

Kuru Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Yeni Tedavi Seçenekleri

New Treatment Options in Dry Type Age-Related Macular Degeneration

Samet GÜLKAŞ¹, Osman ÇEKİÇ¹

ÖZ

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ülkelerde yaşlı nüfusta en sık görme kaybı nedeni olarak bilinmektedir. Maküla bölgesinde fotoreseptörler, retina pigment epiteli ve koroid tabakasını etkileyen YBMD'nin patogeneğinde genetik faktörlerden çevresel faktörlere kadar geniş bir spektrum söz konusudur. Son yapılan çalışmalarla birlikte özellikle kuru tip YBMD patogeneğinde oksidatif stres, kompleman sistem, vizüel siklus toksin ürün birikimi gibi patofizyolojik mekanizmaların da etken olduğunun gösterilmesi, tedavide yeni ilaçların geliştirilmesinde yol gösterici olmuştur. Bu kısa derlemede, kuru tip YBMD tedavisi ile ilgili klinik kullanımda olan tedavi yöntemleri ile birlikte deneysel ve klinik faz çalışmaları devam etmekte olan yeni moleküller hakkında bilgi verilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kuru tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, coğrafik atrofi, Yeni tedavi, ilaçlar.

ABSTRACT

Age-related macular degeneration (AMD) is the most common cause of visual loss in older populations in developed countries. In the pathogenesis of AMD, there are wide spectrum in which photoreceptors, retinal pigment epithelium and choroidal sheet take part. Many different factors including genetic factors as well as environmental factors are accused for the etiology. Confirming the importance of oxidative stress, complement pathway, end-toxin products of visual cycle in the pathogenesis of dry type AMD has led to development of novel therapeutic agents in this disease. This article reviews recently developed molecules that are subjected to experimental and clinical trials for the treatment of dry type AMD in addition to ongoing treatment modalities.

Key Words: Dry type age-related macular degeneration, geographic atrophy, new treatment, drugs.

GİRİŞ

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), gelişmiş ülkelerde 65 yaş üstü bireylerde en sık görme kaybı nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışma sonucuna göre: 60-64, 65-69, 70-74, 75-79 yaş arası grupta coğrafik atrofi prevalansı sırasıyla %0.3, 0.5, 0.9, 1.8 iken, 80 yaş üzeri bireylerde bu oran %6.9'a çıkmaktadır.¹ Amerika Birleşik Devletleri'nde en az 11 milyon insanın YBMD'den etkilendiği ve yaklaşık 1.2 milyon insanın bu hastalıktan dolayı legal körlük düzeyinde olduğu bildirilmiştir.²

YBMD, genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve metabolik durumların da patofizyolojide rol oynadığı multifaktöryel bir hastalıktır.^{3,4} Son yıllarda kuru tip YBMD patogeneğinde özellikle oksidatif hasar, kompleman aktivasyonu, vizüel siklus ürünlerin birikimi, koroidal vasküler yetersizlik gibi mekanizmaları içeren patofizyolojik durumlar üzerinde durulmakta ve bununla ilgili yeni çalışmalar yapılmaktadır.⁵

1- M.D. Asistant, Marmara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Istanbul/TURKEY
GULKAS S., drsametgulkas@gmail.com
2- M.D. Professor, Marmara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Istanbul/TURKEY
CEKIC O., ocekiec@hotmail.com

Geliş Tarihi - Received: 02.06.2015
Kabul Tarihi - Accepted: 16.09.2016
Ret-Vit 2016;24:257-261

Yazışma Adresi/Correspondence Address:
M.D. Asistant, Samet GULKAS
Marmara University Faculty of Medicine,
Department of Ophthalmology, Istanbul/TURKEY

Phone: +90 216 657 06 06
E-mail: drsametgulkas@gmail.com

Bu kısa derleme, kuru tip YBMD ile ilgili güncel ve yeni tedavi yöntemleri hakkında bilgiler sunmaktadır.

DENEYSSEL VE KLİNİK TEDAVİ ÇALIŞMALARI

1. Antioksidanlar ve Vitaminler
2. Vizuel Siklus İnhibitörleri
3. Anti-inflamatuvar Ajanlar
4. Koroid Kan Akımını Arttıran Ajanlar
5. Nöroprotektif Ajanlar
6. Kök Hücre Tedavisi

1. Antioksidanlar ve Vitaminler

The Age Related Eye Disease Study 1-2 (AREDS1-2) çalışmalarında, 500mg C vitamini, 400IU E vitamini, 80mg çinko, 2mg bakır, lutein ve zeaxanthin kombinasyonunun kuru tip YBMD progresyonunu azalttığı gösterilmiştir.⁶⁻⁹

Crocetin, karotenoid yapıda bir dikarboksilik asit türevi olup deneysel olarak, kaspaz aktivitesini engellediği, oksidatif stresi azalttığı ve ışığa maruziyet sonucu oluşan retina hasarına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir.¹⁰

Curcumin in-vitro çalışma aşamasında incelenmekte olan bir antioksidandır. Kuru tip YBMD tanısı olan hastaların pluripotent kök hücrelerinden elde edilen RPE-benzeri hücrelerinde H2O2 ye bağlı oksidatif strese karşı hücre koruyucu etkisi olduğu ve reaktif oksijen radikallerin oluşumunu azalttığı ispatlanmıştır.¹¹

B vitamini alt sınıflarından B6, B9 ve B12'nin antioksidan etkilerinin yanı sıra, serum homosistin seviyesini düşürerek vasküler hastalık riskini azalttığı bilinmektedir. Randomize bir klinik çalışmada günlük olarak folik asit (B9), pridoksin (B6) ve siyanokobalamin (B12) alan kişilerde YBMD riskinin azaldığı rapor edilmektedir.¹²

2. Vizuel Siklus İnhibitörleri

Bu sınıftaki ajanları, vizüel siklus sonucu açığa çıkan lipofuscin ve N-retinylidene-N-retinylethanolamine (A2E) gibi toksik ürünlerin birikimini azaltıp retina pigment epiteli (RPE) ve fotoreseptör hücrelerin ölümünü engelleme amacıyla kullanılırlar:

Fenretinide (RT-101; ReVisionTherapeutics, San Diego, CA, USA) retinal bağlayıcı protein (RBP) ile all-trans retinol birleşimini önleyerek transtiretin-RBP kompleks oluşumuna engel olur. Doz bağımlı-geri dönüşümlü olarak RBP ve retinol sirkülasyonunda azalmaya neden olarak dolaylı yoldan lipofuscin ve A2E oluşumunu azaltır. Faz-2 çalışma aşamasında olan bu molekülle yapılan plasebo kontrollü çalışmada 100 ve 300 mg/gün dozlarda oral olarak uygulanması sonucu coğrafik atrofi olan hastalarda ilk 2 yılda lezyon gelişiminde azalma olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, dozdan bağımsız olarak Fenretinide kullanan grupta koroid neovaskülarizasyonu gelişiminde %45 oranında azalma görülmüştür.¹³

ACU-4429 (Emuxistat, Acucela, Seattle, Wa, USA) oral formda bir non-retinoid moleküldür. All-trans-retinol izomerizasyonu için gerekli RPE-spesifik 65kDa protein (RPE65)'in blokajını sağlar. Yapılan çok merkezli-randomize çift kör bir faz-2 çalışmada kuru tip YBMD hastalarında plasebo grubuna kıyasla coğrafik atrofi ilerleme oranında azalma sağladığı gösterilmiştir.¹⁴

3. Anti-İnflamatuvar Ajanlar

Kuru tip YBMD' de RPE hücreleri, bruch membranı ve koroidde lipofuscin gibi inflamatuvar birikimlerin sonucu kronik bir inflamasyon sürecinin etkili olduğu da görülmüştür.¹⁵⁻¹⁷ Bu yüzden kortikosteroidlerin anti-inflamatuvar ve anti-anjiojenik etkileri göz önünde bulundurularak kuru tip YBMD tedavisindeki etkisi deneme aşamasındadır. Iluvien (AlimeraSciences, Alpharetta, Ga, USA) molekülü YBMD hastalarında faz-2 çalışması devam etmekte olan enjekte edilebilir formda, fluocinolone asetonide içeren kortikosteroid yapıda bir intravitreal implanttır.¹⁸

POT-4 (Potentia Pharmaceuticals, Louisville, Ky, USA) molekülü kompleman faktör-3'e bağlanır ve bu yolla C3a-C3b oluşumu için gerekli proteolizisi engeller. İntravitreal yolla uygulanan ve yavaş salınımlı etkisi 6 ayda sonlanan bu molekülün faz-1 çalışması tamamlanmıştır.¹⁹

ARC-1905 anti-C5 aptameri olup, intravitreal yolla uygulanır ve faz-1 çalışmaları halen devam etmektedir.²⁰

Eculizumab (Soliris; Alexion Pharmeceuticals, Cheshire, CT, USA), faz-2 çalışma aşamasında olan kompleman faktör-5 (C5)'i bloke eden humanize monoklonal antikor olan paroksizmal noktürnal hemogloblobinüri hastalığında FDA onayı almış moleküldür. YBMD hastalarında intravenöz form olarak uygulandığı plasebo kontrollü faz-2 çalışmasında coğrafik atrofi ilerleme oranında ve drusen hacminde etkin bir değişiklik oluşturmadığı gösterilmiştir.^{21,22}

LGF-316 molekülü (Novartis, Basel, Switzerland) intravitreal yoldan uygulanan diğer bir anti-C5 antikorudur. Faz-2 çalışma sonuçları halen yayınlanmamıştır.²³

Lampalizumab (FCFD4514S; Genentech Inc, Roche, San Francisco, Ca, USA) molekülü alternatif kompleman yolağında faktör-D'ye karşı üretilen monoklonal Fab fragmanıdır. İntravitreal yolla uygulanan bu molekülün yapılan faz-2 çalışması sonucu bilateral coğrafik atrofi olan 143 hasta, 5mg,10mg ve sham tedavisi ile aylık ve 2 aylık periyotlarla takip edilmiştir. İlk 6 ayda etkisi başlamakla birlikte ortalama 18 aylık takipte coğrafik atrofi ilerlemesinde %24 oranında azalma saptanmıştır. Kompleman faktör inhibitör (CFI) mutasyonu olan coğrafik atrofi hastalarında, aylık lampalizumab enjeksiyonu sonrası 18 aylık periyotta, coğrafik atrofi ilerlemesinde %44 oranında azalma görülmüştür.²⁴

RN6G (Pfizer, NY, USA) molekülü intravenöz yolla uygulanan B-amyloid ve B-amyloid 42'nin C-terminaline karşı üretilen humanize monoklonal antikorudur. İleri evre kuru tip YBMD hastalarında yapılan faz-2 çalışması durdurulmuştur.²⁵

GSK933776 molekülü (Glaxo-Smith-Kline, Verona, İtalya) intravenöz yolla uygulanan B-amyloide karşı üretilen monoklonal humanize antikordur. Bu antikorun farelerin Bruch's membranlarında B-amyloid ve C3a birikimini azalttığı gösterilmiştir.²⁶ Faz-2 çalışması halen devam etmektedir.

4. Koroid Kan Akımını Düzenleyen Ajanlar

Dış retina tabakasına oksijen ve beslenme ortamı sağlayan koroid kan akımının ilerleyen yaşla birlikte azalmasının YBMD patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla koroid kan akımını düzenleyici ajanlar geliştirilmiştir:

MC-1101 (Macu CLEAR Inc, Plano, TX, USA) molekülü topikal damla formda üretilmiş olup, vazodilatasyona neden olan nitrik oksit üretimini tetikleyerek koroid kan akımını arttırmaktadır. Yapılan faz-1 çalışması sonucunda YBMD hastalarında koroid kan akım hızını ve hacmini arttırdığı, aynı zamanda anti-inflamatuvar ve anti-oksidan etkisi olduğu da gösterilmiştir.²⁷

Moxaverine molekülü oftalmik arter ve posterior silier arterde koroid ortalama akış hızını arttıran bir fosfodiesteraz inhibitörü olup YBMD hastalarında yapılan faz-2/3 çalışmaları devam etmekte olup henüz sonuçları açıklanmamıştır.²⁸

Tablo: Kuru tip YBMD'de klinik faz çalışması yapılan tedaviler.

Molekül	Etki Mekanizması	Uygulama Şekli	Çalışma Evresi
Oksidatif Stresi Azaltıcı İlaçlar ve Vitaminler			
AR EDS 2	Antioksidan	Oral	Faz-3
Crocetin	Anti-apoptotik Kaspas aktivite inhibisyonu	Oral	Hayvan Modeli (Deneysel)
Curcumin	Antioksidan	Oral	Hayvan Modeli (Deneysel)
Vitamin B6, B9, B12	Serum Homosistini Azaltıcı Etki	Oral	Faz-3
Vizüel Siklus İnhibitörleri			
Fenretinide	Retinol analogu Retinol-RBP kompleks inhibisyonu	Oral	Faz-2
ACU-429	Non-Retinoid molekül Retinol izomerizasyon inhibisyonu	Oral	Faz-2
Anti-İnflammatuar			
Iluwien (Fluocinolome acetone)	Kortikosteroid	İntravitreal İmplant	Faz-2
POT-4	C3 inhibitörü	İntravitreal enjeksiyon	Faz-1
ARC1905	Anti-C5 aptameri	İntravitreal enjeksiyon	Faz-1
Eculizumab	Humanize Anti-C5 antikor	İntravenöz	Faz-2
LGF-316	İnsan Anti-C5 antikor	İntravitreal enjeksiyon	Faz-2
Lampalizum ab	Monoklonal Fab fragmanı (anti-Faktör D)	İntravitreal enjeksiyon	Faz-2
RN6G	Humanize monoklonal Antikor (Anti-A β amyloid antikor)	İntravenöz	Faz-2
GSK933776	Humanize Ig G1 antikor (Anti-A β amyloid antikor)	İntravenöz	Faz-2
Koroid Kan Akımını Düzenleyici Ajanlar			
MC-1101	Koroid kan akımı regülasyonu	Topikal	Faz-2/3
Moxaverine	Fosfodiesteraz inhibitörü (Koroidal damarlarda anti-muskarinik etki)	İntravenöz	Faz-2
CNTF	Fotoreseptör apoptozis inhibisyonu	İntravitreal İmplant (ECT)	Faz-3
Brimonidine Tartarate	α 2-adrenerjik reseptör agonisti	İntravitreal İmplant	Faz-2
Tandospirone	5-HT1A reseptör agonisti	Topikal	Faz-2
Kök Hücre ve Gen Tedavi Ajanları			
MA09-hRPE	İnsan EKH-türevli RPE hücresi	Kök hücre transplantı	Faz-2
itMSC-DryAMD	İskemiye toleranslı mezenkimal kök hücre	Kök hücre transplantı	Faz-2

5. Nöroprotektif Tedavi Ajanları

YBMD patogeneğinde apoptozis mekanizmasının da etkili olduğu düşünülmektedir.²⁹ Bu amaçla nöroprotektif moleküllerin RPE hücreleri ve fotoreseptörlerin apoptozisini önleyerek maküla fonksiyonunun korunması amaçlı deneysel ve klinik faz çalışmaları yapılmaktadır:

CNTF (ciliary neurotrophic factor) molekülü, IL-6 ailesinin bir bileşeni olup retina dejeneratif hastalığı olan hayvan modellerinde fotoreseptör apoptozisini inhibe eder.³⁰ CNTF-ECT (NT-501 implant, Neurotech, Lincoln, RI, USA) molekülü intravitreal formda yavaş salınımlı yarı geçirgen porlarla kaplı bir kapsülle çevrili implanttır. Zhang ve arkadaşlarının 51 YBMD hastasında (27 hasta yüksek doz, 12 hasta düşük doz, 12 hasta sham tedavisi) yaptıkları faz-2 randomize çift kör kontrollü CNTF-ECT çalışmasında 1 yıllık süreç sonunda yüksek ve düşük doz CNTF-ECT uygulanan hasta gruplarında 4. 6. ve 12. ayda total maküla hacminde sham grubuna göre anlamlı derecede farklı artış görülmüş olup, sham grubunda ise total maküla hacminde azalma saptanmıştır.³¹

Brimonidine (posterior segment drug delivery system, Allergan, Irvine, CA, USA), a-2 adrenerjik reseptör agonisti olup, deneysel modellerde fotoreseptörleri, retinal gangliyon hücreleri ve bipolar hücreleri dejenerasyondan koruduğu gösterilmiştir.³² Bu molekülün intravitreal implant formu ile ilgili faz-2 çalışmaları halen devam etmektedir.

Tandospirone (AL-8309B; Alcon, Fort Worth, TX, USA) molekülü, retinayı fotooksidatif stresten koruyan selektif serotonin 1A agonistidir. Coğrafik atrofisi olan hastalarda topikal damla olarak kullanılmakta olup, faz -3 çalışması etkinlik yetersizliği nedeniyle 2012 yılında durdurulmuştur.³³

6. Kök Hücre Tedavisi

Pluripotent RPE kök hücrelerin nörotrofik faktör salınımını tetikleyerek fotoreseptör dayanıklılığını arttırdığı gösterilmiştir.

MA09-hRPE molekülü (embryonic pigmented retinal epithelial cells for degenerative macular diseases, Cell Technology; CHA Bio and Diostech) insan embriyonik kök hücresidir. Kuru tip YBMD ve Stargardt hastaları için denenmektedir. Yapılan faz-2 çalışması sonucu fotoreseptör dayanıklılığını arttırdığı, in-vivo RPE ilişkili tüm moleküllerin ekspresyonunu arttırdığı, görme kalitesinde ve görme keskinliğinde artış sağladığı gösterilmiştir.³⁴

itMSC (Stemmedica Cell Technologies) düşük oksijenli ortamda iskemiye toleranslı mezenkimal kök hücre olup allojenik bir RPE progenitörüdür. Kuru tip YBMD hastalarında faz-2 çalışmaları halen devam etmektedir.³⁵

SONUÇ

Son zamanlarda yapılan çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde kuru tip YBMD patogeneğinde yalnızca tek bir mekanizmanın olmadığı, oksidatif stresin yanı sıra özellikle kompleman yolağın etken olduğu inflamasyon sürecinin, vi-züel siklus sonucu oluşan toksin ürünlerin birikiminin, koroid

dolaşım dinamiğindeki yaşa bağlı değişikliklerin de rol aldığı görülmektedir. Bu gelişmeler ışığında sorumlu tutulan etken mekanizmalar üzerinde yapılan yeni molekül çalışmalarının kuru tip YBMD'de ilerlemeyi önleyici hatta hastalığın oluşumu aşamasında koruyucu tedavi yönteminin keşfedilmesinde yol gösterici olacağı öngörülmektedir. Bu çalışmalar içerisinde bilhassa nöroproteksiyon üzerine yapılan molekül çalışmalarının ve kök hücre çalışmalarının gelecek için umut vaat edici olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Klein R, Klein BE, Tomany SC, et al. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology* 2002;109:1767-79.
2. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564-72.
3. Miller JW. Age-related macular degeneration revisited--piecing the puzzle: the LXIX Edward Jackson memorial lecture. *Am J Ophthalmol* 2013;155:1-35.
4. Penfold PL, Madigan MC, Gillies MC, Provis JM. Immunological and aetiological aspects of macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:385-414.
5. Zarbin MA, Rosenfeld PJ. Pathway-based therapies for age-related macular degeneration: an integrated survey of emerging treatment alternatives. *Retina* 2010;30:1350-67.
6. Clemons TE, Milton RC, Klein R, et al. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology* 2005;112:533-9.
7. AREDS2 Research Group, Chew EY, Clemons T, et al. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS2 report number 1). *Ophthalmology* 2012;119:2282-9.
8. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS report no. 1. *Control Clin Trials* 1999; 20:573-600.
9. 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. *JAMA* 2013;309:2005-5.
10. Maccarone R, Di Marco S, Bisti S. Saffron supplement maintains morphology and function after exposure to damaging light in mammalian retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1254-61.
11. Chang Y-C, Chang W-C, Hung K-H, et al. The generation of induced pluripotent stem cells for macular degeneration as a drug screening platform: identification of curcumin as a protective agent for retinal pigment epithelial cells against oxidative stress. *Front Aging Neurosci* 2014;6:191.
12. Christen WG, Glynn RJ, Chew EY, et al. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* 2009;169:335-41.
13. Mata NL, Lichter JB, Vogel R, et al. Investigation of oral fenretinide for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Retina* 2013;33:498-507.
14. Kubota R, Al-Fayoumi S, Malikaarjun S, et al. Safety and effect on rod function of ACU-4429, a novel small-molecule visual cycle modulator. *Retina* 2012;32:183-8.
15. Anderson, D.H., et al., A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol*, 2002;134:411-31.
16. Gehrs, K.M., et al., Complement, age-related macular degeneration and a vision of the future. *Arch Ophthalmol*, 2010. 128: p. 349-58.

17. Cherepanoff, S., et al., Bruch's membrane and choroidal macrophages in early and advanced age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 2010;94:918-25.
18. Sanford M. Fluocinolone acetonide intravitreal implant (Iluvien(R)): in diabetic macular oedema. *Drugs* 2013;73:187-93.
19. Safety of Intravitreal POT-4 Therapy for Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD) (ASaP). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00473928?term=pot-4&rank=1>. Accessed in 29 March 2010.
20. Citation <http://www.opthotech.com/products/arc1905/> Accessed in 29 March 2010.
21. Yehoshua Z, de Amorim Garcia Filho CA, Nunes RP, et al. Systemic complement inhibition with eculizumab for geographic atrophy in age-related macular degeneration: the COMPLETE study. *Ophthalmology* 2014;121:693-701.
22. Hariri A, Nittala MG, Sadda SR. Outer retinal tubulation as a predictor of the enlargement amount of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2015;122:407-13.
23. <http://www.amd.org/lfg316-for-dry-amd-recruiting/>
24. Leung E, Landa G. Update on current and future novel therapies for dry age-related macular degeneration. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6:565-79.
25. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01577381>
26. Leyhe T, Andreasen N, Simeoni M, et al. Modulation of beta-amyloid by a single dose of GSK933776 in patients with mild Alzheimer's disease: a phase I study. *Alzheimers Res Ther* 2014;6:19.
27. Buschini E, Fea AM, Lavia CA, et al. Recent developments in the management of dry age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2015;9:563-74.
28. Pemp B, Garhofer G, Lasta M, et al. The effects of moxaverine on ocular blood flow in patients with age-related macular degeneration or primary open angle glaucoma and in healthy control subjects. *Acta Ophthalmol* 2012;90:139-45.
29. Dunaief JL, Dentechev T, Ying GS, Milam AH. The role of apoptosis in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1435-42.
30. Li Y, Tao W, Luo L, et al. CNTF induces regeneration of cone outer segments in a rat model of retinal degeneration. *PLoS One* 2010;5:e9495.
31. Zhang K, Hopkins JJ, Heier JS, et al. Ciliary neurotrophic factor delivered by encapsulated cell intraocular implants for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:6241-5.
32. Lai RK, Chun T, Hasson D, et al. Alpha-2 adrenoceptor agonist protects retinal function after acute retinal ischemic injury in the rat. *Vis Neurosci* 2002;19:175-85.
33. Collier RJ, Wang Y, Smith SS, et al. Complement deposition and microglial activation in the outer retina in light-induced retinopathy: inhibition by a 5-HT1A agonist. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:8108-16.
34. Zarbin M. The promise of stem cells for age-related macular degeneration and other retinal degenerative diseases. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2012.1007.1012>
35. Evans JB, Syed BA. New hope for dry AMD? *Nat Rev Drug Discov* 2013;12:501-2.