

治疗湿性年龄相关性黄斑变性的抗 VEGF 药物研究进展

汪 鹭, 彭 惠

作者单位: (400016) 中国重庆市, 重庆医科大学附属第一医院

眼科 眼科学重庆市重点实验室 重庆市眼科研究所

作者简介: 汪鹭, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病学。

通讯作者: 彭惠, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向:

眼底病学. 493784434@qq.com

收稿日期: 2016-06-08 修回日期: 2016-08-25

Research progress of anti-VEGF for the therapy in wet age-related macular degeneration

Lu Wang, Hui Peng

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; Chongqing Key Laboratory of Ophthalmology; Chongqing Eye Institute, Chongqing 400016, China

Correspondence to: Hui Peng. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; Chongqing Key Laboratory of Ophthalmology; Chongqing Eye Institute, Chongqing 400016, China. 493784434@qq.com

Received: 2016-06-08 Accepted: 2016-08-25

Abstract

• Wet age-related macular degeneration is the leading cause of the severe, irreversible vision loss in individuals over the age of 65 years. Anti-VEGF therapy has been shown to play a key role in the pathogenesis of wAMD, which is the front-line therapy admittedly. It has no clear steady curative effect for some patients even if they accepted repeating Anti-VEGF therapy. For the purpose of visual acuity improved more, a steady flow of new therapy has emerged, such as function towards the same or different targets of antiangiogenesis, consolidating the effect by combination therapy, improving or simplifying the mode of administration, etc. This paper gives a brief review of the progress of anti-VEGF for the therapy in wet age-related macular degeneration.

• KEYWORDS: wet age-related macular degeneration; anti-VEGF therapy; research progress

Citation: Wang L, Peng H. Research progress of anti-VEGF for the therapy in wet age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(10):1847-1851

摘要

湿性年龄相关性黄斑变性 (wet age-related macular degeneration, wet-AMD) 是引起视力不可逆损伤的重要原

因, 目前公认的一线治疗方式为抗 VEGF 治疗, 但有部分患者即使反复接受抗 VEGF 治疗, 视力仍无法提高或稳定维持。为了进一步提高湿性 AMD 患者有效视力, 衍生出了多种新的治疗方式, 包括通过相同或不同的抗新生血管靶点发挥作用、联合治疗巩固提高抗 VEGF 的功能、改变或简化给药方式等, 本文就治疗湿性 AMD 的抗 VEGF 药物研究进展做一简要综述。

关键词: 湿性年龄相关性黄斑变性; 抗 VEGF 治疗; 研究进展

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.10.14

引用: 汪鹭, 彭惠. 治疗湿性年龄相关性黄斑变性的抗 VEGF 药物研究进展. *国际眼科杂志* 2016;16(10):1847-1851

0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是 65 岁以上人群不可逆视力损伤的主要原因之一, 根据病理改变主要分为湿性 (渗出性、新生血管性) 和干性 (非渗出性、非新生血管性) 两种类型, 其中湿性 AMD 更易导致严重的视力丧失。伴随着人口老龄化加剧, 湿性 AMD 的患病率、发病率、病情进展及恶化程度预计在未来会进一步增加。

新生血管形成是由多种因子来激发和调控的, 其中最为重要、研究最广泛的是 VEGF 家族。从十多年前抗 VEGF 药物问世以来, 其作为治疗湿性 AMD 的一线药物被广泛应用于临床, 但仍有部分湿性 AMD 患者治疗效果欠佳, 往往需要以月为单位反复多次接受治疗, 不仅给患者带来了经济上的负担, 更增加了玻璃体腔注药术后严重并发症的风险。

在此基础上, 无论是临床医生还是制药巨头都在不断开拓创新, 探索未来的抗新生血管之路, 力求最大程度的改善湿性 AMD 长期预后, 也为我们提出新的课题与挑战。我们思考能否通过相同或不同的抗新生血管靶点发挥药物作用, 采用联合治疗来巩固提高抗 VEGF 的功能, 改变给药方式以达到更理想的疗效。比较有代表性的包括 VEGF-R2 和 PDGF-B 双靶点抑制剂 Axitinib (阿西替尼片)、ranibizumab (雷珠单抗) 的同门师弟、分子量更小的抗 VEGF 药物 RTH258; 与 PDGF 抑制剂 Fovista™/E10030 或 Ang2 抗体 nesvacumab 的联合应用; 或是利用 ranibizumab 缓释装置以达到更稳定持久的药效, 甚至是通过点用“Tat PTD-Es-RGD 眼药水”简化治疗方式降低治疗风险。

1 年龄相关性黄斑变性

黄斑疾病尤其是新生血管性 (渗出性、湿性) 年龄相关性黄斑变性 (wet age-related macular degeneration, wet-AMD) 是造成不可逆视力损伤的主导原因。2010 年一项

全球范围的统计数据显示 15 例盲人中有 1 例患有黄斑疾病,32 例视力受损患者中有 1 例患黄斑疾病,且黄斑疾病的致盲率逐年上升^[1]。AMD 是 65 岁以上人群不可逆视力损伤的主要原因之一,根据病理改变主要分为湿性(渗出性、新生血管性)和干性(非渗出性、非新生血管性)两种类型,虽然 80% 的 AMD 患者为非新生血管性的,但在视力严重丧失(视力低于 0.1 或以下)的 AMD 中,90% 是由于以脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)为特点的湿性 AMD 类型引起的^[2-4]。伴随着人口老龄化加剧,湿性 AMD 的患病率、发病率、病情进展及恶化程度在未来会进一步增加。

2 VEGF 家族

新生血管形成是由多种因子来激发和调控的,包括碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF),血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF),血管生成素-1(angiotensin-1),肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF),转移生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β),白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)等。其中,VEGF 是目前发现的最为强大和专一的刺激内皮细胞增生的因子,VEGF 分为 VEGF-A, B, C, D, F 和胎盘生长因子(placental growth factor, PlGF)。已发现的 VEGF 信号转导的主要受体包括 fms 样酪氨酸激酶 VEGF-R1,即 Flt-1(Fms-like tyrosine),胎儿肝激酶插入区受体 VEGF-R2,即 KDR/Flk-1(Kinase insert domain-containing receptor)和 VEGF-R3(Flt-4),三者均具有酪氨酸活性,分别在新生血管形成和淋巴管形成中发挥作用,此外还有一些相关受体,如神经纤维网蛋白(Neuropilin-1, 2, NRP-1, 2)等非激酶受体^[5-6]。参与湿性 AMD 病理过程的主要因子有 VEGF-A 和 VEGF-R2,它的主要作用是介导血管内皮细胞增生,趋化内皮细胞和增加血管通透性等功能,因此,VEGF-R2 是 VEGF 的主要功能受体^[7-9]。

3 湿性 AMD 的抗 VEGF 治疗现状

21 世纪以后,湿性 AMD 的治疗迎来了新的曙光,随着 2004-12 引入哌加他尼钠(Pegaptanib)批准治疗湿性 AMD,抗 VEGF 药物改写了湿性 AMD 治疗棘手的历史,国际国内的临床指南均推荐抗 VEGF 为湿性 AMD 的一线治疗方法^[10]。

目前国际上抗 VEGF 药物主要包括玻璃体腔注射 ranibizumab(雷珠单抗)和 aflibercept(阿柏西普注射液)以及 bevacizumab(贝伐珠单抗注射液)的超说明书用药;而在中国以 ranibizumab 与国内自主研发的 Conbercept(康柏西普眼用注射液)平分秋色。抗 VEGF 药物疗效备受认可,使很多患者得以维持视力免受失明之苦^[11],但是由于不同类型的抗 VEGF 药物作用机制不同,患者往往需要以月为单位反复接受治疗^[12],加之个体差异,对疾病的应答效果各异,不仅给患者带来了经济上的负担,更增加了玻璃体腔注药术后严重并发症的风险,给患者带来了病情和经济上的双重负担。

无论是临床医生还是制药巨头都认为,改善湿性 AMD 长期预后更好的方案是通过相同或不同的抗新生血

管靶点发挥作用、采用联合治疗来巩固提高抗 VEGF 的功能、改变给药方式以达到更持久的药效,甚至可以更加简化给药方式来减少治疗风险等,涌现出的多种新药物已悄然步入临床试验阶段^[13-15]。

4 抗 VEGF 药物研究进展

4.1 VEGF-R2 和 PDGFR-B 双靶点抑制剂 Axitinib

Axitinib(阿西替尼片)是一种口服小分子酪氨酸激酶受体抑制剂,高选择性作用于 VEGF-R2、PDGFR-B 和 KIT 受体,临床前期试验表明 Axitinib 通过抑制肿瘤新生血管形成对多种肿瘤细胞生长有抑制作用^[16]。Axitinib 于 2012-01 获得 FDA 上市批准用于晚期肾细胞癌,于 2015-06 经 CFDA 审批通过 Axitinib 作为我国肾细胞癌(Renal Cell Carcinoma, RCC)靶向治疗药物^[17-18]。Axitinib 作为 VEGF-R2 和 PDGFR-B 双靶点抑制剂^[19],在体外视网膜微血管内皮细胞(HRMVECs)和脑血管周细胞(HBVRs)的共培养试验中, Axitinib 能有效抑制 CNV 形成,且其抑制作用呈剂量依赖性;动物试验中低剂量的 Axitinib(0.875mg/d)可有效减轻大鼠激光诱导 CNV 模型的血管渗漏^[20],并与单纯抗 VEGF 靶点的药物有协同抑制作用^[21]。安全性上,在接受 Axitinib 治疗的 RCC 患者对照临床试验中,治疗剂量(5mg, bid)主要的副反应有高血压(16%)、甲状腺功能不全(19%)、蛋白尿(11%),严重的不良发应有高血压危象(<1%)、动脉血栓栓塞事件(1%)、静脉血栓栓塞事件(3%)、出血(1%)、心力衰竭(2%),接受 Axitinib 治疗的 34% 患者 ≥ 65 岁,虽不能排除某些年长患者的敏感性较高的因素,但在 ≥ 65 岁与 <65 岁患者间,总体上未观察到 Axitinib 的安全性和有效性存在差异^[22]。

尽管 Axitinib 或类似双靶点抑制剂能否成功运用到眼部抗新生血管治疗有待进一步临床试验验证其有效性和安全性,对于需要双眼注射抗 VEGF 药物的患者,该类口服制剂是理想的新选择,若成功运用到湿性 AMD 的临床治疗中,无疑是抗 VEGF 治疗的一大进步。

4.2 分子量更小的抗 VEGF 药物 RTH258

RTH258(原名 ESBA1008)为诺华旗下眼科单元爱尔康研发的全 VEGF-A 抑制剂,是一种新型单链抗体片段,具有高稳定性和溶解性,相比较于 FDA 批准的治疗湿性 AMD 的生物制品类药物 ranibizumab(48kDa)和 Eylea(115kDa),RTH258(26kDa)的分子量最小^[23]。已有动物实验表明相比较于 ranibizumab 和 bevacizumab, RTH258 可能减少全身副反应^[24]。RTH258 作为针对治疗湿性 AMD 而研发的新药,爱尔康在美国亚利桑那州斯科茨代尔举行的第 38 届黄斑学会会议(Annual Macula Society Meeting)公布了 RTH258 的 II 期临床研究的数据,显示了 RTH258 与 Aflibercept 疗效相当,同时 RTH258 表现出在降低给药频率、减少治疗负担的潜力;一项以 RTH258 与 Aflibercept 的疗效与安全性的对比研究(Efficacy and Safety of RTH258 Versus Aflibercept, NCT02434328)正在进行中。

另一项 2016 年初完成的首次用于人体的前瞻性随机双盲多中心双组研究,与 RTH258 的“同门大师兄”ranibizumab 展开对比评价 RTH258 的疗效和安全性,分别给予 194 例湿性 AMD 患者玻璃体腔注射不同剂量的 RTH258 或 ranibizumab [RTH258 0.5mg ($n = 11$), 3.0mg

($n=31$), 4.5mg ($n=47$), 6.0mg ($n=44$), ranibizumab 0.5mg($n=61$)], 研究表明,以黄斑中心凹和最佳矫正视力为疗效指标,经治疗 1mo 后,RTH258 4.5 和 6.0mg 组与雷珠单抗组疗效相当;接下来的 1mo 中,RTH258 6.0mg 组相对于其他剂量组表现出其药物作用持久性,达到了相对于雷珠单抗的非劣效性,也为进一步研究 6.0mg RTH258 作湿性 AMD 治疗剂量提供了支持。

安全性方面,上述研究中 RTH258 的耐受性均良好,未出现意外不良事件^[24-26]。鉴于 RTH258 拥有更小的分子量、更强的组织穿透力、更高的生物利用度、更少的全身副作用的突出优势,目前诺华已启动 RTH258 的 III 期临床试验项目。

4.3 抗 VEGF 治疗的药物联合应用

4.3.1 PDGF 抑制剂 Fovista™/E10030 为了能够长期稳定的控制病情,就需要以新的抗新生血管路径为靶点的药物,目前临床上最新的治疗靶点是血小板源性生长因子(PDGF)。理论上来说,抗 PDGF 药物可以提高抗 VEGF 药物的治疗效果,针对单纯抗 VEGF 无应答或疗效欠佳的患者,抗 VEGF 联合抗 PDGF 治疗是一个不错的选择^[27-29]。

Ophthotech 公司正在研发一种名为 Fovista™ 的药物,这是一种直接以 PDGF-B 为靶点的适体药物,是针对周细胞的抑制因子,可与另一种抗 VEGF 类药物联合使用,通过将包裹在毛细血管周围的周细胞从血管内皮细胞剥离,从而使抗 VEGF 药物能更强效的攻击血管。理论上,目前的抗 VEGF 药物作用针对新发的新生血管,而对已经成熟的新生血管作用有限;而 Fovista 则可以使已经成熟的新生血管退化^[30]。

一项前瞻性 I 期临床试验证实 E10030 与 ranibizumab 联合使用,在接受治疗的湿性 AMD 患者中表现出耐受性和短期安全性^[31]。另一项 II b 期临床试验中发现,与单独使用 ranibizumab 治疗湿性 AMD 相比较,Fovista 与 ranibizumab 联合使用进行治疗的效果要好,无论从统计数据还是临床结果上看,都能更好地提高患者视力^[32]。基于以上结果,目前 Ophthotech 启动了关键的临床 III 期试验项目,对 Fovista 与抗 VEGF 药物——包括 ranibizumab、Eylea 和 bevacizumab,联合治疗湿性 AMD 患者的安全性和疗效进行评估,并将其与抗 VEGF 药物单独治疗相比较。

4.3.2 Ang2 抗体 nesvacumab Tie2 是一种内皮细胞特异性的酪氨酸激酶受体,既往研究发现,在动物模型中,病理状态下,血管生成素-2(Ang2)结合并修饰 Tie2 参与的包括 CNV 在内的新生血管形成与血管渗漏^[33-34]。再生元(Regeneron)公司正在致力研发一个以 Ang2 为靶点的抗体 nesvacumab,这是一种重组人源化 IgG1 单克隆抗体,其高亲和力和选择性与 Ang-2 结合来阻止 Ang-2 与 Tie2 结合,从而产生抑制新生血管形成的作用^[35-36]。

Ang2 路径在重建血管过程中发挥作用,尤其在血管形成的病理过程中十分活跃,另一项研究发现,在动物模型中,联合使用血管生成素 2 抗体(anti-Ang2)和抗 VEGF 类药物进行治疗,可以减少 CNV 形成,并且抑制病理性的渗漏^[37]。其次,Ang2 具备抗 VEGF 制剂不具备的阻断由

炎症引发的血管重建功能,这更加证实联合阻断具有潜在更强大的疗效^[38]。

2016-03 德国制药巨头拜耳(Bayer)官网登出一则名为《Bayer and Regeneron To Jointly Develop Novel Combination Therapy for Eye Diseases》的新闻,文中提到 Bayer 近日与 Regeneron 达成战略合作,着手联合开发由 anti-Ang2 抗体 nesvacumab 和 VEGF 抑制剂 aflibercept 组成的一种复配的单一玻璃体腔内注射液(名为 REGN910-3),用于湿性 AMD 等疾病的治疗,目前该注射液正处于 II 期临床试验中。我们期待,联合使用 anti-Ang2 和抗 VEGF 类药物早日发挥出其在湿性 AMD 抗 CNV 治疗中的临床应用价值。

4.4 改变抗 VEGF 药物的给药方式

4.4.1 雷珠单抗缓释装置 由于抗 VEGF 治疗需要长期重复注射,如何使用各种方法维持和延长药物的作用时间减少患者病情上和经济上的负担,成了备受关注的研究热点。随着生物材料学的进步,可降解生物高分子材料已被广泛用于医药研究领域,蛋白质、多肽类药物制备,使用特殊生物材料将药物包裹其中制成缓释制剂可以使药物在很长一段时间在体内维持有效浓度,从而达到增强疗效、减少给药频率的目的^[39-40]。

同轴电喷射法制备核壳结构的多聚乳酸载药微球可以作为雷珠单抗缓释装置,简单的说就是使用同轴电喷射技术将雷珠单抗压缩,多聚乳酸微粒作为包衣材料制作成微型胶囊植入玻璃体腔内。该装置的优点在于使雷珠单抗在玻璃体腔缓慢持久释放,减少活性成分损失。在动物模型中其实用性已被证实,通过对炎症反应的评估和视网膜细胞周期的分析得出雷珠单抗缓释装置可促进药物维持在高浓度状态下,缓慢释放药物作用可超过 1mo^[40-41]。

雷珠单抗缓释装置是对抗 VEGF 给药方式的一大改善和进步,药物可通过装置持续释放至玻璃体从而产生持久、稳定的抑制新生血管作用,减少给药频率,相应也减少了术中术后并发症的风险。

虽然目前该装置动物验证试验和药理毒理学试验研究有待进一步完善,盼望在不久的将来该类药物可以问世,降低湿性 AMD 患者反复接受抗 VEGF 治疗的风险及在病情与经济上的负担。

4.4.2 抗 VEGF“眼药水”:Tat PTD-Es-RGD 内皮抑素(Endostatin,Es)是一个高活性新生血管抑制剂,其强大的抗新生血管作用多年来已被广泛证明,尤其是在抗肿瘤新生血管领域^[42-43]。国内外学者们也逐渐将内皮抑素的研究视线转移到眼部抗新生血管治疗中^[44-45]。

近期,我国学者们通过不懈努力构建出融合蛋白 Tat PTD-Es-RGD^[46]。首先,融合蛋白 Tat PTD-Es^[47]运用了蛋白质转导技术,这是一种大分子转移策略,利用蛋白质转导域(protein transduction domain,PTD),直接将具有治疗作用的生物大分子送入细胞发挥生物学效应^[48]。Tat PTD 是来自 HIV-1 反式激活蛋白 Tat 蛋白转导域,具有穿膜活性,能够将与之共价连接的包括 Es 在内的多肽、蛋白或 DNA 等生物大分子以一种浓度依赖的方式快速而高效地转入细胞内部^[49]。接下来,随着研究的进展,该团队为 Tat PTD-Es 整合蛋白加上了另一个氨基酸序列 RGD。

RGD是由精氨酸(arginine)、甘氨酸(glycine)及天冬氨酸(aspartic)组成,它可以带着Es和内皮细胞表面的整合素(Integrin $\alpha_v\beta_3$)特异性结合,进一步保障Es准确定位到血管内皮细胞来发挥其特异的抗新生血管作用^[46-50]。

该研究在体外试验证实了Tat PTD-Es-RGD对角膜、视网膜屏障的穿透性以及抑制血管生成的效果;在给氧诱导视网膜病变的大鼠眼上,该融合蛋白与视网膜血管内皮细胞的Integrin $\alpha_v\beta_3$ 特异结合,通过点用含有该融合蛋白眼药水的形式,成功起到抑制新生血管的作用^[46]。

Tat PTD-Es-RGD在动物模型上理想的试验结果,为湿性AMD的抗VEGF治疗从玻璃体腔注药时代跨越到“眼药水时代”指出了新思路,也为苦苦挣扎的湿性AMD患者提供了峰回路转的新希望。

5 展望

湿性AMD严重损伤着老年群体的视力,抗VEGF药物问世十多年来,改写着湿性AMD的治疗历史,然而抗VEGF治疗的探索任重道远,未来对湿性AMD的治疗,将力求通过新的抗新生血管靶点、多路径联合用药、新的给药方式来改良药效并减少风险。我们翘首以待更有效、更安全、更持久、更简化的药物或治疗方式早日步入临床,以最大程度地改善湿性AMD长期预后和生存质量。

参考文献

- 1 Jonas JB, Bourne RR, White RA, et al. Visual impairment and blindness due to macular diseases globally: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2014;158(4):808-815
- 2 Votruba M, Gregor Z. Neovascular age-related macular degeneration: Present and future treatment options. *Eye* 2001; 15(Pt 3):424-429
- 3 Ambati J, Fowler B. Mechanisms of age-related macular degeneration. *Ophthalmol Clin North Am* 2002; 15(1):87-91
- 4 Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N Eng J Med* 2008; 358(24):2606-2617
- 5 Gille H, Kowalski J, Li B, et al. Analysis of biological effects and signaling properties of Flt-1 (VEGFR-1) and KDR (VEGFR-2). A reassessment using novel receptor-specific vascular endothelial growth factor mutants. *J Biol Chem* 2001; 276(5):3222-3230
- 6 Gerber H, Mcmurtrey A, Kowalski J, et al. Vascular endothelial growth factor regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signal transduction pathway. Requirement for Flk-1/KDR activation. *J Biol Chem* 1998; 273(46):30336-30343
- 7 Weber M, Senlaub F, Souied E, et al. Review and expert opinion in age related macular degeneration. Focus on the pathophysiology, angiogenesis and pharmacological and clinical data. *J Fr Dophtalmol* 2014; 37(7):566-579
- 8 Bressler SB. Introduction: understanding the role of angiogenesis and antiangiogenic agents in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009; 116(10 Suppl):S1-S7
- 9 Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacological Reports Pr* 2006; 58(3):353-363
- 10 Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 2014;98:1144-1167
- 11 Gerding H. Long-term results of intravitreal anti-VEGF injections in wet AMD: A Meta-Analysis. *Klinische Monatsblätter Fur Augenheilkunde* 2016; 233(4):471-474

- 12 Ishikawa M, Jin D, Sawada Y, et al. Future therapies of wet age-related macular degeneration. *J Ophthalmol* 2015;2015:138070
- 13 Mabry R, Gilbertson DG, Frank A, et al. A dual-targeting PDGFRbeta/VEGF-A molecule assembled from stable antibody fragments demonstrates anti-angiogenic activity *in vitro* and *in vivo*. *Mabs* 2010; 2(1):20-34
- 14 Tolentino MJ, Denrick A, John E, et al. Drugs in Phase II clinical trials for the treatment of age-related macular degeneration. *Expert Opinion on Investig Drugs* 2015; 24(2):183-199
- 15 Yonekawa Y, Kim IK. Clinical characteristics and current treatment of age-related macular degeneration. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2014; 5(1):a017178
- 16 Hu-Lowe DD, Zou HY, Grazzini ML, et al. Nonclinical antiangiogenesis and antitumor activities of Axitinib (AG-013736), an oral, potent, and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases 1, 2, 3. *Clin Cancer Res* 2008; 14(22):7272-7283
- 17 Gunnarsson O, Pfanzelter NR, Cohen RB, et al. Evaluating the safety and efficacy of axitinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Cancer Manag Res* 2015;7:65-73
- 18 Lu L, Saha D, Martuza RL, et al. Single agent efficacy of the VEGFR kinase inhibitor axitinib in preclinical models of glioblastoma. *J Neurooncol* 2014;121(1):91-100
- 19 Tolentino MJ. Current molecular understanding and future treatment strategies for pathologic ocular neovascularization. *Curr Mol Med* 2009; 9(8):973-981
- 20 Giddabasappa A, Lalwani K, Norberg R, et al. Axitinib inhibits retinal and choroidal neovascularization in *in vitro* and *in vivo* models. *Exp Eye Res* 2016;145:373-379
- 21 Zhang K, Zhang L, Weinreb RN. Ophthalmic drug discovery: novel targets and mechanisms for retinal diseases and glaucoma. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11(7):541-559
- 22 Tzogani K, Skibel V, Westgaard I, et al. The European Medicines Agency Approval of Axitinib (Inlyta) for the treatment of advanced renal cell carcinoma after failure of prior treatment with sunitinib or a cytokine: summary of the scientific assessment of the committee for medicinal products for human use. *Oncologist* 2015; 20(2):196-201
- 23 Tietz J, Schmid G, Konrad J, et al. Affinity and potency of RTH258 (ESBA1008), a novel inhibitor of vascular endothelial growth factor for the treatment of retinal disorders. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(7):1501
- 24 Gaudreault J, Gunde T, Floyd HS, et al. Preclinical pharmacology and safety of ESBA1008, a single-chain antibody fragment, investigated as potential treatment for age related macular degeneration [abstract]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(4):3025
- 25 Holz FG, DugelPU, WeissgerberG, et al. Single-chain antibody fragment VEGF inhibitor RTH258 for neovascular age-related macular degeneration: a randomized controlled study. *Ophthalmology* 2016;123(5):1080-1089
- 26 Alcon Research. Safety and pharmacokinetics of RTH258 in subjects with age-related macular degeneration. *Gastroenterology* 2015; 148(4):S-865
- 27 Reports OTS. Anti-PDGF, anti-VEGF combination demonstrates superior efficacy for wet AMD. *Ophthalmology Times eReport* 2012
- 28 Akiyama H, Kachi S, E Silva RL, et al. Intraocular injection of an aptamer that binds PDGF-B: A potential treatment for proliferative retinopathies. *J Cell Physiol* 2006;207(2):407-442
- 29 Stewart MW. PDGF: Ophthalmology's next great target. *Exp Review*

- Ophthalmol* 2014; 8(6):527–537
- 30 Ratner M. Next-generation AMD drugs to wed blockbusters. *Nat Biotechnol* 2014; 32(8):701–702
- 31 Jaffe GJ, Elliott D, Wells JA, *et al.* A Phase I Study of Intravitreal E10030 in Combination with Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2015; 123(1):78–85
- 32 Boyer D. A Phase 2b Study of Fovista™, a Platelet Derived Growth Factor (PDGF) inhibitor in combination with a Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) inhibitor for Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD). *Arvo Meeting Abstracts* 2013; 54(6)
- 33 Otani A, Takagi H, Oh H, *et al.* Angiotensin II induces expression of the Tie2 receptor ligand, angiopoietin-2, in bovine retinal endothelial cells. *Diabetes* 2001; 50(4):867–875
- 34 Osumi H, Matsusaka S, Wakatsuki T, *et al.* Angiotensin II type-1 receptor blockers enhance the effects of bevacizumab-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. *Mol Clin Oncol* 2015; 3(6):1295–1300
- 35 Papadopoulos KP, Kelley RK, Tolcher AW, *et al.* A phase I first-in-human study of Nesvacumab (REGN910), a fully-human anti-Angiopoietin-2 (Ang2) monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2016; 22(6):1348–1355
- 36 Ratner M. Next-generation AMD drugs to wed blockbusters. *Nat Biotechnol* 2014; 32(8):701–702
- 37 Rennel ES, Regula JT, Harper SJ, *et al.* A human neutralizing antibody specific to Ang-2 inhibits ocular angiogenesis. *Microcirculation* 2011; 18(7):598–607
- 38 Nagai N, Oike Y, Izuminagai K, *et al.* Angiotensin II type I receptor-mediated inflammation is required for choroidal neovascularization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(10):2252–2259
- 39 Muller RH, Keck CM. Challenges and solutions for the delivery of biotech drugs – a review of drug nanocrystal technology and lipid nanoparticles. *J Biotechnol* 2004; 113(1):151–170
- 40 Zhang L, Huang J, Si T, *et al.* Coaxial electrospray of microparticles and nanoparticles for biomedical applications. *Expert Review Medical Devices* 2012; 9(6):595–612
- 41 Si T, Zhang L, Li G, *et al.* Experimental design and instability analysis of coaxial electrospray process for microencapsulation of drugs and imaging agents. *J Biomed Opt* 2013; 18(7):075003
- 42 O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, *et al.* Endostatin; An Endogenous Inhibitor of Angiogenesis and Tumor Growth. *Cell* 1997; 88(2):277–285
- 43 Sun XJ, Deng QH, Yu XM, *et al.* A phase II study of Endostatin in combination with paclitaxel, carboplatin, and radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2016; 16:266
- 44 Tatar O, Shinoda K, Adam A. Expression of endostatin in human choroidal neovascular membranes secondary to age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2006; 83(2):329–338
- 45 Bai Y, Zhao M, Zhang C, *et al.* Anti-angiogenic effects of a mutant endostatin; a new prospect for treating retinal and choroidal neovascularization. *PloS One* 2013; 9(11):e112448–e112448
- 46 Li Y, Li L, Li Z, *et al.* Tat PTD-Endostatin-RGD: a novel protein with anti-angiogenesis effect in retina via eye drops. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1860(10):2137–2147
- 47 Zhang X, Yan L, Cheng Y, *et al.* Tat PTD-endostatin; a novel anti-angiogenesis protein with ocular barrier permeability via eye-drops. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1850(6):1140–1149
- 48 Gump JM, Dowdy SF. TAT transduction: the molecular mechanism and therapeutic prospects. *Trends Mol Med* 2007; 13(10):443–448
- 49 Vivès E, Brodin P, Lebleu B. A truncated HIV-1 Tat protein basic domain rapidly translocates through the plasma membrane and accumulates in the cell nucleus. *J Biol Chem* 1997; 272(25):16010–16017
- 50 Yu YP, Wang Q, Liu YC, *et al.* Molecular basis for the targeted binding of RGD-containing peptide to integrin $\alpha_v\beta_3$. *Biomaterials* 2014; 35(5):1667–1675