

新生血管性年龄相关性黄斑变性治疗进展

王亚欣,柯晓云,陈艳霞,胡彬

引用:王亚欣,柯晓云,陈艳霞,等. 新生血管性年龄相关性黄斑变性治疗进展. 国际眼科杂志 2021;21(10):1732-1735

作者单位:(510280)中国广东省广州市,南方医科大学珠江医院眼科

作者简介:王亚欣,女,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:柯晓云,男,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼底病. keyan96612@163.com

收稿日期:2020-12-30 修回日期:2021-08-24

摘要

年龄相关性黄斑变性是西方国家65岁以上人群视力损害和视力丧失的重要原因,是目前我国第三大致盲性眼病,主要影响中心视力。血管内皮生长因子在新生血管性年龄相关性黄斑变性的发病机制中起着重要的作用,目前抗血管内皮生长因子治疗已成为临床一线治疗方法。但仍有一部分患者需反复注射或不应答,因此需探索新的治疗方式进一步完善当前治疗,为今后新生血管性年龄相关性黄斑变性的治疗提供新思路。

关键词:新生血管性年龄相关性黄斑变性;血管内皮生长因子;血小板衍生生长因子;治疗进展

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.10.14

Progress in the treatment of neovascular age-related macular degeneration

Ya - Xin Wang, Xiao - Yun Ke, Yan - Xia Chen, Bin Hu

Department of Ophthalmology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280, Guangdong Province, China

Correspondence to: Xiao - Yun Ke. Department of Ophthalmology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280, Guangdong Province, China. keyan96612@163.com

Received:2020-12-30 Accepted:2021-08-24

Abstract

• Age - related macular degeneration (ARMD) is an important cause of visual impairment in people over 65 years old in western countries. It is the third leading cause of blindness in China and mainly affects central visual acuity. Vascular endothelial growth factor (VEGF) plays an important role in the pathogenesis of ARMD. Currently, intravitreal injection of anti-VEGF agents has been considered as the first - line treatment for ARMD. However, some patients still need repeated injection, or response negatively to anti-VEGF agents. Therefore, it is necessary to explore novel therapy to improve clinical

outcomes and provide insights for neovascular ARMD treatment.

• **KEYWORDS:** neovascular age - related macular degeneration; vascular endothelial growth factor; platelet derived growth factor; therapeutic progress

Citation: Wang YX, Ke XY, Chen YX, et al. Progress in the treatment of neovascular age - related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2021;21(10):1732-1735

0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age - related macular degeneration, ARMD) 已经成为全球公共性的问题,据估计,2020年,全球 ARMD 患者的数量将达到 1.96 亿人,到 2040 年将达到 2.88 亿人^[1]。ARMD 分为新生血管性年龄相关性黄斑变性 (neovascular age - related macular degeneration, nARMD) 和非新生血管性 ARMD,临床上 nARMD 也被称为“渗出性”或“湿性”ARMD,非新生血管性 ARMD 也称为“非渗出性”或“干性”,nARMD 虽然在所有 ARMD 中占比少,但致盲率高,其重要的病理改变为脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 的形成^[2],进而引起渗出、出血、视网膜水肿等改变,影响中心视力。目前,nARMD 的治疗方法包括激光光凝治疗、光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT)、经瞳孔温热疗法 (transpupillary thermotherapy, TTT)、药物治疗、手术治疗等^[3-4]。抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 治疗已经成为 nARMD 一线治疗方案,但抗 VEGF 治疗价格昂贵,仍有一部分患者需反复多次玻璃体腔注射,无效及难治性病例也并不少见。因此,nARMD 的治疗仍面临着巨大挑战,有必要进一步探索新的治疗方式以获得更好的疗效。本文就新型抗 VEGF 药物及新的靶点作以下综述。

1 新型的抗 VEGF 药物

VEGF 在 CNV 形成中起着重要的作用,多种证据表明抗 VEGF 药物能够抑制新生血管的形成,改善 nARMD 患者的视力及黄斑水肿情况。尽管抗 VEGF 治疗已经在 nARMD、糖尿病性黄斑水肿等疾病中的有效性和安全性得到验证,但抗 VEGF 药物需要长期治疗,而且很大一部分患者反应迟钝,甚至无应答。因此,提高抗 VEGF 药物的作用时长及探索新的靶点日益重要。

1.1 Brolucizumab 是一种 26kDa 的以 VEGF-A 为靶点人源化单链抗体片段。它的分子量比雷珠单抗 (48kDa) 和阿柏西普 (115kDa) 都小,但是摩尔浓度是阿柏西普的 11~13 倍^[5]。因此,在相同的剂量下,brolucizumab 的分子数更多。Ⅲ期 HAWK 和 HARRIER 临床试验显示,brolucizumab 达到了与阿柏西普组相比的非劣效主要疗效终点,brolucizumab 组的中心视网膜厚度 (CRT) 降低更多,解剖结果显示更优,57% HAWK 患者和 52% HARRIER 患

者可以维持 12wk 给药间隔至 48wk。在完成 12wk 给药间隔的治疗患者中,82% HAWK 试验和 75% HARRIER 试验患者在第 2a 仍保持 12wk 给药间隔^[6]。表明它在视觉和解剖学改善上具有更长的持久性,有望减少患者的注射次数,减轻治疗负担。美国食品和药物管理局于 2019-10 批准 brotacizumab 用于 nARMD 的治疗。

1.2 Abicipar Pegol 是一种基于锚蛋白重复蛋白(DARPin)的抗 VEGF-A 药物,其分子量小,高亲和力,玻璃体腔内半衰期长。Ⅲ期临床研究 SEQUOIA 和 CEDAR 试验在既往未接受治疗的 nARMD 患者中开展,比较了 abicipar pegol 与雷珠单抗的疗效和安全性,研究显示在 52wk 时,2mg abicipar pegol 注射 6 次和 8 次的疗效与注射 13 次雷珠单抗的疗效相当^[7]。可见,abicipar pegol 作用时长较雷珠单抗更长,有望减少注射次数。Luu 等^[8]在动物模型上比较 8、12、16wk 给药间隔对 VEGF 抑制效果的影响,发现 16wk 的给药间隔能够维持显著的 VEGF 抑制。

1.3 OPT-302 是作用于 VEGF-C 和 VEGF-D 的融合蛋白。Opthea 公司公布 OPT-302 的 I 期/II a 期临床试验的结果表明,OPT-302 2mg 联合雷珠单抗 0.5mg 玻璃体腔内注射与雷珠单抗单一治疗相比,前者能够获得额外的视力和更薄的 CRT,表明 VEGF-C、VEGF-D 和 VEGF-A 联合疗法可能是治疗 nARMD 的新方法。II b 期临床试验将比较雷珠单抗单一治疗和 OPT-302 2mg、OPT-302 0.5mg 联合雷珠单抗 0.5mg 治疗初治患者的疗效^[9]。

2 新的治疗靶点

2.1 血小板衍生生长因子抑制剂 血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)介导了周细胞的招募、成熟和存活,周细胞和内皮细胞之间的相互作用使新生血管成熟。周细胞是间充质细胞,与内皮细胞共享基底膜,能够有效覆盖内皮细胞,还能通过旁分泌信号提供 VEGF-A 和其它生长因子^[10]。研究表明,抗 VEGF-A 治疗的局限性可能与周细胞有关^[11]。

2.1.1 Pegpleranib 是一种 DNA 适配体,能够与 PDGF-BB 同源二聚体和 PDGF-AB 异源二聚体特异性结合,阻止它们和周细胞表达的 PDGF 酪氨酸酶受体结合,进而抑制周细胞。II b 期临床试验纳入 449 例 nARMD 患者,结果显示 pegpleranib 联合雷珠单抗治疗比雷珠单抗单独治疗更能显著改善视力,并且疗效呈剂量依赖关系。24wk 的随访发现,1.5mg pegpleranib 联合 0.5mg 雷珠单抗治疗组的视力提高了 10.6 个字母,而雷珠单抗单一治疗视力提高了 6.5 个字母^[12]。然而 III 期的试验并没能复制 II 期试验的成功。对 pegpleranib 的进一步研究也终止了。

2.1.2 Rinucumab 是一种针对血小板衍生生长因子受体 β (PDGF- β)的抗体。在 II 期的临床研究 CAPELLA 试验中 rinucumab 联合阿柏西普玻璃体腔内注射并没能达到预期的主要终点,结果显示,在 12wk 时,每月联合治疗与单一阿柏西普治疗相比,最佳矫正视力(BCVA)的提高没有显著差异^[13]。

2.1.3 X-82 是一种口服的抗 PDGF 和抗 VEGF 的抑制剂。在 I 期临床试验中,完成 24wk 治疗的 25 例患者视力平均提高了 3.8 个字母,中心视网膜厚度平均下降 50 μ m^[14]。II 期的临床试验 APEX 研究评价了 X-82 分别在 50、100、200mg 剂量时与抗 VEGF 药物联合使用的疗效,结果显示与安慰剂联合抗 VEGF 治疗相比,X-82 口服联合抗 VEGF 治疗在视力上显示出非劣效性,同时发现抗

VEGF 注射次数随着 X-82 口服剂量的增加而减少。但 X-82 存在肝毒性等安全性问题^[15]。

2.2 血管生成素 2/Tie-2 通路 血管生成素(angiotensin, Ang)是能够与内皮细胞酪氨酸激酶受体(Tie 受体)结合的生长因子,Tie 受体由血管内皮细胞表达,活化后对增强连接蛋白、血管系统的稳定性有重要作用,能够限制血管的通透性。Ang-1 与 Tie-2 受体结合后,Tie-2 受体活化或磷酸化后,以改善血管的稳定性,限制血管渗漏^[16]。Ang-2 是 Ang-1 的竞争性拮抗剂,Ang-2 表达增加时,血管的渗漏增加。在缺氧、高血糖和氧化应激等情况下,Ang2 表达上调。血管内皮蛋白酪氨酸磷酸酶(vascular endothelial protein tyrosine phosphatase, VE-PTP)可使 Tie-2 受体失活而使血管渗漏增加,VEGF 的应答增加,促进新生血管形成。

2.2.1 Nesvacumab 是一种 Ang-2 的抑制剂,可高亲和力特异性结合并灭活 Ang-2,与阿柏西普联合用药。I 期的临床试验 nesvacumab 联合阿柏西普在视力和解剖结构上呈现出积极的结果^[17]。Regeneron 公司宣布在 II 期临床试验 ONYX 研究比较了 nesvacumab 联合阿柏西普和阿柏西普单一治疗的疗效,结果未能提示存在显著的差异,其表示 III 期临床试验将不会开展。

2.2.2 Faricimab 是一种靶向 VEGF-A 和 Ang-2 的双特异性抗体。在 II 期临床试验 STAIRWAY 研究中,评估了 76 例 nARMD 患者使用 faricimab 的两种延长剂量方案。在初始剂量 4wk 后,分别进行 q16w 和 q12w 两种不同 faricimab 的治疗计划,其他患者则是每 4wk 给予 0.5mg 的雷珠单抗。结果显示,延长给药的 faricimab 视觉改善效果与每月使用雷珠单抗的效果相当,这显示出 faricimab 能够延长注射时间的潜力^[18]。III 期的临床试验 LUCERNE 研究正在进行中。

2.3 抗 VEGF 受体拮抗剂 在眼内,VEGF 和 PDGF 与酪氨酸激酶受体结合,将信号传递到细胞内。pazopanib 为一种酪氨酸激酶受体抑制剂(TKI),能够抑制 VEGF-A 和 PDGF。然而 II b 期临床试验结果显示 pazopanib 联合雷珠单抗治疗并不优于按需或每月雷珠单抗给药,两组在 CRT 及病灶大小上无显著差异^[19]。

2.4 组织因子抑制剂 组织因子(TF)是血浆凝血因子 VII 的跨膜受体。在炎症时,血管内皮细胞、单核细胞和巨噬细胞表达 TF^[20]。有报道,TF 是病理性新生血管形成关键因子之一^[21]。研究发现,nARMD 患者的视网膜色素上皮中 TF 表达增加^[22]。Wang 等^[23]发现在小鼠模型中,抗 TF 单克隆抗体可显著降低 TF、VEGF 的表达,减少 CNV 面积同时也降低 CNV 的发生率和渗漏面积。ICON-1 是一种重组蛋白,与人类免疫球蛋白 G1 的 Fc 部分连接。它能够与 TF 结合,以减少 CNV。ICON-1 治疗 nARMD 时与现有的抗 VEGF 药物联合使用。II 期临床 EMERGE 试验对 88 例 nARMD 患者进行了研究,结果显示联合治疗组与雷珠单抗治疗组疗效相当^[24]。一种新的抗 TF 单克隆抗体 ICON-4,将从 2020 年开始进行临床试验,评估其是否作为一种潜在的治疗 ARMD 的药物^[25]。

2.5 整合蛋白抑制剂 整合蛋白为细胞表面的跨膜受体,能够调节细胞的黏附、迁移、增殖、凋亡等。视网膜新生血管形成主要依赖特定的整合蛋白,例如 $\alpha 5\beta 1$ 、 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 5$ 等,它们的拮抗剂可能对 ARMD 患者的 CNV 有治疗作用^[26]。THR-687 是一种新型的泛整合素受体拮抗剂,能

够结合整合素 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 5$ 、 $\alpha 5\beta 1$ 。在动物研究中发现,THR-687降低了视网膜血管渗透性和脉络膜新生血管渗漏^[27]。

2.6 CCR3 抑制剂 CCR3也称为CD193,是一种细胞表面趋化因子受体,由嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和肥大细胞表达。Takeda等^[28]研究发现玻璃体内注射抗CCR3抗体或敲除小鼠CCR3基因来抑制CCR3,可显著降低小鼠CNV的形成。AKST4290是一种口服的靶向eotaxin-CCR3(eotaxin为CCR3的配体)的抑制剂,研究发现AKST4290是安全且耐受性良好的。对AKST4290-202进行了IIa期的研究,纳入26例抗VEGF治疗不再有反应的患者,72%患者能够稳定或改善BCVA,视力平均提高了2个字母,8%患者提高了10个字母^[29]。

2.7 干扰素- β 治疗 免疫细胞如小胶质细胞和单核巨噬细胞在血管生成中发挥重要作用,小胶质细胞和单核细胞来源的巨噬细胞可能促进血管形成^[30]。Luckoff等^[31]在激光诱导的CNV小鼠模型中研究了干扰素- β (IFN- β)和其受体IFNAR的作用。IFNAR敲除小鼠表现为小胶质细胞、巨噬细胞活化和CNV增加。向野生型小鼠腹腔注射重组人IFN- β 1a,可显著降低CNV的形成、血管渗漏和小胶质细胞、巨噬细胞浸润,提示IFN- β 治疗可能是一种有前景的治疗nARMD患者的选择。

2.8 Sema3F 信号素(semaphorin)在1993年首次被描述为中枢神经系统轴突引导的负介质信号,Sema3F是第3类信号素蛋白中的一种^[32]。在正常情况下Sema3F表达于外层视网膜,在缺氧时表达于内层视网膜^[33]。Sema3F可能是治疗nARMD的一个潜在靶点。Sun等^[34]在两种不同的小鼠模型中研究了Sema3F对血管生成的作用,通过玻璃体腔内注射AAV2诱导的Sema3F,使其过表达,发现Sema3F能够有效地抑制视网膜下新生血管和CNV。

2.9 其他 (1) 静脉注射免疫球蛋白。Yasuma等^[35]在5种不同的小鼠血管生成模型中测试了含有约60% IgG1的免疫球蛋白的抗血管生成特性,结果表明nARMD模型小鼠静脉和玻璃体腔内注射免疫球蛋白可有效抑制血管生成,并减少巨噬细胞浸润。(2) 环氧合酶-2抑制剂。Zhang等^[36]报道,环氧合酶-2(COX-2)在CNV中表达,COX-2选择性拮抗剂NS-398,通过抑制视网膜色素上皮-脉络膜血管复合体中巨噬细胞的浸润和下调VEGF来抑制COX-2,能够显著降低CNV和视网膜下纤维化的发生。

3 基因治疗

基因治疗是将遗传物质传递到宿主细胞,以纠正功能失调的基因或编码成治疗所需的蛋白。是近年来的热点之一,基因治疗可能是未来的方向,频繁的玻璃体腔内注射,使得患者的经济以及心理造成负担,基因治疗可以提供长效稳定的抗VEGF活性^[37]。目前基因治疗研究表明视网膜下或玻璃体腔内传递的基因治疗是安全的,但是需要更多的试验验证,以确定这种方法的有效性,并且经久耐用。

4 总结和展望

随着nARMD患者的日益增加及该病对视力的严重损害,进一步完善nARMD的治疗方案、提高治疗效果显得尤为重要。目前虽然仍然以抗VEGF治疗为nARMD治疗的主流,但也出现了令人期待的治疗nARMD的新疗法。与目前的抗VEGF药物相比,brolucizumab和abicipar

pegol具有更小的分子量,可能更长的作用时间。在临床上应用,有望减少注射次数,减轻患者的经济及心理负担。另外,靶向VEGF-A和Ang-2的双特异性抗体faricimab也已经处于3期研究阶段。目前也出现了一些替代玻璃体内注射的药物,例如口服AKST4290,它能够玻璃体内注射依从性差的患者提供替代方案。然而,与抗VEGF药物联合使用的药物pegpleranib, rinucumab和X-82,联合治疗均未能显示出视力效果优于单药治疗。许多新的靶点,例如整合蛋白抑制剂、CCR3抑制剂、信号素3F等,仍在动物研究阶段,还需要更进一步的研究以证明临床上的有效性。基因治疗是近年来的热点,nARMD的基因治疗在动物模型上已取得较大的进展,有的已进入临床试验阶段,但是否能够持续性作用还有待进一步研究。随着nARMD治疗方式的发展,希望在将来能够为nARMD的治疗提供新方法,来改善nARMD的治疗。

参考文献

- 1 Klein R, Peto T, Bird A, et al. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004;137(3):486-495
- 2 Mitchell P, Liew G, Gopinath B, et al. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2018;392(10153):1147-1159
- 3 Al-Zamil WM, Yassin SA. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clin Interv Aging* 2017;12:1313-1330
- 4 Su Y, Wu J, Gu Y. Photodynamic therapy in combination with ranibizumab versus ranibizumab monotherapy for wet age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2018;22:263-273
- 5 Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, et al. Brolucizumab versus aflibercept in participants with neovascular age-related macular degeneration: a randomized trial. *Ophthalmology* 2017;124(9):1296-1304
- 6 Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et al. HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2020;127(1):72-84
- 7 Sharma A, Kumar N, Kuppermann BD, et al. Abicipar pegol: the non-mono-clonal antibody anti-VEGF. *Eye (Lond)* 2020;34(5):797-801
- 8 Luu KT, Seal JR, Attar M. A mechanistic and translational pharmacokinetic-pharmacodynamic model of abicipar pegol and vascular endothelial growth factor inhibition. *J Pharmacol Exp Ther* 2020;373(2):184-192
- 9 Al-Kharsan H, Hussain RM, Ciulla TA, et al. Innovative therapies for neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Pharmacother* 2019;20(15):1879-1891
- 10 Caporarello N, D'Angeli F, Cambria MT, et al. Pericytes in Microvessels: From "Mural" Function to Brain and Retina Regeneration. *Int J Mol Sci* 2019;20(24):6351
- 11 Jo N, Mailhos C, Ju M, et al. Inhibition of platelet-derived growth factor B signaling enhances the efficacy of anti-vascular endothelial growth factor therapy in multiple models of ocular neovascularization. *Am J Pathol* 2006;168(6):2036-2053
- 12 Jaffe GJ, Ciulla TA, Ciardella AP, et al. Dual antagonism of PDGF and VEGF in neovascular age-related macular degeneration: a phase IIb, multicenter, randomized controlled trial. *Ophthalmology* 2017;124(2):224-234
- 13 Dunn EN, Hariprasad SM, Sheth VS. An overview of the fovea and rinucumab trials and the fate of anti-PDGF medications. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2017;48(2):100-104
- 14 Jackson TL, Boyer D, Brown DM, et al. Oral tyrosine kinase inhibitor for neovascular age-related macular degeneration: a phase 1 dose-escalation study. *JAMA Ophthalmol* 2017;135(7):761-767

- 15 Cohen MN, O'Shaughnessy D, Fisher K, *et al.* APEX: a phase II randomised clinical trial evaluating the safety and preliminary efficacy of oral X-82 to treat exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2021;105(5):716-722
- 16 Bhattacharya D, Chaudhuri S, Singh MK, *et al.* T11TS inhibits Angiopoietin-1/Tie-2 signaling, EGFR activation and Raf/MEK/ERK pathway in brain endothelial cells restraining angiogenesis in glioma model. *Exp Mol Pathol* 2015;98(3):455-466
- 17 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
- 18 de la Huerta I, Kim SJ, Sternberg P. Faricimab combination therapy for sustained efficacy in neovascular age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol* 2020;138(9):972-973
- 19 Csaky KG, Dugel PU, Pierce AJ, *et al.* Clinical evaluation of pazopanib eye drops versus ranibizumab intravitreal injections in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2015;122(3):579-588
- 20 Grover SP, Mackman N. Tissue factor: an essential mediator of hemostasis and trigger of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38(4):709-725
- 21 Hu Z, Cheng J, Xu J, *et al.* Tissue factor is an angiogenic-specific receptor for factor VII-targeted immunotherapy and photodynamic therapy. *Angiogenesis* 2017;20(1):85-96
- 22 Grossniklaus HE, Ling JX, Wallace TM, *et al.* Macrophage and retinal pigment epithelium expression of angiogenic cytokines in choroidal neovascularization. *Mol Vis* 2002;8:119-126
- 23 Wang L, Yang ZK, Yu Y, *et al.* Blockage of tissue factor ameliorates the lesion of laser-induced choroidal neovascularization in mice. *Exp Eye Res* 2014;127:117-123
- 24 Samanta A, Aziz AA, Jhingan M, *et al.* Emerging therapies in neovascular age-related macular degeneration in 2020. *Asia Pac J Ophthalmol* 2020;9(3):250-259
- 25 Annes S. Iconic therapeutics signs ophthalmology option agreement. 2020 <http://iconictherapeutics.com/wp-content/uploads/2019/08/press-release-novartis-ophthalmology-option-agreement-08222019>
- 26 Bhatwadekar AD, Kansara V, Luo QY, *et al.* Anti-integrin therapy for retinovascular diseases. *Expert Opin Investig Drugs* 2020;29(9):935-945
- 27 Hu TT, Vanhove M, Porcu M, *et al.* The potent small molecule integrin antagonist THR-687 is a promising next-generation therapy for retinal vascular disorders. *Exp Eye Res* 2019;180:43-52
- 28 Takeda A, Baffi JZ, Kleinman ME, *et al.* CCR3 is a target for age-related macular degeneration diagnosis and therapy. *Nature* 2009;460(7252):225-230
- 29 Abbey AM. Downside of finger flicks, upside of abicipar changes. *RetinSpec* 2019;5(5):38
- 30 Knickelbein JE, Chan C, Sen HN, *et al.* Inflammatory Mechanisms of Age-related Macular Degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 2015;55(3):63-78
- 31 Lückhoff A, Caramoy A, Scholz R, *et al.* Interferon-beta signaling in retinal mononuclear phagocytes attenuates pathological neovascularization. *EMBO Mol Med* 2016;8(6):670-678
- 32 Gaur P, Bielenberg DR, Samuel S, *et al.* Role of class 3 semaphorins and their receptors in tumor growth and angiogenesis. *Clin Cancer Res* 2009;15(22):6763-6770
- 33 Buehler A, Sitaras N, Favret S, *et al.* Semaphorin 3F forms an anti-angiogenic barrier in outer retina. *FEBS Lett* 2013;587(11):1650-1655
- 34 Sun Y, Liegl R, Gong Y, *et al.* Sema3f protects against subretinal neovascularization *in vivo*. *EBioMedicine* 2017;18:281-287
- 35 Yasuma R, Cicatiello V, Mizutani T, *et al.* Intravenous immune globulin suppresses angiogenesis in mice and humans. *Signal Transduct Target Ther* 2016;1:15002
- 36 Zhang R, Liu Z, Zhang H, *et al.* The COX-2-selective antagonist (NS-398) inhibits choroidal neovascularization and subretinal fibrosis. *PLoS One* 2016;11(1):e0146808
- 37 Moore NA, Bracha P, Hussain RM, *et al.* Gene therapy for age-related macular degeneration. *Expert Opin Biol Ther* 2017;17(10):1235-1244