hastalar için etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek üzere tasarlanmıştır. Şirket; dayanıklı, tek uygulamalı tedaviler geliştirmeyi hedeflemektedir ve bu tedaviler doktor sık göz içi enjeksiyonu ihtiyacını ortadan kaldırmayı amaçlamaktadır.⁴⁹

4D molecular Therapeutics tarafından geliştirilen 4D-150 tedavisi, VEGF-C'yi hedefleyen miRNA dizileri ve aflibersept geni içeren bir AAV vektörüdür. Devam eden klinik çalışma (NCT05197270), anti-VEGF tedavisine klinik yanıt veren hastalarda tek doz uygulamayı ve 24 aylık takibi içermektedir. Aynı zamanda OXB-201 olarak da bilinen

RetinoStat (Oxford BioMedica), endostatin ve anjiyostatin genlerini taşıyan bir lentiviral vektördür. Güvenli ve iyi tolere edildiği gösterilmiş olup, yeniden üretilebilir ve sürekli transgen ekspresyonu sağlamaktadır. Vakaların %71'inde neovasküler aktivitede azalma saptanmış, ancak yalnızca bir vakada intraretinal/subretinal sıvıda önemli bir azalma kaydedilmiştir.⁵⁰ Uzun dönem güvenliği halen değerlendirme aşamasındadır (NCT01678872). Innovent Biologics Co. Ltd. tarafından geliştirilen IBI302, VEGF baskılayıcı bir dizi (VEGFR1'in ekstrasellüler domain 2'sini ve VEGFR2'nin ekstrasellüler domain 3'ünü ihtiva eden) ve bir kompleman inhibitör fragmanı ile yapılandırılmış bir dekok reseptörüdür; bu alanlar Ig'nin Fc bölgesi aracılığıyla bağlanır. IBI302, endotelial hücre proliferasyonunun ve kompleman yolunun in vitro ortamda nötralize ettiğini göstermiştir.⁵¹ Kompleman inhibisyon bölümü aynı zamanda bir kompleman reseptör bağlanma bölgesini (CR1) de içermektedir. CR1, hem C4b hem de C3b'nin ayrılmasını destekler. Ek olarak, C3 konvertazlara karşı bozunma aktivitesini arttırmaktadır.⁵² Wang ve ark.,⁵³ IBI302'nin RPE'nin bütünlüğünü korumaya yardımcı olabileceğini öne sürmektedirler. Mevcut durumda bir faz II çalışması devam etmektedir (NCT04820452). Ayrıca, erken faz I çalışması (NCT05099094), bir fare modelinde eksüdatif YBMD'de etkili olan VEGFA antikorunu eksprese eden, entegrasyon eksikliğine sahip bir lentiviral vektör (IDLV) olan BD311'i (Shanghai BDgene Co., Ltd.) değerlendirmektedir.⁵⁴

Gelecekteki faz 3 klinik deneme sonuçları, bu tedavilerden hangisinin ıslak tip YBMD için gelecek yenilikçi tedavi olacağını ortaya koyacaktır.

Sonuç

Bu derleme, günümüz bilgisi ışığında YBMD'nin gelişiminde rol oynayan başlıca patogenetik yolları ve ilişkili polimorfizmleri değerlendirmekte ve etkinliklerini doğrulamaya yönelik devam eden klinik çalışmalardaki moleküllerin bir özetini sunmaktadır. Genetik yapının bireysel düzeyde değerlendirilmesinin önemini vurgulayarak, özellikle kompleman baskılanmasından yarar sağlayacak olanların ve hastalığı diğer mekanizmalar aracılığıyla ilerleyenlerin ayrılmasını amaçlamaktadır. Bugüne kadar, hem anti-VEGF aktivitesi hem de kompleman modülasyonu alanlarında bazı yeni tedaviler gelecek vaat eden sonuçlar göstermiştir. Bilhassa kompleman alanında, baskılanması gereken kaskad bölümünün ve uygulanması gereken yöntemin daha da netleşmesiyle ilerleme kaydedilmiştir. Özellikle iki ilaç şirketi, APL-2 ve Zimura gibi kompleman temelli ilaçların geliştirilmesinde ileri

bir aşamadır ve yaklaşan faz III denemeleri, bir tedavi seçeneği olarak kompleman modülasyonunun potansiyelini ortaya çıkaracaktır. Retinal hastalıklar için Luxturna'nın onay alması ışığında, gen tedavisine yenilikçi, güçlü ve uzun vadeli bir tedavi alternatifi olarak özel bir dikkat gösterilmiştir. Faz I ve II'deki çeşitli çalışmalar, anti-VEGF ve kompleman ürünlerinin yapısal hücre üretimini indüklemek için gen tabanlı tedaviyi aramaktadır. Bu iki yaklaşımın da yakın gelecekte çok önemli bir rol oynaması beklenmektedir, ancak diğer düzenleyici mekanizmaların ortaya çıkarılmasıyla birlikte farklı tedavi seçenekleri de araştırılabilmektedir.

Teşekkür

Öncelikle bu derlemeyi hazırlamama imkan sunan Prof. Dr. Mehmet ÇITIRIK hocama ve çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım. Tüm eğitim hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen her zaman yanımda olan sevgili aileme teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Açıklama

Derlemede adı geçen ruhsat/izin sahipleri veya ürünlerle herhangi bir finansal ilintim yoktur.

Kaynaklar

- 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*. 2014;2(2):e106-e116. doi:10.1016/S2214-109X(13)70145-1
- Patel N, Adewoyin T, Chong NV. Age-related macular degeneration: A perspective on genetic studies. *Eye*. 2008;22(6):768-776. doi:10.1038/sj.eye.6702925
- Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2000;342(7):483-492. doi:10.1056/NEJM200002173420707
- Ferris FL III, Davis MD, Clemons TE, et al. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(11):1570-1574. doi:10.1001/archophth.123.11.1570
- Coleman HR, Chan CC, Ferris FL III, Chew EY. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2008;372(9652):1835-1845. doi:10.1016/S0140-6736(08)61753-1
- Desmetre TJ. Epigenetics in age-related macular degeneration (AMD). *J Fr Ophthalmol*. 2018;41(9):e407-e415. doi:10.1016/j.jfo.2018.08.017
- Fritsche LG, Igl W, Bailey JN, et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet*. 2016;48(2):134-143. doi:10.1038/ng.3432
- Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet*. 2018;50(9):1219-1224. doi:10.1038/s41588-018-0125-1
- Edwards AO, Ritter R, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308 (5720):421-424. doi:10.1126/science.1109557
- Park DH, Connor KM, Lambiris JD. The challenges and promise of complement therapeutics for ocular diseases. *Front Immunol*. 2019;10:1007. doi:10.3389/fimmu.2019.01007
- Parente R, Clark SJ, Inforzato A, Day AJ. Complement factor H in host defense and immune evasion. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(9):1605-1624. doi:10.1007/s00018-017-2387-6
- Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308(5720):419-421. doi:10.1126/science.1109557
- Seddon JM, Gensler G, Milton RC, Klein ML, Rifai N. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *JAMA*. 2004;291(6):704-710. doi:10.1001/jama.291.6.704
- Maller JB, Fagerness JA, Reynolds RC, Neale BM, Daly MJ, Seddon JM. Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet*. 2007;39(10):1200-1201. doi:10.1038/ng2064
- Thakkinian A, McKay GJ, McEvoy M, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between complement component 3 and age-related macular degeneration: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2011;173(12):1365-1369. doi:10.1093/aje/kwq488
- Seddon JM, Yu Y, Miller EC, et al. Rare variants in CFI, C3 and C9 are associated with high risk of advanced age-related macular degeneration. *Nat Genet*. 2013;45(11):1366-1370. doi:10.1038/ng.2742
- Qian-Qian Y, Yong Y, Jing Z, et al. Nonsynonymous single nucleotide polymorphisms in the complement component 3 gene are associated with risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Gene*. 2015;561(2):249-255. doi:10.1016/j.gene.2015.05.023
- Wang X, Zhang Y, Zhang MN. Complement factor B polymorphism (rs641153) and susceptibility to age-related macular degeneration: Evidence from published studies. *Int J Ophthalmol*. 2013;6(6):861-867. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2013.04.02
- Thakkinian A, McEvoy M, Chakravarthy U, et al. The association between complement component 2/complement factor B polymorphisms and age-related macular degeneration: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2012;176(5):361-372. doi:10.1093/aje/kws068
- Yu Q, Zhu J, Yao Y, Sun C. Complement family member CFI polymorphisms and AMD susceptibility from a comprehensive analysis. *Biosci Rep*. 2020;40:BSR20200406. doi:10.1042/BSR20200406
- Van de Ven JP, Nilsson SC, Tan PL, et al. A functional variant in the CFI gene confers a high risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet*. 2013;45(7):813-817. doi:10.1038/ng.2610
- Kanda A, Chen W, Othman M, et al. A variant of mitochondrial protein LOC387715/ARMS2, not HTRA1, is strongly associated with age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(41):16227-16232. doi:10.1073/pnas.0706584104
- Mullins RF, McGwin G Jr, Searcey K, et al. The ARMS2 A69S polymorphism is associated with delayed rod-mediated dark adaptation in eyes at risk for incident age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2019;126(4):591-600. doi:10.1016/j.ophtha.2018.10.041
- Zhang J, Liu Z, Hu S, Qi J. Meta-analysis of the pharmacogenetics of ARMS2 A69S polymorphism and the response to advanced age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res*. 2021;64(2):192-204. doi:10.1159/000510897
- Tze Wei Chan, Hein Than, Tertius Tuy, et al. Pegcetacoplan: the first and only C3-targeted therapy for the treatment of adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Expert Rev Hematol*. 2025;18(1):11-20. doi:10.1080/17474086.2024.2440101
- Carl J Danzig, Arshad M Khanani, Anat Loewenstein C5 inhibitor avacincaptad pegol treatment for geographic atrophy: a comprehensive review. *Immunotherapy*. 2024;16(12):779-790. doi:10.1080/1750743X.2024.2368342
- Hahn P, Milam AH, Dunaief JL. Maculas affected by age-related macular degeneration contain increased chelatable iron in the retinal pigment epithelium and Bruch's membrane. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(8):1099-1105. doi:10.1001/archophth.121.8.1099

28. Restrepo NA, Spencer KL, Goodloe R, et al. Genetic determinants of age-related macular degeneration in diverse populations from the PAGE study. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(10):6839-6850. doi:10.1167/iops.14-15103
29. Anderson DH, Ozaki S, Nealon M, et al. Local cellular sources of apolipoprotein E in the human retina and retinal pigmented epithelium: Implications for the process of drusen formation. *Am J Ophthalmol.* 2001;131(6):767-781. doi:10.1016/S0002-9394(01)00711-X
30. Baird PN, Guida E, Chu DT, Vu HT, Guymer RH. The epsilon2 and epsilon4 alleles of the apolipoprotein gene are associated with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(5):1311-1315. doi:10.1167/iops.03-1121
31. Souied EH, Benlian P, Amouyel P, et al. The ~4 allele of the apolipoprotein E gene as a potential protective factor for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 1998;125(3):353-359. doi:10.1016/S0002-9394(98)00341-6
32. Allikmets R. Further evidence for an association of ABCR alleles with age-related macular degeneration. The International ABCR Screening Consortium. *Am J Hum Genet.* 2000;67(2):487-491. doi:10.1086/303030
33. Kamei M, Hollyfield JG. TIMP-3 in Bruch's membrane: changes during aging and in age-related macular degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(10):2367-2375. doi:10.1167/iops.99-02404
34. Geerlings MJ, de Jong EK, den Hollander AI. The complement system in age-related macular degeneration: a review of rare genetic variants and implications for personalized treatment. *Mol Immunol.* 2017;84:65-76. doi:10.1016/j.molimm.2016.02.005
35. Kavanagh D, Yu Y, Schramm EC, et al. Rare genetic variants in the CFI gene are associated with advanced age-related macular degeneration and commonly result in reduced serum factor I levels. *Hum Mol Genet.* 2015;24(13):3861-3870. doi:10.1093/hmg/ddv106
36. Reynolds R, Hartnett ME, Atkinson JP, Giclas PC, Rosner B, Seddon JM. Plasma complement components and activation fragments: associations with age-related macular degeneration genotypes and phenotypes. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(12):5818-5827. doi:10.1167/iops.09-3928
37. Silva AS, Teixeira AG, Bavia L, et al. Plasma levels of complement proteins from the alternative pathway in patients with age-related macular degeneration are independent of complement factor H Tyr⁴⁰²His polymorphism. *Mol Vis.* 2012;18:2288-2299.
38. Stanton CM, Yates JR, den Hollander AI, et al. Complement factor D in age-related macular degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(12):8828-8834. doi:10.1167/iops.11-7030
39. Raimondi R, Zollet P, De Rosa FP, et al. Where are we with RPE replacement therapy? A translational review from the ophthalmologist perspective. *Int J Mol Sci.* 2022;23:682. doi:10.3390/ijms230100682
40. Khanani AM, Thomas MJ, Aziz AA, et al. Review of gene therapies for age-related macular degeneration. *Eye.* 2022;36(2):303-311. doi:10.1038/s41433-021-01713-5
41. Moore NA, Bracha P, Hussain RM, Morral N, Ciulla TA. Gene therapy for age-related macular degeneration. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17(10):1235-1244. doi:10.1080/14712598.2017.1385178
42. Mullins RF, Schoo DP, Sohn EH, et al. The membrane attack complex in aging human choriocapillaris: Relationship to macular degeneration and choroidal thinning. *Am J Pathol.* 2014;184(11):3142-3153. doi:10.1016/j.ajpath.2014.02.035
43. OpRegen® (RG6501) 36-Month Visual Acuity Results Featured at Clinical Trials at the Summit 2025. *BioSpace.* Published June 23, 2025. Accessed June 24, 2025.
44. Heier JS, Kherani S, Desai S, et al. Intravitreal injection of AAV2-sFLT01 in patients with advanced neovascular age-related macular degeneration: a phase 1, open-label trial. *Lancet.* 2017;390(10089):50-61. doi:10.1016/S0140-6736(17)31483-0
45. Reid CA, Nettesheim ER, Connor TB, Lipinski DM. Development of an inducible anti-VEGF rAAV gene therapy strategy for the treatment of wet AMD. *Sci Rep.* 2018;8(1):11763. doi:10.1038/s41598-018-29916-5
46. Grishanin R, Vuilleminot B, Sharma P, et al. Preclinical evaluation of ADV-022, a novel gene therapy approach to treating wet age-related macular degeneration. *Mol Ther.* 2019;27(1):118-129. doi:10.1016/j.yth.2018.10.018
47. Busbee B, Boyer DS, Khanani KM, et al. Phase 1 study of intravitreal gene therapy with ADV-022 for neovascular AMD (OPTIC trial). *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62:352. doi:10.1167/iops.62.5.352
48. Pecen PE, Kaiser PK. Current phase 1/2 research for neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015;26(3):188-193. doi:10.1097/ICU.0000000000000134
49. Adverum B"otechnology"es In"t"ates ARTEMIS Phase 3 Study Evaluat"ng Ixo-vec for Wet AMD - B"oSpace March 4, 2025.
50. Campochiaro PA, Lauer AK, Sohn EH, et al. Vector gene transfer of endostatin/angiostatin for macular degeneration (GEM) study. *Hum Gene Ther.* 2017;28(1):99-111. doi:10.1089/hum.2016.172
51. Ren X, Li J, Xu X, et al. IBI302, a promising candidate for AMD treatment, targeting both the VEGF and complement system with high binding affinity in vitro and effective targeting of the ocular tissue in healthy rhesus monkeys. *Exp Eye Res.* 2016;145:352-358. doi:10.1016/j.exer.2016.10.008
52. Khandhadia S, Cipriani V, Yates JRW, Lotery AJ. Age-related macular degeneration and the complement system. *Immunobiology.* 2012;217(2):127-146. doi:10.1016/j.imbio.2011.06.006
53. Wang J, Wang Y, Yu D, et al. Protective effect of a bispecific Fc-fusion protein on the barrier of human retinal pigment epithelial cells. *Ophthalmic Res.* 2021;64(4):656-663. doi:10.1159/000515873
54. Ling S, Yang S, Hu X, et al. Lentiviral delivery of co-packaged Cas9 mRNA and a Vegfa-targeting guide RNA prevents wet age-related macular degeneration in mice. *Nat Biomed Eng.* 2021;5(2):144-156. doi:10.1038/s41551-020-00615-w



Dr. Öğr. Üyesi Burhan BAŞKAN

2012 yılında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2012-2017 yılları arasında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesinde göz hastalıkları uzmanlık eğitimi aldı. Halen Sağlık Bilimleri Üniversitesi Van Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Öğretim Üyesi olarak göreve devam etmektedir. Tıbbi retina ve vitreoretinal cerrahi ile ilgilenmektedir.