

## **El sistema Complement al rescat de la forma més freqüent de degeneració macular associada a l'edat (DMAE)**

La DMAE és una pèrdua gradual de la visió central responsable de la principal causa de ceguesa en més grans de 50 anys especialment en països desenvolupats. Es calcula que a Espanya unes 700.000 persones (1,5 de la població actual) pateixen aquesta malaltia i s'espera que aquest nombre augmenti en el futur. Tot i que el mecanisme responsable de l'inici i la progressió d'aquesta malaltia és poc conegut, hi ha anàlisis histopatològiques i estudis experimentals in vitro i in vivo que han associat la patogènesi a la presència d'inflamació crònica i hiperactivació del sistema del complement. Aquest darrer és un component principal de la immunitat innata, constituït per un conjunt de proteïnes sèriques que s'activen en cascada per generar respostes inflamatòries encaminades a eliminar elements nocius per al nostre organisme (microorganismes, proteïnes o cèl·lules alterades, etc.)

La DMAE en estadis primerencs i intermedis es caracteritza per la presència de druses que són dipòsits extracel·lulars d'una sèrie de proteïnes i que estan localitzats entre l'epiteli pigmentari de la retina (EPR) i la membrana de Bruch. Aquests dipòsits estan compostos principalment per lipoproteïnes i fragments d'alguns components centrals del sistema Complement com són C3 i C5, cosa que suggereix l'existència d'inflamació crònica local al nivell del complex EPR-membrana de Bruch que podrien estar jugant un paper important en el desenvolupament de les druses i per tant de la DMAE.

Hi ha dos tipus de DMAE avançada: l'exudativa o "humida" que és la forma més greu i, afortunadament, menys freqüent (~10%) i la no exudativa o "seca" més lleu, encara que també incapacitant, i més freqüent (~ 90%). Mentre que per a la primera ja hi ha fàrmacs aprovats, la segona no comptava fins ara amb l'aprovació de cap malgrat la realització de múltiples assaigs clínics que incloïen fàrmacs amb diferents mecanismes d'acció com Brimonidine, Fenretinide, Emixustad, anticossos monoclonals contra beta amiloide entre d'altres. En base a estudis que donen suport a la possibilitat d'hiperactivitat del sistema Complement com a promotora de lesions força freqüents en la forma "seca" (la lisi de cèl·lules de l'EPR i fotoreceptors i la presència de coriocalpilitis), la *US Food and Drug Administration* (FDA) ha aprovat aquest

any 2023 l'ús intravíttri de nous inhibidors del sistema Complement. Es tracta de Pegcetacoplan (SYFOVE; Apellis Pharmaceuticals) un pentadecapèptid pegilat inhibidor de C3/C3b i Avacincaptat pegol (IZERVAY; IVERIC bio) un aptàmer d'ARN pegilat inhibidor de C5.

Pegcetacoplan va ser aprovat al febrer en base als resultats de seguretat i eficàcia obtinguts als assaigs clínics multicèntrics OAKS i DERBY que incloïen el seguiment durant 24 mesos de 1258 pacients  $\geq 60$  anys amb una àrea de lesió (foveal i extrafoveal) entre 2,5 i 17,5 mm<sup>2</sup>. A l'estudi OAKS es va observar una reducció de la taxa mitjana de creixement de la lesió tant en els pacients que van rebre tractament mensual (-21%, P = 0,0003) com bimensual (-16 %, P = 0,0052). A l'estudi DERBY, els pacients amb tractament mensual van mostrar una reducció estadísticament no significativa en el creixement de la lesió encara que superior als que van rebre tractament simulat (-12%, p = 0,0528) o bimensual (-11%, P = 0,075). Els esdeveniments adversos reportats van ser molèstia ocular (13%), DMAE neovascular (12%), mosques volants vítrees (10%) i hemorràgia conjuntival (8%).

Per la seva banda, Avacincaptat pegol va ser aprovat a l'agost sobre la base dels resultats obtinguts per dos assaigs clínics fase 3 (GATHER1 i GATHER2) que incloïen un seguiment de 18 mesos a 624 pacients  $\geq 50$  anys amb una àrea de lesió entre 2,5 i 17,5 mm<sup>2</sup>. Avacincaptat pegol mensual va induir una reducció significativa en la taxa mitjana de creixement de la lesió en comparació del grup control (0,292 mm davant 0,402 mm, P = 0,0072), en els primers 12 mesos de tractament cosa que es va mantenir 18 mesos després. Les reaccions adverses reportades en aquests assajos van ser hemorràgia conjuntival (13%), augment de pressió intraocular (9%), visió borrosa (8%) i neovascularització coroïdal (7%).

Analitzant els resultats obtinguts podem dir que l'aprovació de Pegcetacoplan i Avacincaptat pegol per al maneig de la DMAE seca són un bon inici, però encara queda continuar treballant per una millor entesa de la fisiopatologia de la malaltia que permeti oferir noves i més eficients teràpies a aquests pacients les opcions dels quals segueixen encara sent molt limitades. Per acabar, ressenyar que ambdós fàrmacs poden suposar alternatives terapèutiques en altres malalties greus que cursen amb activació del sistema Complement com són l'Hemoglobinúria Paroxística Nocturna (HPN) i la Síndrome hemolítica

Urèmica (SHU) el tractament actual de les quals és Eculizumab, un anticòs monoclonal inhibidor C5.

Dra. Jennifer Bolaños Gómez

M.I.R. de segon any en Immunologia

Servei d'Immunologia, Centre de Diagnòstic Biomèdic

Hospital Clínic de Barcelona

(veure també: <https://www.lavanguardia.com/ciencia/20231106/9354795/farmacos-precision-mejoran-tratamiento-ceguera-mas-comun.html> )

---

### **El sistema Complemento al rescate de la forma más frecuente de degeneración macular asociada a la edad (DMAE)**

La DMAE es una pérdida gradual de la visión central responsable de la principal causa de ceguera en mayores de 50 años especialmente en países desarrollados. Se calcula que en España unas 700.000 personas (1,5 de la población actual) padecen esta enfermedad y se espera que en el futuro este número aumente. Aunque el mecanismo responsable del inicio y la progresión de esta enfermedad es poco conocido, existen análisis histopatológicos y estudios experimentales *in vitro* e *in vivo* que han asociado su patogénesis a la presencia de inflamación crónica e hiperactivación del sistema Complemento. Este último es un componente principal de la inmunidad innata, constituido por un complejo de proteínas séricas que se activan en cascada para generar respuestas inflamatorias encaminadas a la eliminación de elementos nocivos para nuestro organismo (microorganismos, proteínas o células alteradas, etc.)

La DMAE en estadios tempranos e intermedios se caracteriza por la presencia de drusas que son depósitos extracelulares de una serie de proteínas y que están localizados entre el epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la membrana de Bruch. Estos depósitos están compuestos principalmente por lipoproteínas y fragmentos de algunos componentes centrales del sistema Complemento

como son C3 y C5, lo cual sugiere la existencia de inflamación crónica local al nivel del complejo EPR-membrana de Bruch que podrían estar jugando un papel importante en el desarrollo de las drusas y por ende de la DMAE.

Existen dos tipos de DMAE avanzada: la exudativa o “húmeda” que es la forma más grave y, afortunadamente, menos frecuente (~10%) y la no exudativa o “seca” más leve, aunque también incapacitante, y más frecuente (~90%). Mientras que para la primera existen ya fármacos aprobados, la segunda no contaba hasta el momento con la aprobación de ninguno pese a la realización de múltiples ensayos clínicos que incluían fármacos con diferentes mecanismos de acción como Brimonidine, Fenretinide, Emixustad, anticuerpos monoclonales contra beta amiloide entre otros. En base a estudios que apoyan la posibilidad de hiperactividad del sistema Complemento como promotora de lesiones bastante frecuentes en la forma “seca” (la lisis de células del EPR y fotoreceptores y la presencia de coriocapilaritis), la US Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado este año 2023 el uso intravítreo de nuevos inhibidores del sistema Complemento. Se trata de Pegcetacoplan (SYFOVE; Apellis Pharmaceuticals) un pentadecapéptido pegilado inhibidor de C3/C3b y Avacincaptad pegol (IZERVAY; IVERIC bio) un aptámero de ARN pegilado inhibidor de C5.

Pegcetacoplan fue aprobado en febrero en base a los resultados de seguridad y eficacia obtenidos en los ensayos clínicos multicéntricos OAKS y DERBY que incluían el seguimiento durante 24 meses de 1258 pacientes  $\geq 60$  años con un área de lesión (foveal y extrafoveal) entre 2,5 y 17,5 mm<sup>2</sup>. En el estudio OAKS se observó una reducción de la tasa media de crecimiento de la lesión tanto en los pacientes que recibieron tratamiento mensual (-21%, P = 0,0003) como bimensual (-16 %, P = 0,0052). En el estudio DERBY, los pacientes que recibieron pegcetacoplan mensual mostraron una reducción estadísticamente no significativa en el crecimiento de la lesión aunque superior a los que recibieron tratamiento simulado (-12%, p = 0,0528) o bimensual (-11%, P = 0,075). Los eventos adversos reportados fueron molestia ocular (13%), DMAE neovascular (12%), moscas volantes vítreas (10%) y hemorragia conjuntival (8%).

Por su parte, Avacincaptad pegol fue aprobado en agosto en base a los resultados obtenidos por dos ensayos clínicos fase 3 GATHER1 y GATHER2

que incluían un seguimiento de 18 meses a 624 pacientes  $\geq 50$  años y con un área de lesión entre 2,5 y 17,5 mm<sup>2</sup>. Avacincaptad pegol mensual indujo una reducción significativa en la tasa media de crecimiento de la lesión en comparación con el grupo control (0,292 mm frente a 0,402 mm, P = 0,0072), en los primeros 12 meses de tratamiento cosa que se mantuvo 18 meses después. Las reacciones adversas reportadas en estos ensayos fueron hemorragia conjuntival (13%), aumento de presión intraocular (9%), visión borrosa (8%) y neovascularización coroidea (7%).

Analizando los resultados obtenidos podemos decir que la aprobación de Pegcetacoplan y Avacincaptad pegol para el manejo de la DMAE seca son un buen inicio, pero aún queda continuar trabajando por un mejor entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad que permita ofrecer nuevas y más eficientes terapias a estos pacientes cuyas opciones siguen aún siendo muy limitadas. Para finalizar, reseñar que ambos fármacos pueden suponer alternativas terapéuticas en otras enfermedades graves que cursan con activación del sistema Complemento como son la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) y el Síndrome hemolítico Urémico (SHU) cuyo tratamiento actual es Eculizumab, un anticuerpo monoclonal inhibidor de C5.

Dra. Jennifer Bolaños Gómez

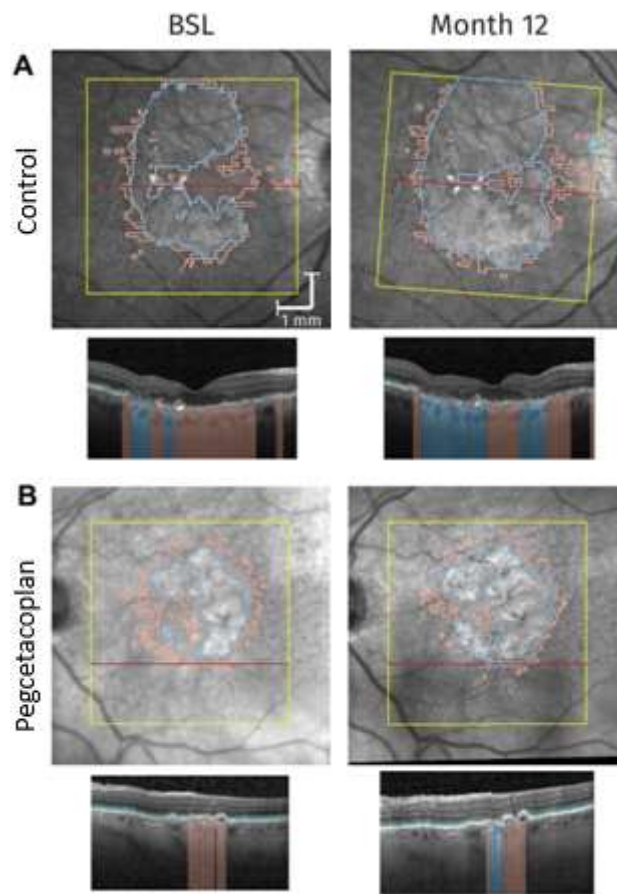
M.I.R. de segundo año en Inmunología

Servicio de Inmunología, Centro de Diagnóstico Biomédico

Hospital Clínic de Barcelona

(ver también: <https://www.lavanguardia.com/ciencia/20231106/9354795/farmacos-precision-mejoran-tratamiento-ceguera-mas-comun.html> )

---



Geographic atrophy growth from baseline (BSL) to month 12 in control (**A**) and monthly pegcetacoplan treated (**B**) patients. Retinal pigment epithelium (blue) and photoreceptor (red) loss are shown as en face visualizations (upper rows) and example B-scans (lower rows). *Oph Retina* 2022 61009-1018DOI: (10.1016/j.oret.2022.05.030)