

Imaging, diagnostica
e terapia delle
patologie retiniche

e-fad
educational training

Clinica e terapia delle malattie retiniche



Direttore Scientifico
Alfredo Pece

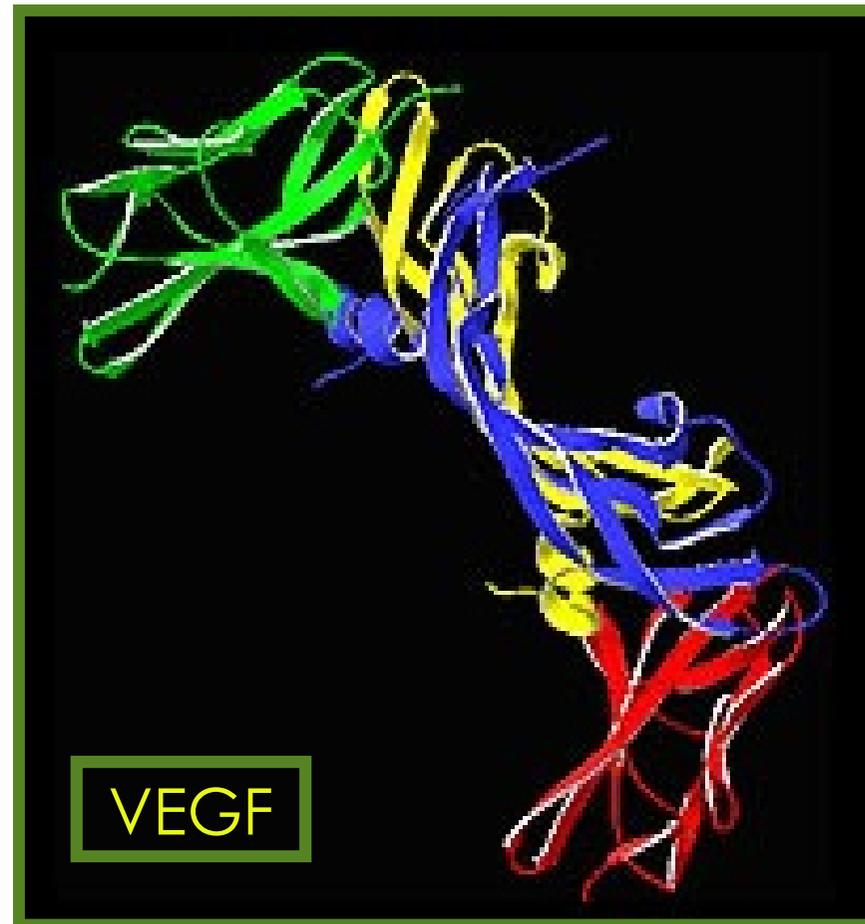
Capitolo 5

Terapie: Angiogenesi

IL VEGF: FATTORE DI CRESCITA DELL'ENDOTELIO VASCOLARE

Proteina secreta dalle cellule dell'epitelio pigmentato retinico ⁽¹⁾

- **stimola l'angiogenesi¹**
- **aumenta la permeabilità vascolare¹**
- **pro-infiammatorie²**
- **neuroprotettive³**



1. Ferrara N et al. *Endocrine Rev.* 1992;13:18-31.

2. Ishida S et al. *J Exp Med.* 2003;198:483-489.

3. Storkebaum E and Carmeliet P. *J Clin Invest.* 2004;113:14-18.

ANGIOGENESI

FISIOLOGICA

Embriogenesi
Vasculogenesi
Riparazione ferite
Infiammazione
Osteogenesi

PATOLOGICA

Neoplasie
Artrite
Endometriosi
Neovascolarizzazione
Ulcere
Ischemia
Cardiovascolopati

Il processo di angiogenesi inizia con il legame del VEGF-A ai suoi recettori sulle cellule vascolari endoteliali.

L'endotelio secerne una varietà di citochine che a turno stimolano vie diverse che portano a:

- Degradazione della membrana basale mediata dalla induzione delle metalloproteasi (MMPs), con perdita delle tight junctions e aumento finale della permeabilità con leakage di fluido.
- Rottura della membrana basale è seguita dalla proliferazione di cellule endoteliali verso la formazione di gemme vascolari
- Le gemme possono virare verso la neoformazione di vasi anomali.

Il processo di maturazione dei vasi alla fine è completo dal momento che c'è un rimodellamento vascolare, grazie ai periciti all'esterno del vaso.

MOLECOLE ANTI VEGF NEL CONTROLLARE L' ANGIOGENESI E LA PERMEABILITÀ VASCOLARE

ATTUALMENTE SONO APPROVATE 3 MOLECOLE PER LA w-AMD:

- Ranibizumab - 2006
- Aflibercept - 2012 appena registrato in Europa
- Pegaptanib sodium - 2004 pur se approvato non viene più utilizzato
- Bevacizumab
USO OFF-LABEL

RECCETTORI DEL VEGF

VEGFR-1 ^{1,2}	Cruciale per l'embriogenesi Non sembra fondamentale nella angiogenesi patologica
VEGFR-2 ^{1,3}	Il più importante nell'angiogenesi tumorale media la maggior parte degli effetti angiogenici del VEGF
VEGFR-3 ^{1,4}	Presente solo nelle cellule endoteliali linfatiche Associato con metastasi linfonodali

¹Hicklin DJ, Ellis LM. J Clin Oncol. 2005;23:1011-1027

²Olofsson B, Korpelainen E, Pepper MS, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95:11709-11714

³Ogawa S, Oku A, Sawano A, et al. J Biol Chem. 1998;273:31273-31282

⁴Dumont DJ, Jussila L, Taipale J, et al. Science. 1998;282:946-989

I FATTORI DELL'ANGIOGENESI

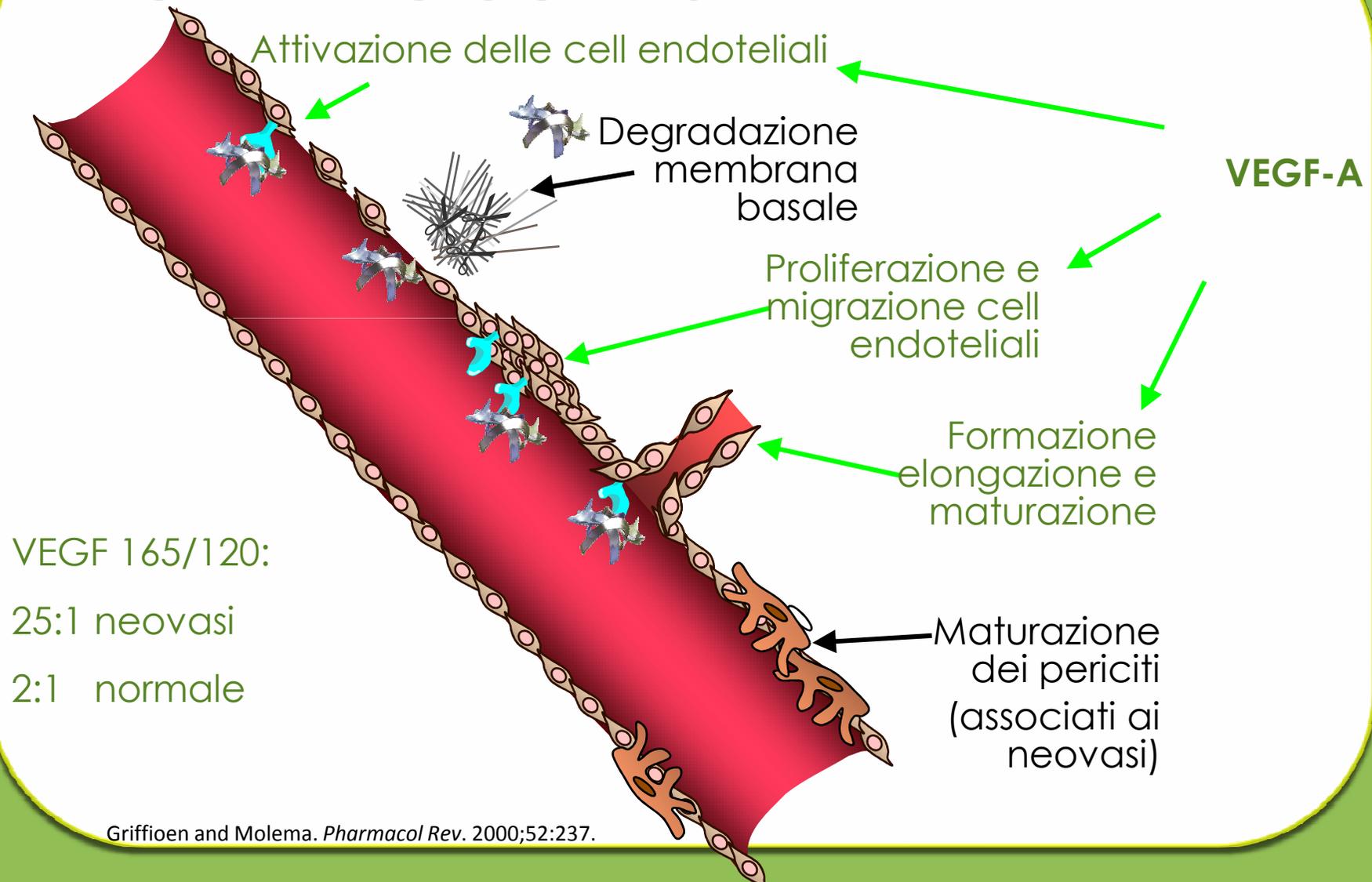
↑ Fattori proangiogenici

- VEGF
- Angiogenina
- Angiopoietina
- TGF- α
- TNF- α
- Placental growth factor
- IL-8
- PlGF

↓ Fattori antiangiogenici

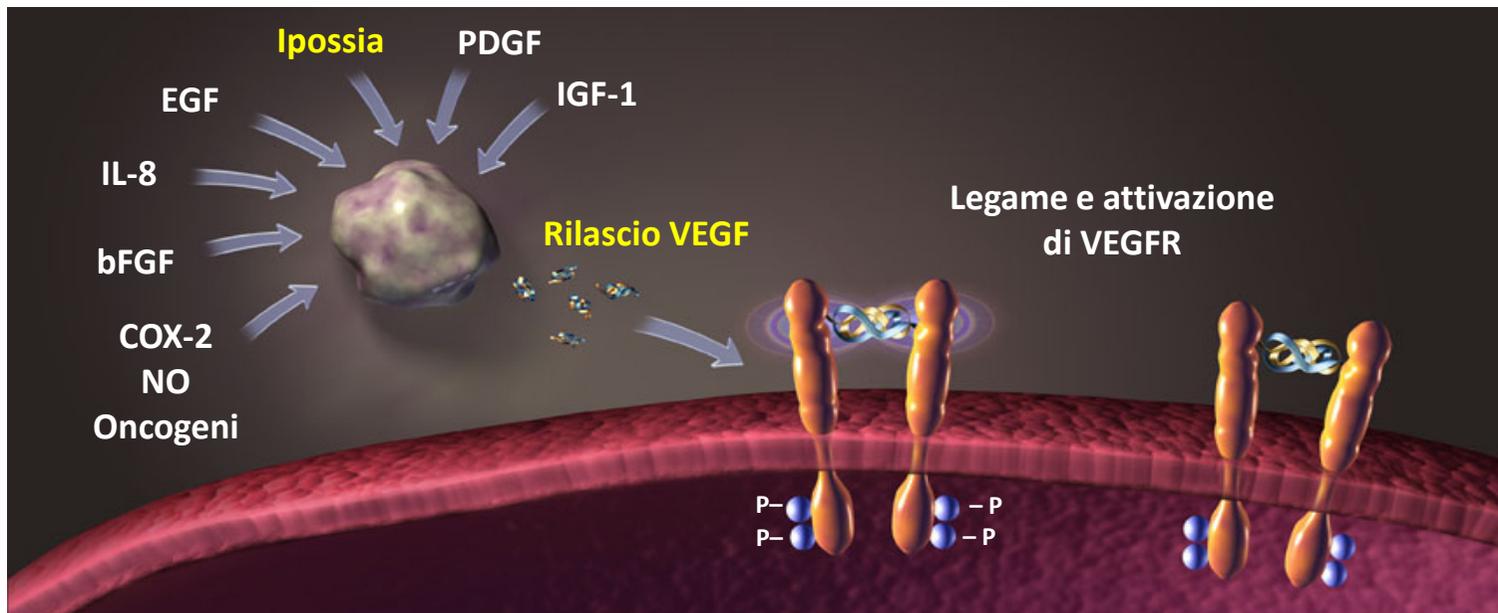
- PEDF
- Angiostatina
- Antitrombina-III
- Endostatina
- Retinoidi
- Tetraidrocortisolo-S
- TGF- β
- Interferone $\alpha/\beta/\gamma$
- Vasculostatina
- Vasostatina
- IL-12

VEGF E ANGIOGENESI

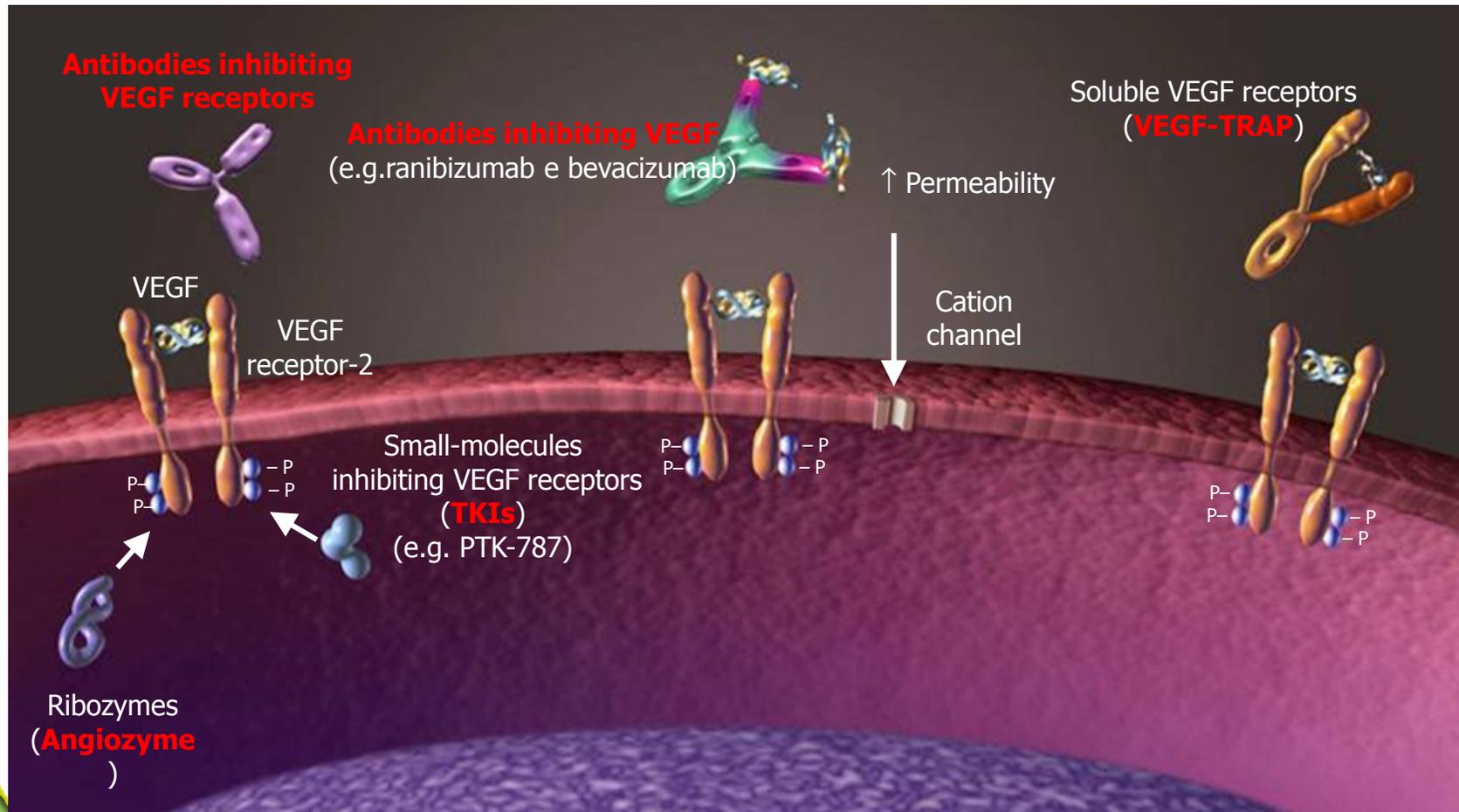


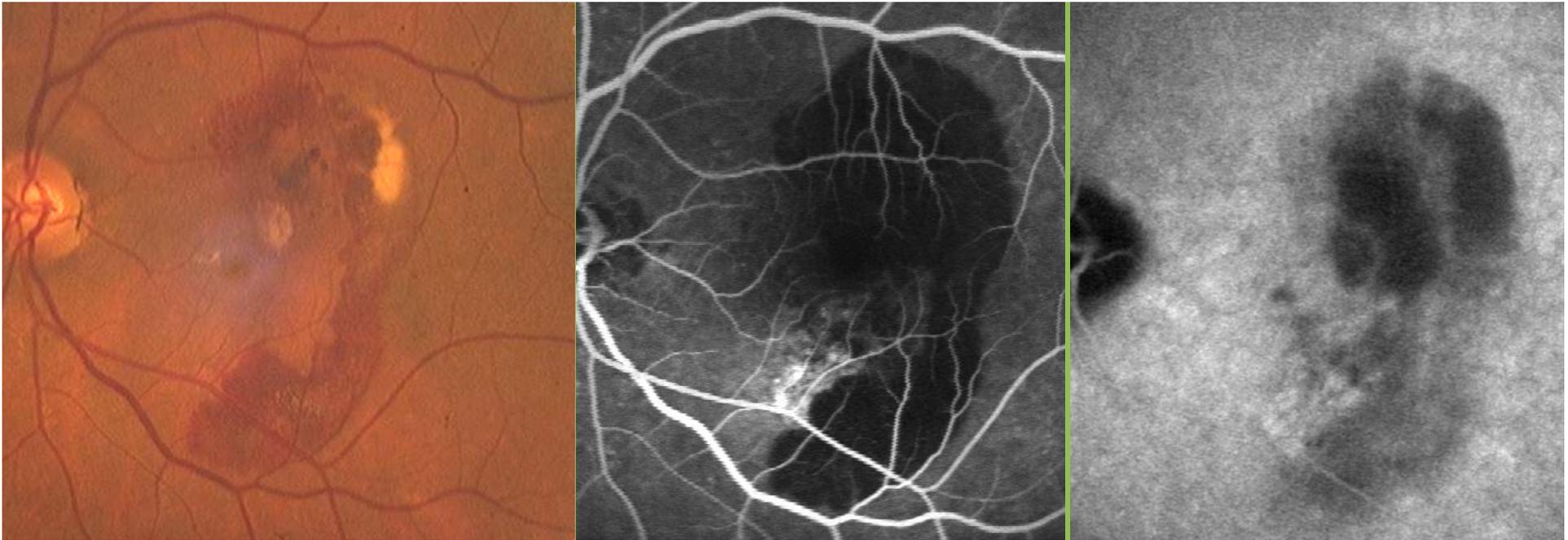
ESPRESSIONE DI VEGF

1. L'ipossia ha un ruolo fondamentale per la regolazione dell'espressione del VEGF
2. Parecchie citochine e fattori di crescita up-regolano l'espressione di mRNA e/o inducono il rilascio della proteina del VEGF (Ferrara & Davis 1997)
3. Un numero di oncogeni sono stati anche identificati come promotori dell'espressione del VEGF (Kerbel & Folkman 2002)

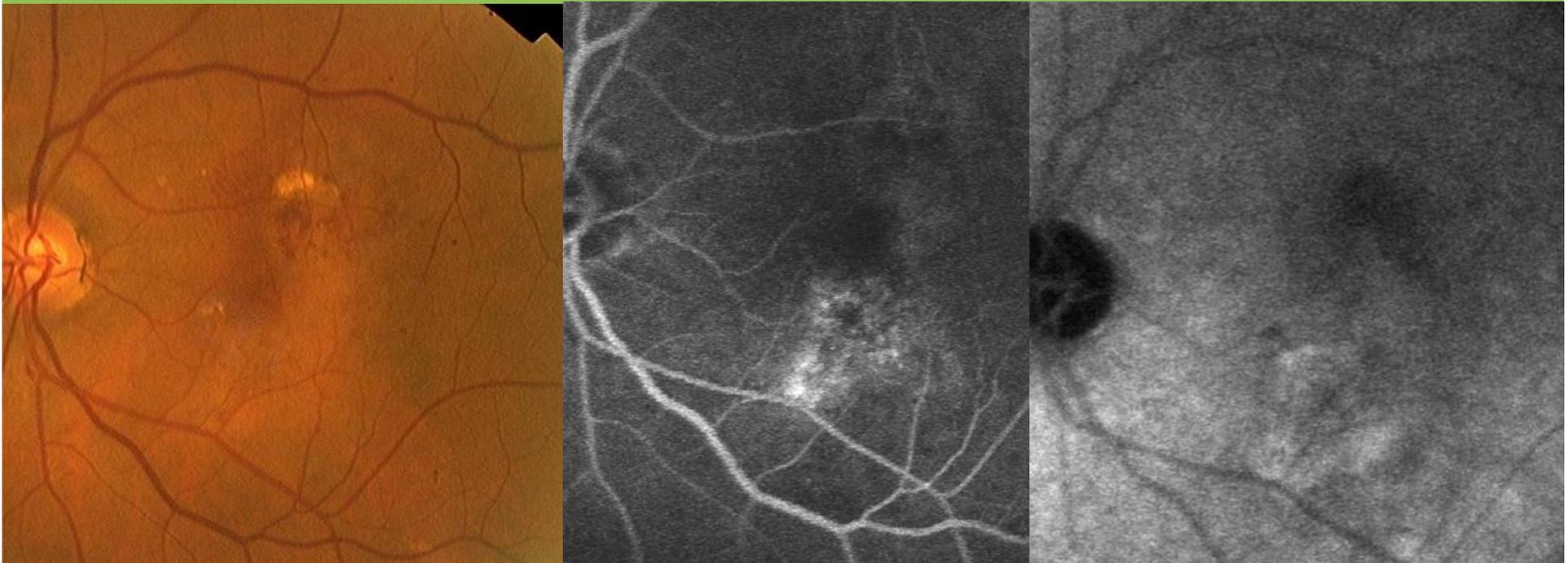


AGENTI CHE BLOCCANO IL VEGF





AMD: 1 anno dopo un Lucentis



MOLECOLE ANTI VEGF NEL CONTROLLARE L' ANGIOGENESI E LA PERMEABILITÀ VASCOLARE

ATTUALMENTE SONO APPROVATE 3 MOLECOLE PER LA w-AMD:

- Ranibizumab - 2006
- Aflibercept - 2012 appena registrato in Europa
- Pegaptanib sodium - 2004 pur se approvato non viene più utilizzato
- Bevacizumab
USO OFF-LABEL

BEVACIZUMAB

Anticorpo IgG1
Monoclonale
ricombinante umanizzato

Alta affinita' di legame con tutte
le isoforme biologicamente attive
del VEGF-A
(189, 165, 121, 110)

Emivita sistemica più lunga
Minore capacità di penetrazione nella retina (dimensione
più grandi)



rhu Mab
149 Kdaltons

BEVACIZUMAB

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION USA

Approvato per uso endovenoso nel trattamento del cancro coloretale metastatico, cancro polmonare non microcitico e cancro mammario metastatico

USO IN OFTALMOLOGIA OFF-LABEL

Studi clinici brevi e non controllati dimostrano che la somministrazione intravitreale è associata a una stabilizzazione del quadro tomografico e angiografico, a un frequente miglioramento visivo, ed è ben tollerato a livello oculare e sistemico.

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA nella seduta del 26 e 27 settembre 2012, acquisiti i citati aggiornamenti provenienti dal CHMP (EMA), ha disposto:
la rimozione dell' indicazione dell' uso intravitreale bevacizumab dalla lista di cui alla legge n. 648/96 per gli usi ancora previsti;

Avery RL, et al. Ophthalmology 2006
Rich RM, Rosenfeld PJ. Retina 2006
Emerson MV, et al. Retina 2007
Goff MJ, et al. Retina 2007

Caratteristiche

	Ranibizumab	Bevacizumab
Company	Genentech/Novartis	Genentech/Roche
MOA / class	Anti-VEGF-A antibody fragment [targets all VEGF-A isoforms]	Anti-VEGF-A full-length antibody [targets all VEGF-A isoforms]
Molecular weight	48 kDa ¹	149 kDa
Half-life in the rabbit eye	2.88 days ²	4.32 days
Half-life in the human eye	9 days	6.7 days ³
Systemic elimination half-life	~2 hours ²	20 days ³
Licensed indications	Wet AMD, visual impairment due to DME, visual impairment due to ME secondary to RVO (BRVO and CRVO) ¹	Metastatic colorectal cancer, non-small cell lung cancer, glioblastoma, metastatic kidney cancer ³
Formulation/ administration	Intravitreal injection from a single-use vial ¹	For licensed indications: intravenous infusion from a single-use vial ³

1. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000715/WC500043550.pdf

2. Bakri SJ et al. *Ophthalmology* 2007;114:2179–82

3. Zhu Q et al. *Ophthalmology* 2008;115:1750–1755; e1.

VEGF, vascular endothelial growth factor; AMD, age-related macular degeneration; DME, diabetic macular edema; ME, macular edema; RVO, retinal vein occlusion; BRVO, branch RVO; CRVO, central RVO

PEGAPTANIB

PEG
PEGILAZIONE

APTA
APTAMERO

NIB
INIBITORE

- Aptamero di sintesi composto da acidi ribonucleici
- Legame specifico con l' isoforma 165 del VEGF
- Oligonucleotide con proprietà simili agli anticorpi
- PM 50 Kd (1/3 di IgG)
- 0.3 mg/100 microlitri
- Approvato dal FDA nel 2004; somministrazione intravitreale una volta ogni 6 settimane

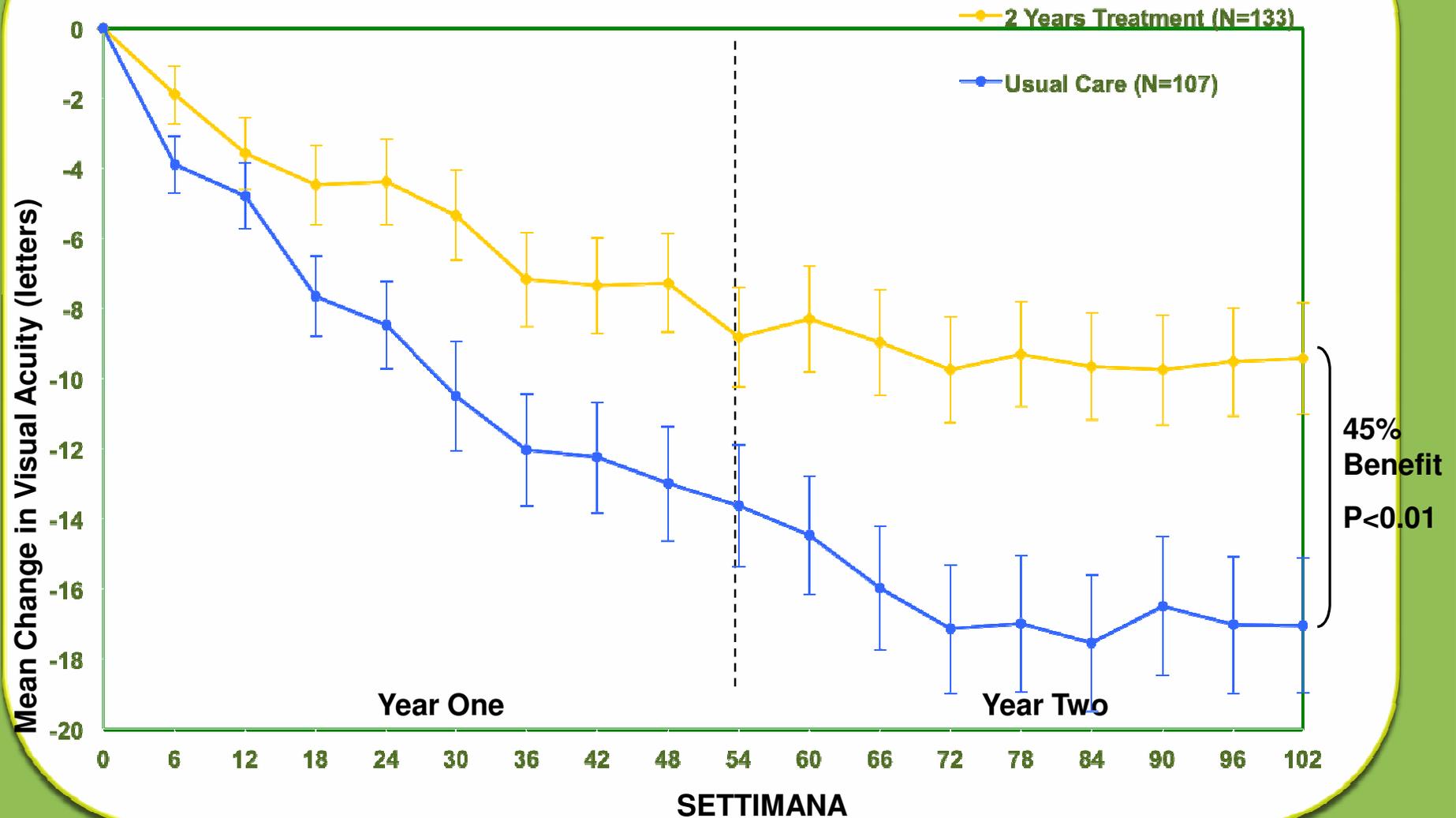
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Pegaptanib for Neovascular Age-Related Macular Degeneration

Evangelos S. Gragoudas, M.D., Anthony P. Adamis, M.D.,
Emmett T. Cunningham, Jr., M.D., Ph.D., M.P.H., Matthew Feinsod, M.D.,
and David R. Guyer, M.D., for the VEGF Inhibition Study
in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group

PEGAPTANIB: variazioni acuità visiva dopo 2 anni



RANIBIZUMAB

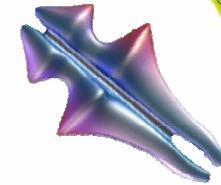
frammento (Fab) di anticorpo monoclonale, ricombinante, umanizzato



rhu Mab
149
Kdaltons

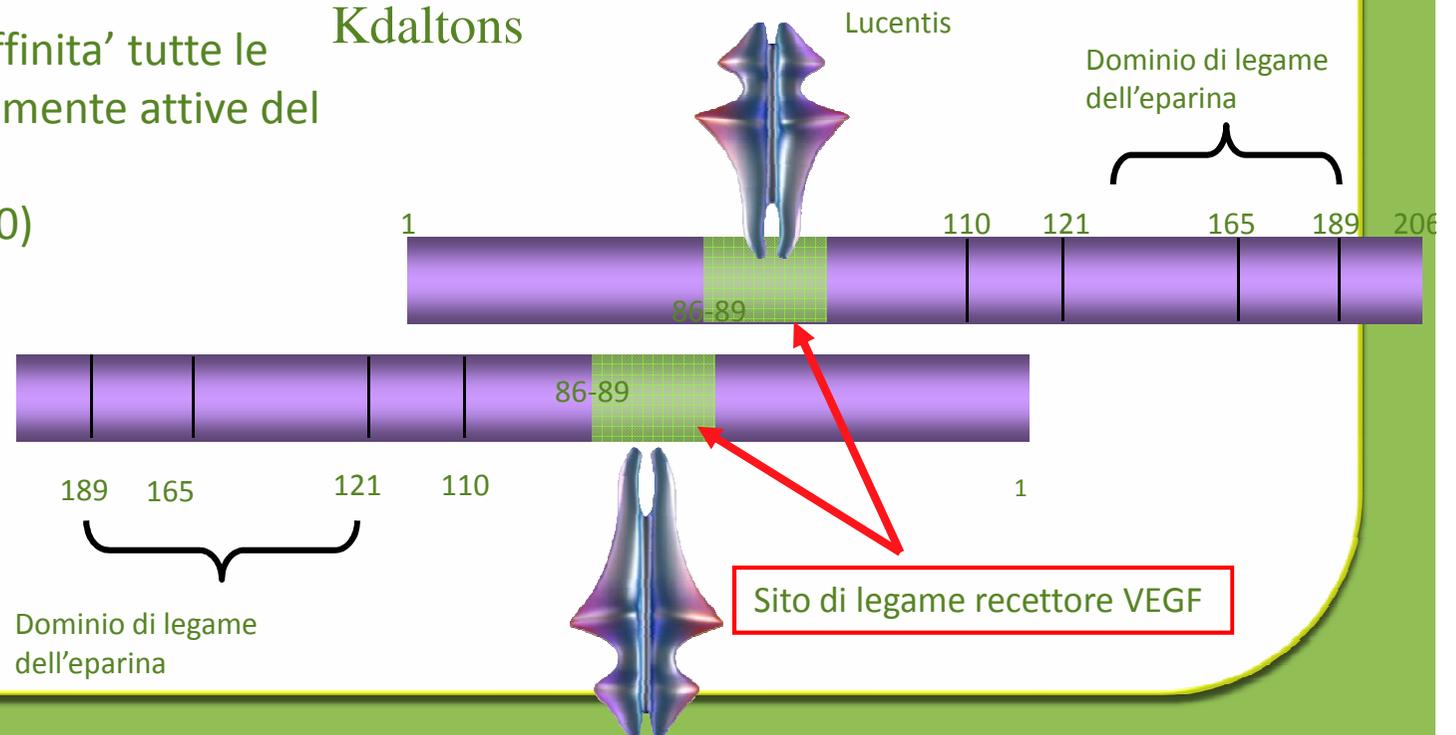


rhu Fab
48 Kdaltons



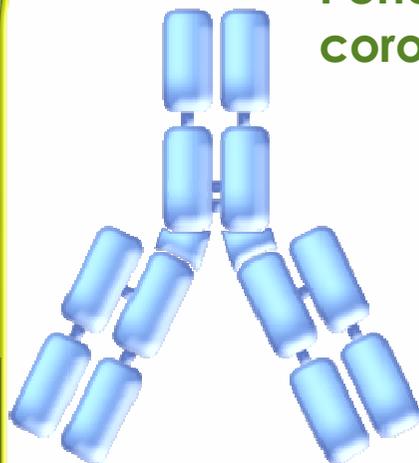
rhu Fab V2

Inibisce con alta affinita' tutte le isoforme biologicamente attive del VEGF-A (189, 165, 121, 110)

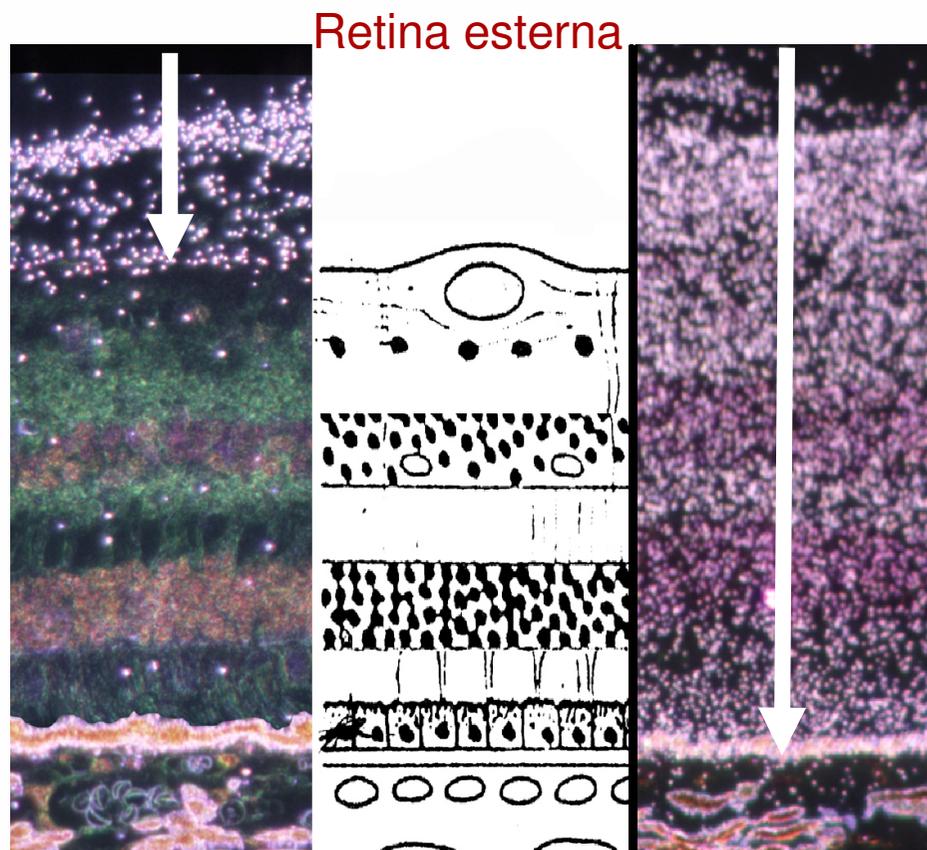


Perchè frammento?

Penetra efficacemente gli strati della retina e raggiunge la corioide dopo iniezione intravitreale emivita 3 giorni

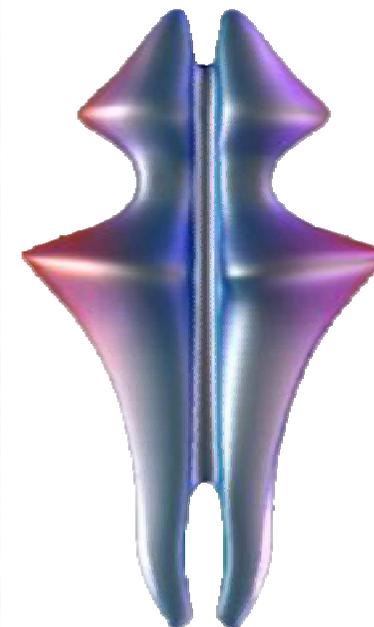


IgG Mab
149 kilodaltons

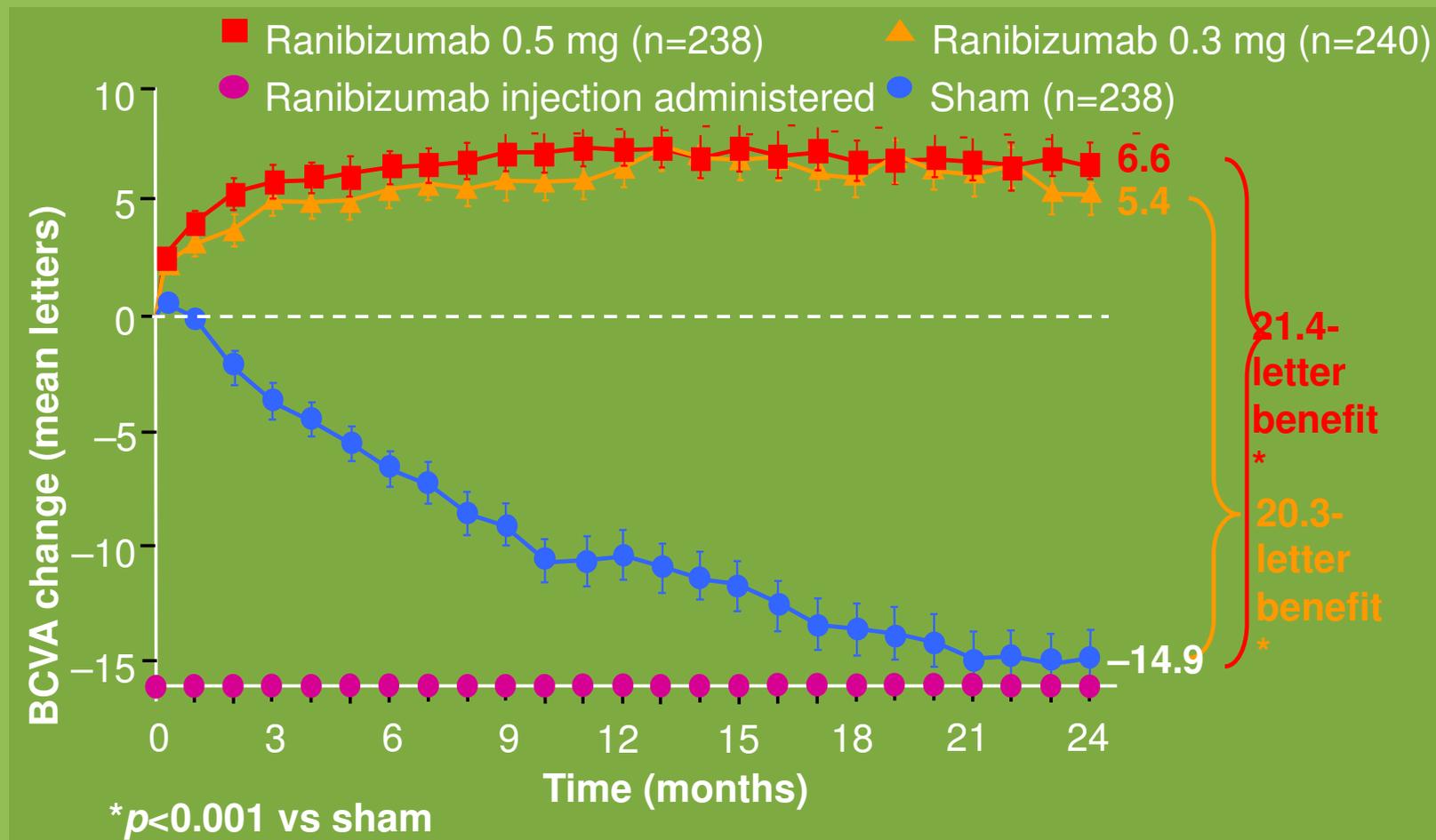


rhuFab

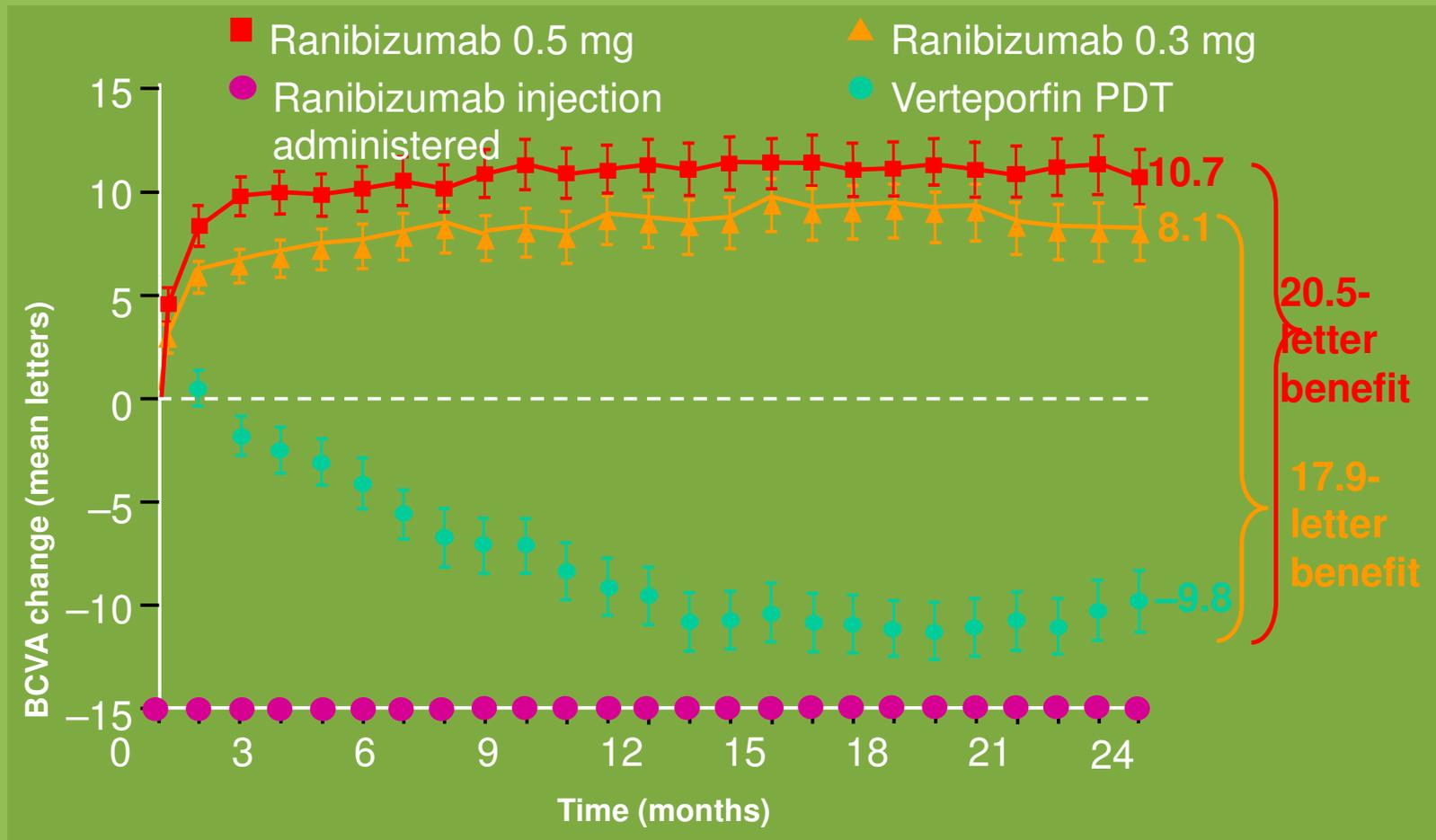
48 kilodaltons



MARINA: cambiamento medio della VA dopo ranibizumab mensile nella CNV occulta o min classica



ANCHOR: cambiamento medio della VA dopo ranibizumab mensile nella CNV classica



STUDI MARINA E ANCHOR

MARINA

- **Iniezioni mensili**
- **CNV minimamente classiche o lesioni occulte**
- **0.3 mg vs 0.5 mg ranibizumab vs iniezione sham**

- Un guadagno ≥ 15 lettere è stato osservato nel 26.1% e 33.3% dei pazienti trattati con ranibizumab 0.3 mg e 0.5 mg, rispettivamente, vs 3.8% del gruppo sham al mese 24 ($p < 0.001$)
- L'area della CNV rimase stabile, di media, nei gruppi ranibizumab mentre aumentava del gruppo sham
- Un totale di 21 patients (4.4%) che aveva ricevuto ranibizumab ha avuto seri eventi avversi oculari (AEs) in 24 mesi

ANCHOR

- **Iniezioni mensili comparate con la PDT**
- **Lesioni a predominanza classica**

- Al mese 24, 34.4% (ranibizumab 0.3 mg) e 41.0% (ranibizumab 0.5 mg) di pazienti aveva guadagnato ≥ 15 lettere, comparato con solo il 6.3% di pazienti nel gruppo PDT ($p < 0.0001$)
- L'area della CNV rimase stabile, di media, nei gruppi ranibizumab mentre aumentava del gruppo PDT
- L'incidenza di AEs era simile tra i gruppi: Ranibizumab 0.3 mg – 7.3%, Ranibizumab 0.5 mg – 9.3%; Verteporfin PDT – 7.7%

PIER

EXCITE

PRONTO

SUSTAIN

OCT → guida per il ritrattamento
Criteri: fluido intra-subretinico
edema cistico
peggioramento del DEP
nuova comparsa di emorragia

FATTORI PROGNOSTICI POTENZIALI

Nell' ANCHOR e MARINA

i peggiori risultati si sono riscontrati in presenza di:

- Atrofia EPR –ipo-pigmentazione focale
- Essudati
- Fibrosi sottoretinica

I migliori risultati si sono riscontrati in presenza di:

- VA di base scarsa
- CNV di piccole dimensioni
- Soggetti di età più giovane
- Pigmento attorno alla CNV

Subanalisi dal SUSTAIN indica che è peggiore l'outcome visivo in presenza di emorragie intraretiniche e sottoretiniche .

E' migliore invece con CNV di piccole dimensioni

STUDIO PIER 1 ANNO

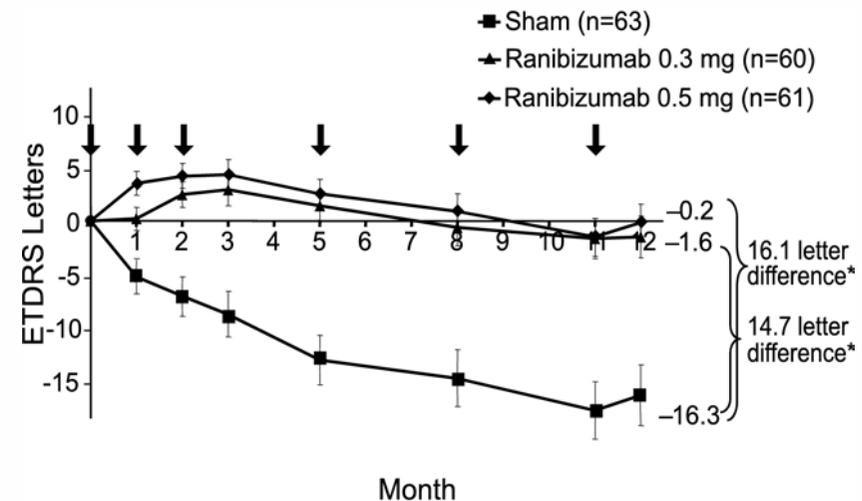
Regillo CD, et al. Am J Ophthalmol 2008

1 IV AL MESE
PER 3 MESI
CONSECUTIVI

1 IV
OGNI 4 MESI

Efficacia superiore rispetto al gruppo placebo nel migliorare l'acuità visiva al 3° mese

Risultato non mantenuto al 12° mese rispetto al gruppo placebo



*P<.0001

STUDIO PRoNTO

Utilizzo dell' OCT come guida decisionale per il ritrattamento

1° gruppo

1 IV per 3 mesi consecutivi di
ranibizumab 0,5mg

2° gruppo

1 IV ogni mese per 12 mesi

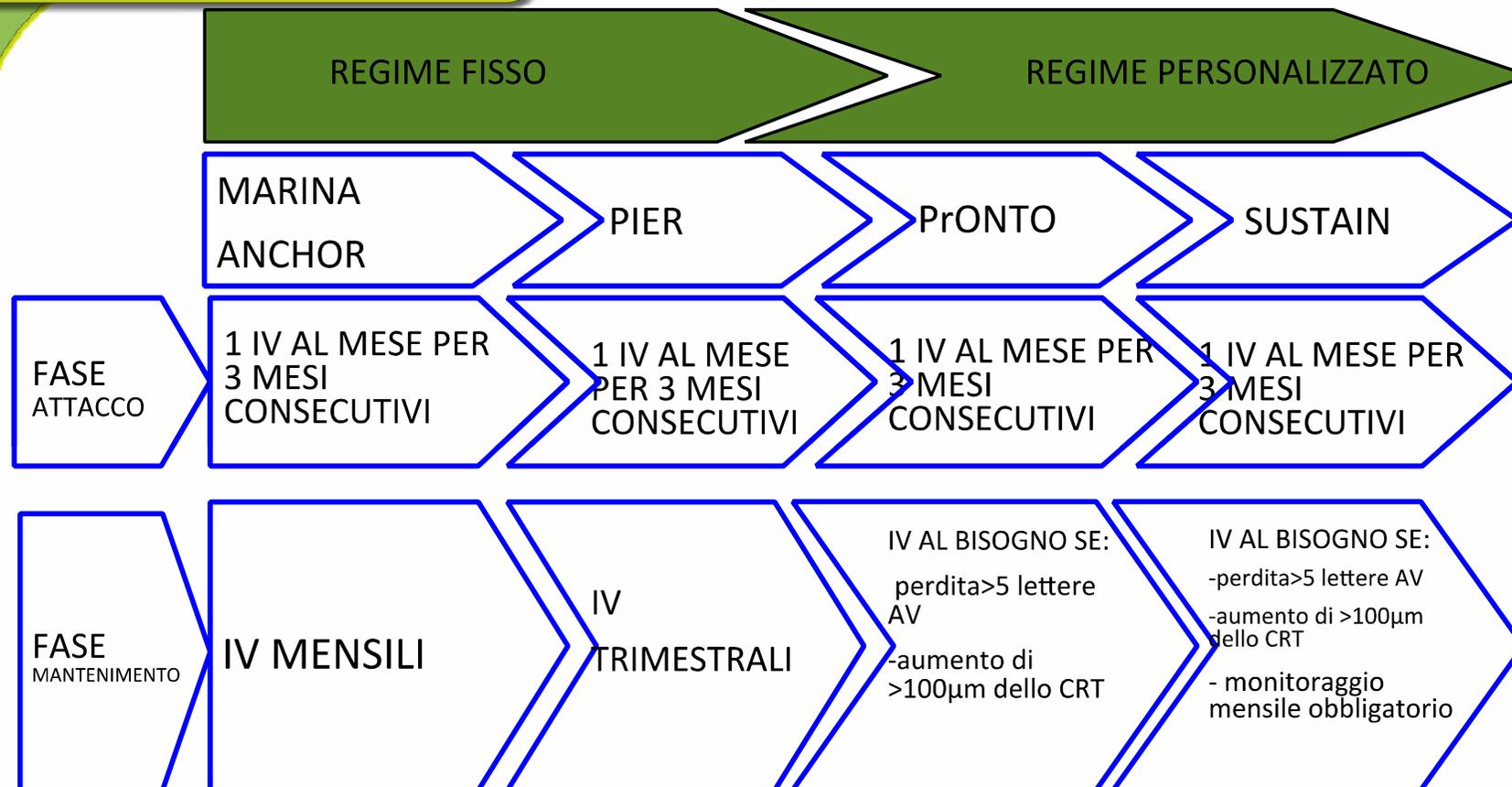
RISULTATI PARAGONABILI A QUELLI DEGLI STUDI MARINA E ANCHOR

Miglioramento AV = 9,3 lettere

Numero di iniezioni = solo 5,6 il 1° anno vs 12

Follow-up mensile = esame AV + OCT

FAG = ogni 4 mesi



SUSTAIN ~ MARINA / ANCHOR

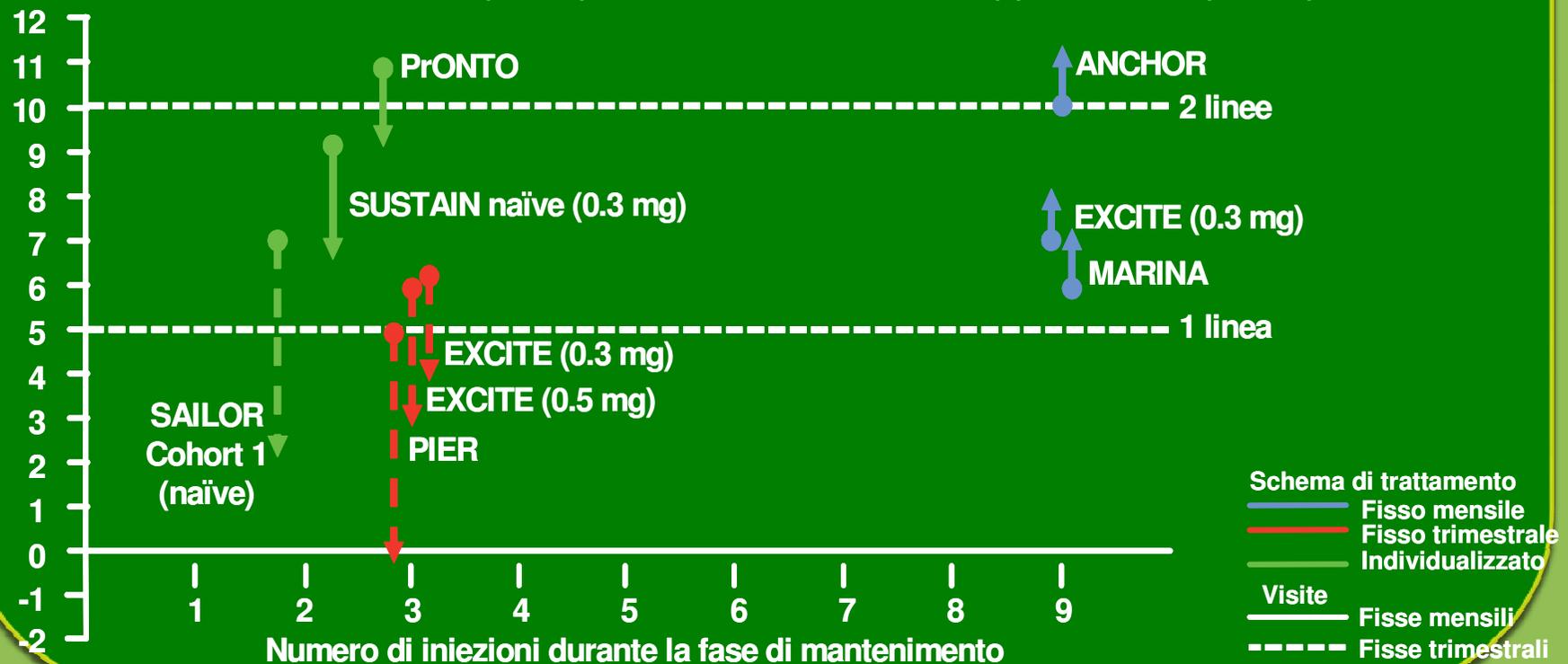
Risultati paragonabili grazie al monitoraggio mensile obbligatorio

- Ridotto n° IV: 5,3 IV/anno (SUSTAIN)
- Riduzione dei costi terapeutici
- Miglior compliance per il paziente

Come trattare con Lucentis l'AMD: intervallo d' iniezione di ranibizumab dopo la fase di carico

- Dopo la loading phase di tre iniezioni consecutive mensili
- I migliori benefici si hanno con il monitoraggio mensile e con un numero medio di trattamenti non inferiore a 5 iniezioni nei primi 12 mesi

Cambiamento medio della BCVA (lettere) alla fine della fase di carico (●) e a 12 mesi (freccia)



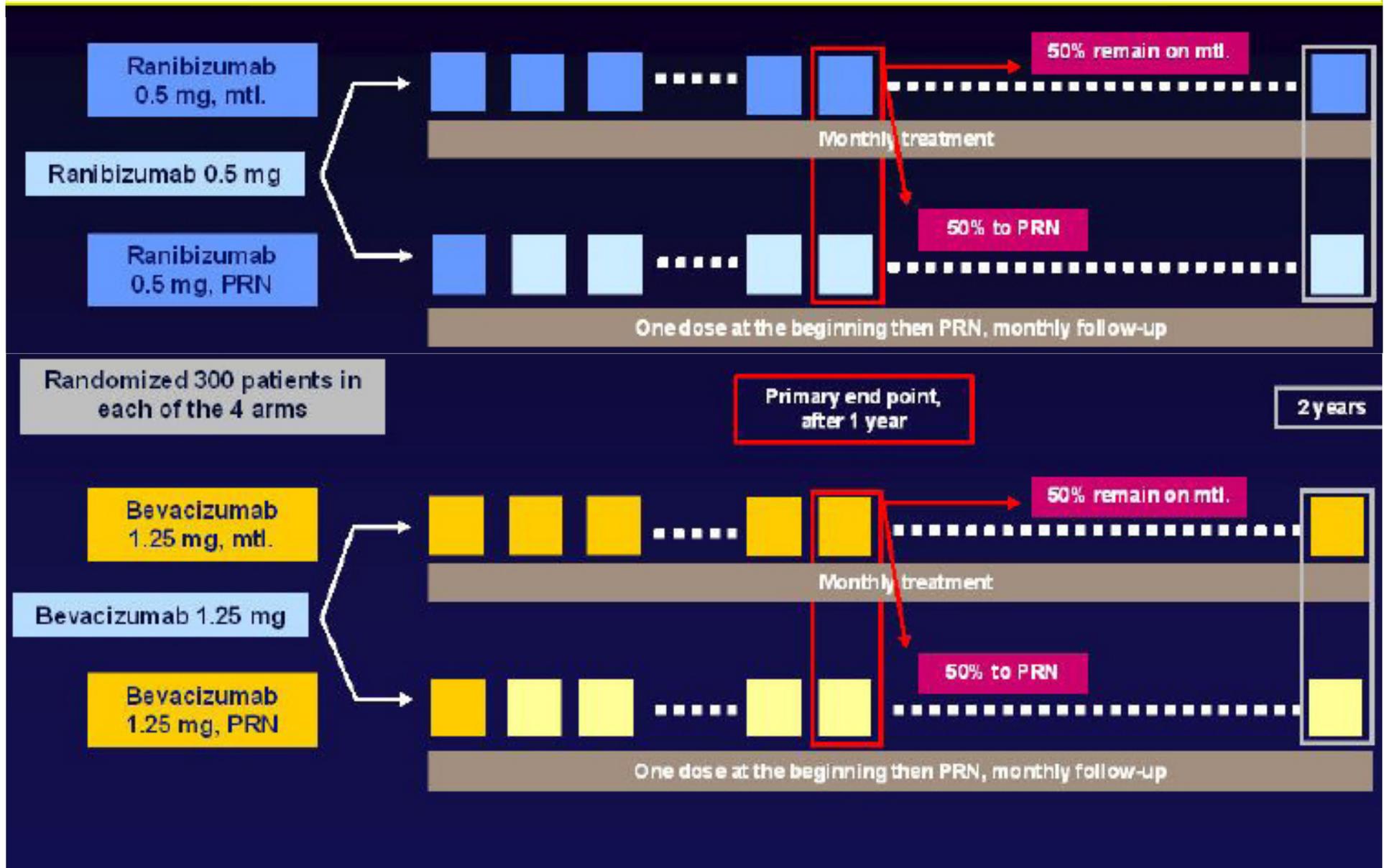
Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration

The CATT Research Group*

Comparison age related macular degeneration treatment trial.

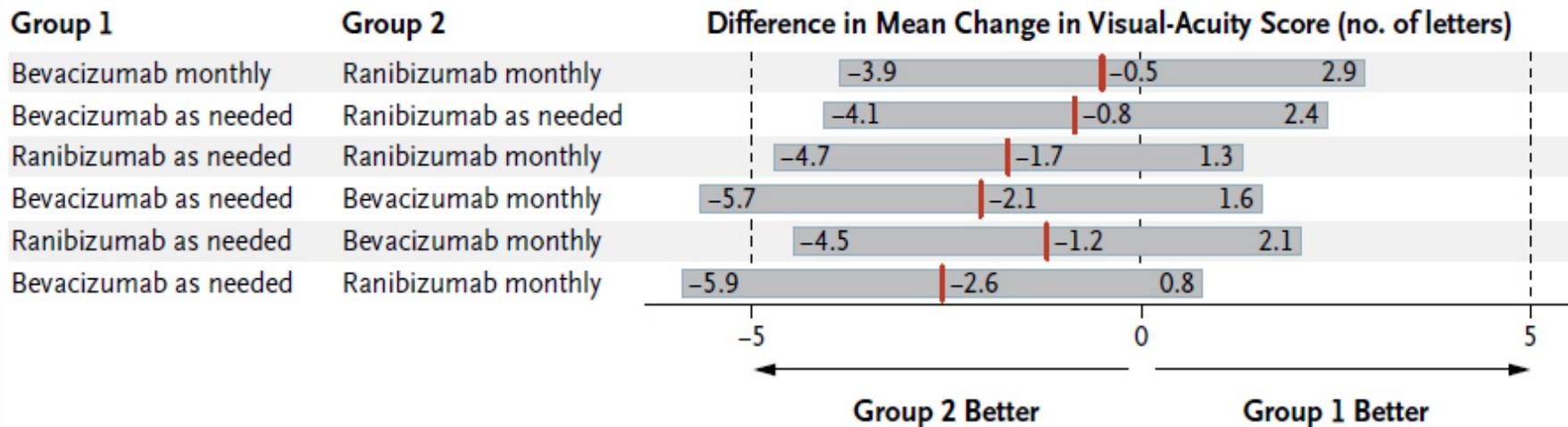
- Study supported by NEI (National Eye Institute) and started from February 2008
- *Multicenter, 2 year, single-blind, randomized study, enrolled 1200 patients with newly diagnosed age-related macular degeneration*
- Purpose: evaluate in wAMD the efficacy and safety of the following therapies:
 - Ranibizumab (0.5 mg) monthly group (300 pts)
 - Bevacizumab (1.25 mg) monthly group(300 pts)
 - Ranibizumab (0.5 mg) as needed group (300 pts)
 - Bevacizumab (1.25 mg) as needed group(300 pts)
- “A National Eye Institute–sponsored comparative trial of the efficacy of ranibizumab and bevacizumab will randomly assign 1200 patients with newly diagnosed age-related macular degeneration to 1 of 4 treatment groups (2 bevacizumab regimens and 2 ranibizumab regimens).³⁸

DESIGN DELLO STUDIO CATT - USA



CATT: EFFICACIA

- Il confronto tra PRN bevacizumab e bevacizumab mensile è stato non conclusivo (non ha incontrato la non-inferiorità)
- Il confronto tra PRN bevacizumab e ranibizumab mensile è stato non conclusivo (non ha incontrato la non-inferiorità)
- Il numero di iniezioni per il braccio PRN bevacizumab era di 7.7 confrontato con **6.9** del braccio ranibizumab



RIASSUNTO DELLA SICUREZZA SISTEMICA

Problemi più frequenti nel gruppo bevacizumab (n = 33) vs ranibizumab (n = 21)

Adverse events		Ranibizumab ab monthly (N = 301)	Bevacizumab ab monthly (N = 286)	Ranibizumab ab PRN (N = 298)	Bevacizumab ab PRN (N = 300)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
All	Yes	235 (78.1)	232 (81.1)	238 (79.9)	251 (83.7)
	No	66 (21.9)	54 (18.9)	60 (20.1)	49 (16.3)
Severity ≥ 2	Yes	141 (46.8)	152 (53.2)	154 (51.7)	171 (57.0)
	No	160 (53.2)	134 (46.9)	144 (48.3)	129 (43.0)
Severity ≥ 3	Yes	59 (19.6)	64 (22.4)	64 (21.5)	81 (27.0)
	No	242 (80.4)	222 (77.6)	234 (78.5)	219 (73.0)
Severity ≥ 4	Yes	10 (3.32)	13 (4.55)	11 (3.69)	20 (6.67)
	No	291 (96.7)	273 (95.5)	287 (96.3)	280 (93.3)

Severity levels

- 1 Mild, little clinical significance
- 2 Moderate, causing some limitations; minimal/no intervention required
- 3 Severe
- 4 Life-threatening or disabling
- 5 Death

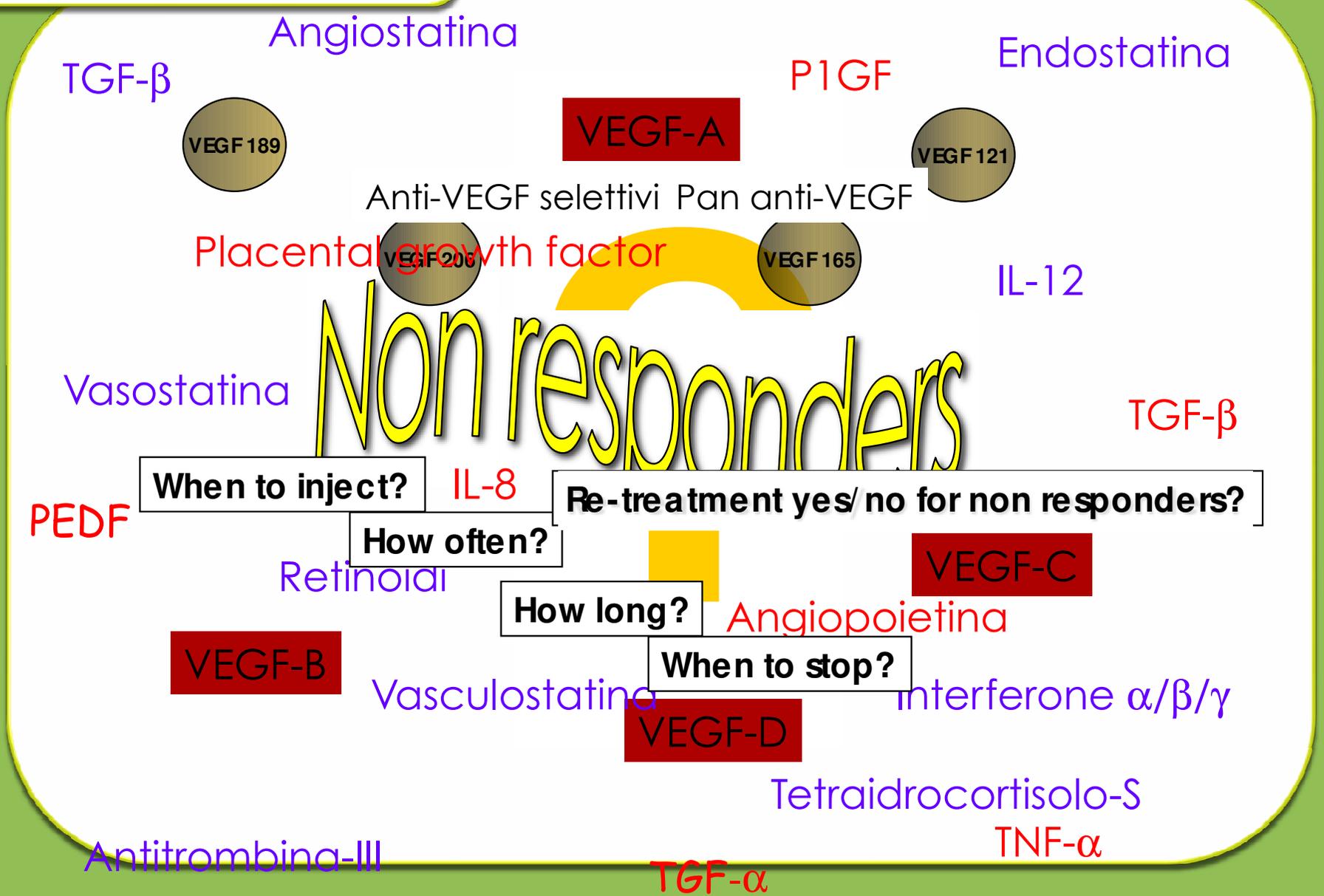
FARMACOCINETICA PRECLINICA DEL RANIBIZUMAB

INTRAVITREALE:

- Emivita -3 gg
- Distribuzione rapida dal vitreo alla retina (6-24 ore)
- La concentrazione nella retina era 1/3 rispetto al vitreo
- Biodisponibile (50% della dose entra in circolo dopo due gg)

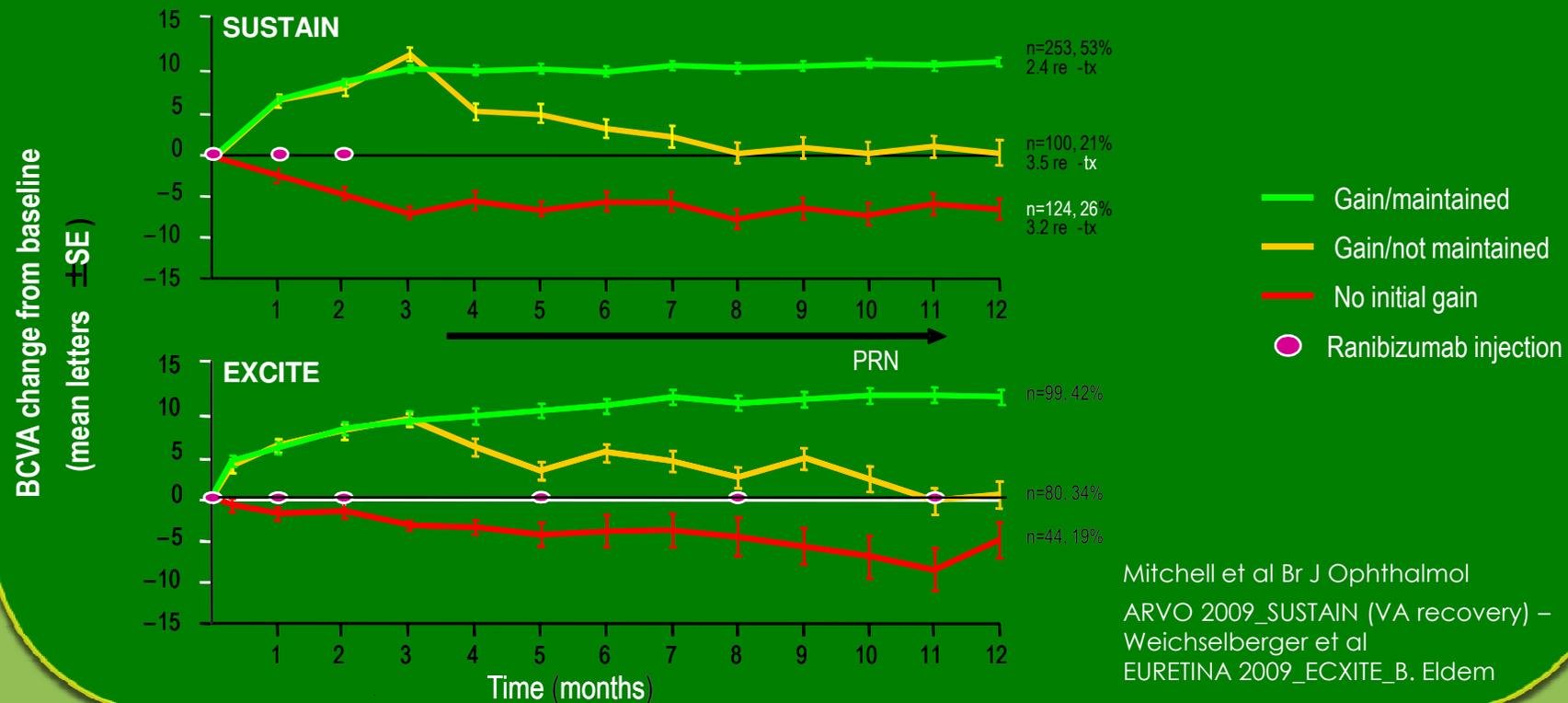
INTRAVENOSA:

Emivita 0,5 gg **20 gg BEVACIZUMAB**
Concentrazione molto bassa 150vs 616ng/mL



GLI STUDI SUSTAIN ED EXCITE hanno identificato tre diversi gruppi di pazienti

I pazienti “no initial gainer” perdono meno di 15 lettere di AV e se trattati continuano a trarre beneficio dal trattamento



Mitchell et al Br J Ophthalmol
ARVO 2009_SUSTAIN (VA recovery) –
Weichselberger et al
EURETINA 2009_EXCITE_B. Eldem

NON-RESPONDERS AL BEVACIZUMAB

44 occhi trattati con 0.05 ml di Bevacizumab (1.25 mg)

45% non-responders

Cause:

- Diametro della CNV più ampio al baseline
- Bassa acuità visiva iniziale

PAZIENTI RESPONDER

Si definisce **responder** un paziente nel quale la terapia risulta utile ed efficace intesa non solo come miglioramento ma anche come stabilità (perdita inferiore a 15 lettere). In tal senso possiamo identificare diversi gruppi di risposta al trattamento:

- pazienti che guadagnano AV e che mantengono il guadagno nel tempo
- pazienti che guadagnano AV e che non mantengono il guadagno nel tempo con una perdita di AV non inferiore a quella presente al basale
- pazienti che guadagnano AV e che non mantengono il guadagno nel tempo con una perdita di AV rispetto al basale inferiore alle 15 lettere
- pazienti che non guadagnano AV e che rimangono stabili con una perdita di AV non inferiore a quella presente al basale
- pazienti che non guadagnano AV e che mantengono la perdita di AV entro le 15 lettere.

Oltre all' aspetto funzionale del paziente che rimane gold standard nel definire la risposta al trattamento, appare responder se gli esami OCT (aumento spessore retinico centrale) e FAG (leakage) risultano stabili o migliorano.

PAZIENTI RESPONDER

Si definisce **non responder** un paziente nel quale la terapia non comporta alcun beneficio clinico complessivo - *beneficio valutato attraverso parametri funzionali o morfo-anatomici del paziente*- con un peggioramento visivo immediato o nel tempo. In tal senso possiamo identificare diversi gruppi di risposta al trattamento:

pazienti che perdono più di 15 lettere (totale) in 3 visite successive

pazienti che perdono più di 30 lettere nel tempo rispetto al basale e/o al migliore valore registrato al basale.

Oltre all' aspetto funzionale del paziente che rimane gold standard nel definire la risposta al trattamento, appare non responder se gli esami OCT (aumento spessore retinico centrale) e FAG (leakage) peggiorano.

Non esistono attualmente studi che individuano i criteri esatti per definire i pazienti non responder.

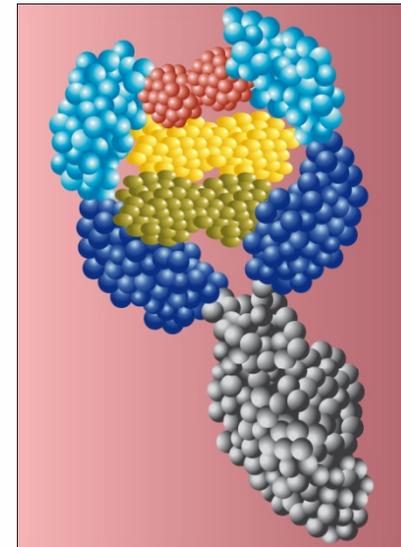
AFLIBERCEPT (VEGF TRAP-Eye)

E' una proteina di fusione completamente umana che comprende i domini chiave dei recettori VEGFR1 e VEGFR2

Si lega a tutte le isoforme del VEGF-A VEGF-B e del PlGF con affinità di legame più alta del recettore naturale e degli altri anti-VEGF

Ha un'attività biologica intravitreale doppia rispetto agli altri inibitori del VEGF

Purificato e formulato per iniezioni intravitreali

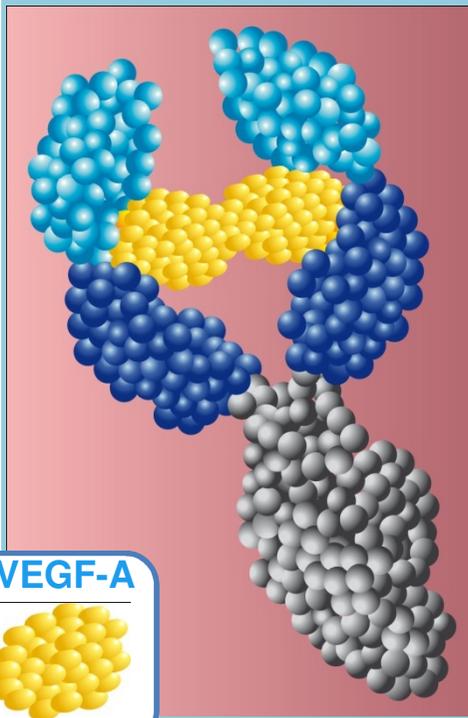


Holash J et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(17):11393-11398.
Heier JS. *Retinal Physician*. 2009. <http://www.retinalphysician.com>.
Stewart MY. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(9):1157-1158.
Dixon JA et al. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18(10):1573-1580

MECCANISMO D'AZIONE

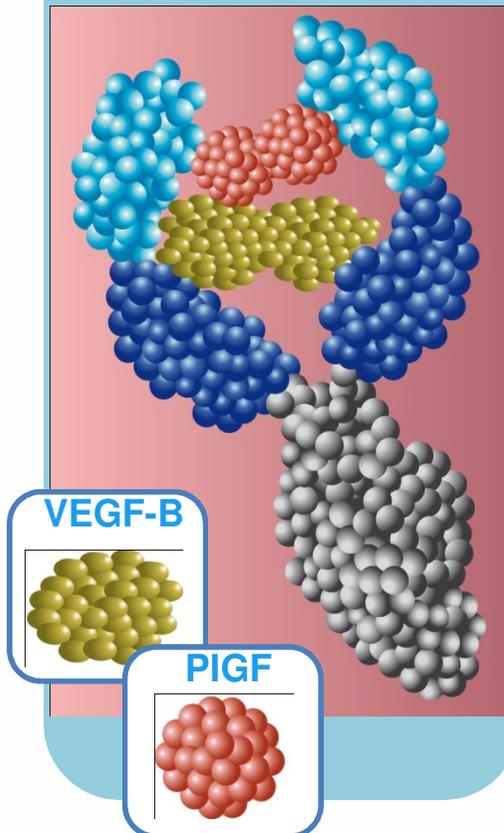
1

AFLIBERCEPT blocca e cattura tutte le isoforme del dimero VEGF-A



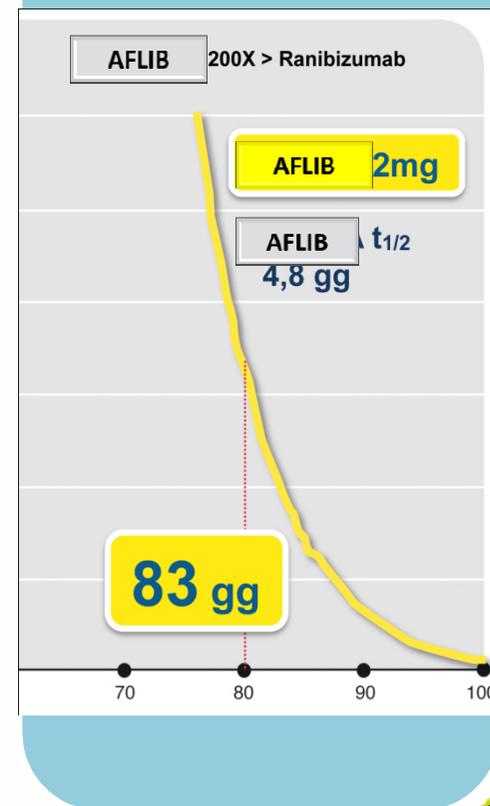
2

Blocca l'azione degli altri Fattori di Accrescimento: PlGF e VEGF-B



3

Possibile maggior durata d'azione sull'Angiogenesi



Studi View: design

VIEW 1

VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD

~180 Centres
1217 Patients

VIEW 2

VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD

180 Centres
1240 Patients

STUDIO
MULTICENTRICOCONTROLLATO, DOPPIO CIECO
VIEW1 n 1.217, VIEW 2 n. 1.240

Pazienti randomizzati 1:1:1:1

Aflibercept

Ranibizumab

2 mg q4 wks

0.5 mg q4 wks

2 mg q8 wks*

0.5 mg q4 wks

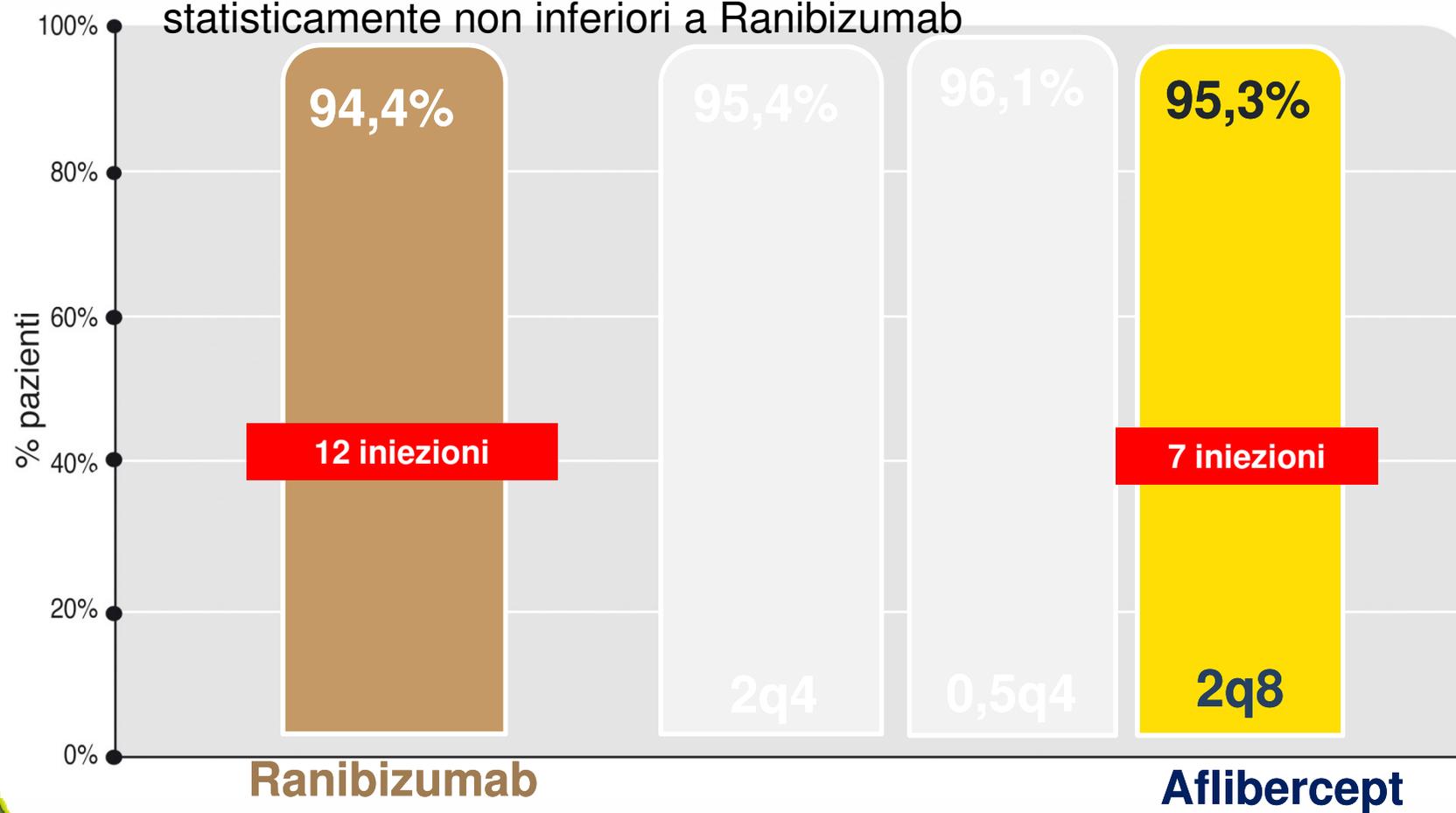
Endpoint Primario : Percentuale di pazienti che mantiene la BCVA (Perdendo < di 15 ETDRS lettere dal basale) alla 52esima settimana

*After a loading dose period of 3-months

View Studies

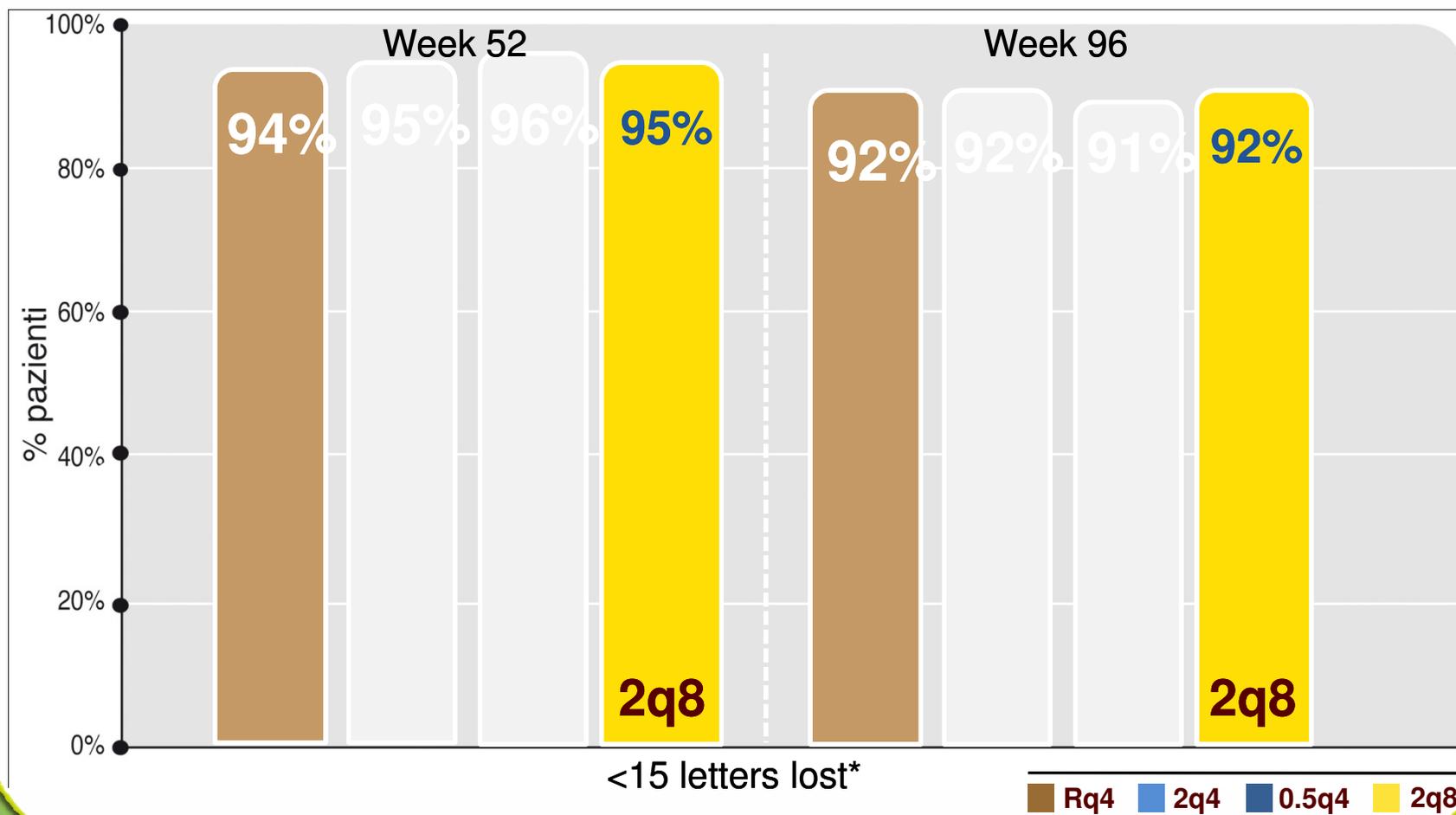
End Point principale: mantenimento della visione a 52 settimane

Tutti gli schemi posologici di Aflibercept permettono di ottenere risultati statisticamente non inferiori a Ranibizumab



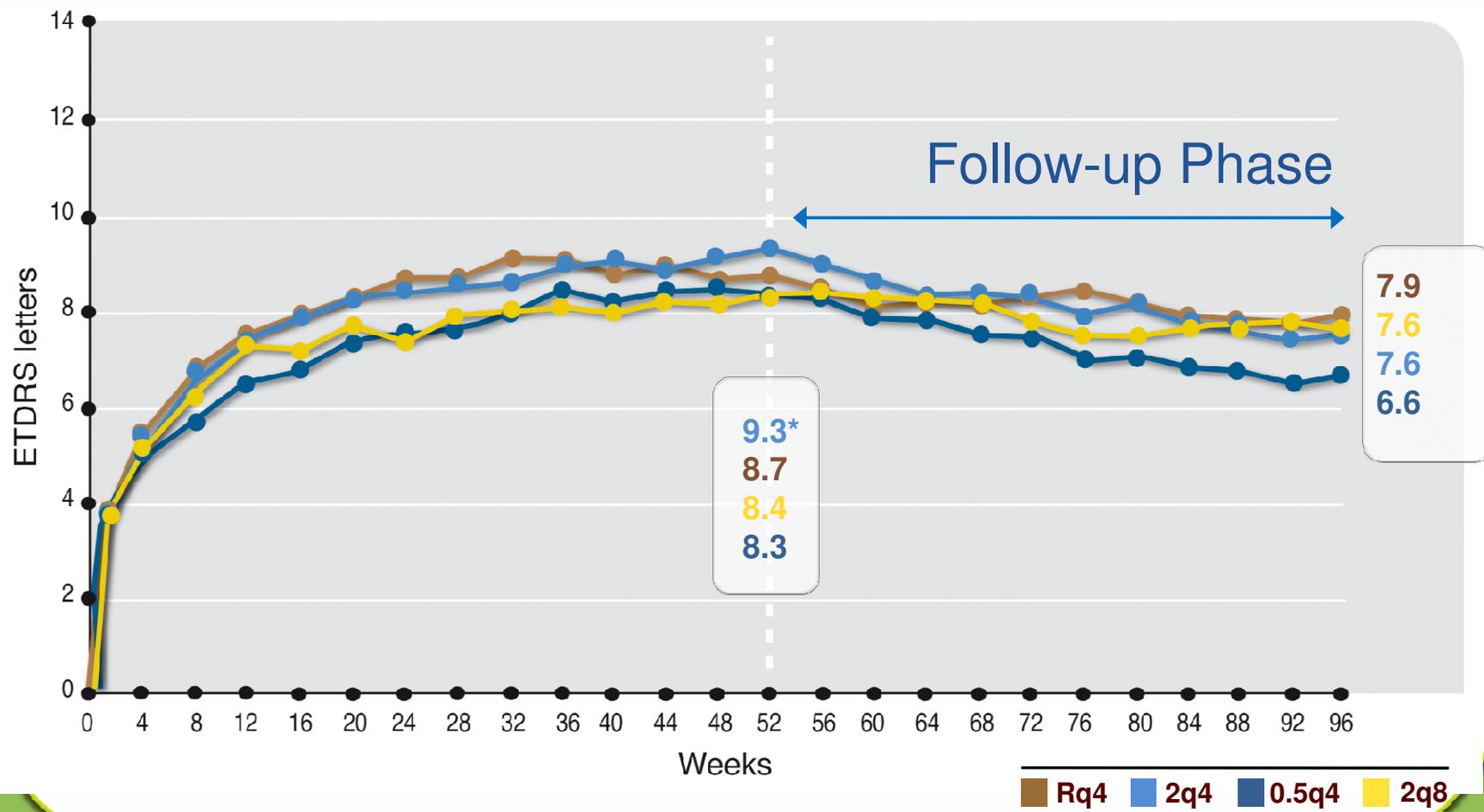
STUDI VIEW: FOLLOW-UP

Più del 90% dei pazienti mantiene la visione stabile alla 96 settimana



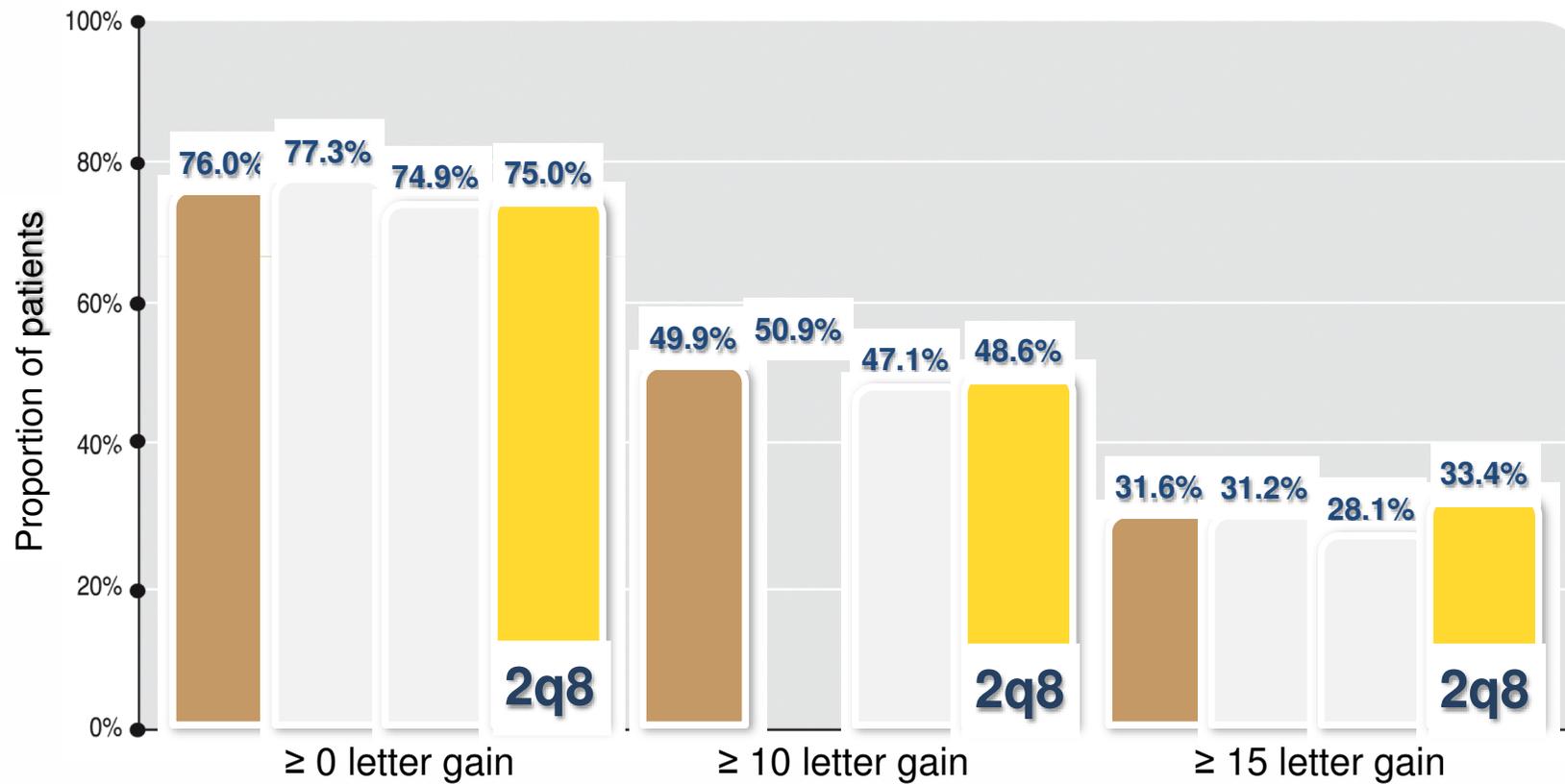
STUDI VIEW: FOLLOW-UP

Variazione media di AV



STUDI VIEW: FOLLOW-UP

% di pazienti che hanno migliorato la visione a 96 sett



Compared to baseline as measured by ETDRS;
LOCF, FAS; Rq4 n=595; 2q4 n=613; 0.5q4 n=597; 2q8 n=607

Rq4 2q4 0.5q4 2q8

View Studies (Follow-up Phase).

Eventi APTC simili in tutti i bracci dello studio

	RBZ 0.5q4 0.5 mg q4 wks	AFLIB. 2q4 2 mg q4 wks	AFLIB. 0.5q4 0.5 mg q4 wks	AFLIB. 2q8 2 mg q8 wks ^a	All AFLIB.
N (safety analysis set)	595	613	601	610	1824
Any APTC event	19 (3.2%)	15 (2.4%)	23 (3.8%)	22 (3.6%)	60 (3.3%)
Vascular deaths	3 (0.5%)	5 (0.8%)	8 (1.3%)	11 (1.8%)	24 (1.3%)
Non-fatal MI	12 (2.0%)	6 (1.0%)	12 (2.0%)	7 (1.1%)	25 (1.4%)
Non-fatal stroke	5 (0.8%)	5 (0.8%)	3 (0.5%)	5 (0.8%)	13 (0.7)

VIEW Studies: conclusioni

- Tutti i dosaggi di Aflibercept, incluso il 2mg ogni 2 mesi, sono risultati comparabili al Ranibizumab 0,5mg mensile
- L'efficacia della somministrazione bimestrale (iniezione ogni 2 mesi) è risultata **Clinicamente Equivalente** a quella mensile senza monitoraggio frequente
- Aflibercept ben tollerato: profilo di sicurezza sistemico e oculare simile a Ranibizumab

EYLEA: LABEL EUROPEA PER wAMD

La dose raccomandata di Aflibercept è 2 mg, equivalenti a 50 microlitri

1° Anno

Il trattamento con Aflibercept inizia con un'iniezione al mese per tre dosi consecutive, seguite da un'iniezione ogni 2 mesi. **Non è necessario un monitoraggio tra le iniezioni.**

2° Anno

- Dopo i primi 12 mesi di trattamento con Aflibercept, è possibile prolungare l'intervallo tra i trattamenti in base agli esiti visivi e anatomici. In questo caso la frequenza del monitoraggio deve essere stabilita dal medico curante e può essere maggiore di quella relativa alle iniezioni.

La massima efficacia viene garantita con uno schema terapeutico semplice e programmabile, che non richiede monitoraggio mensile ed è meno gravoso per paziente, caregiver e clinico

CONCLUSIONI:

Altre terapie per la AMD come la TTT o la chirurgia sono state abbandonate. Altre ancora come la terapia radiante sono in fase di validazione finale. Nuove terapie sono allo studio anche per la AMD atrofica, e nuove forme di nanotecnologia permetteranno una migliore penetrazione e pertanto una maggiore efficacia dei farmaci.

Infine grande speranza è riposta nei trapianti retinici, nella terapia genica, nelle cellule staminali che purtroppo sono ben lungi dall'essere attuabili.