

# Persönliche PDF-Datei für A. J. Augustin

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

[www.thieme.de](http://www.thieme.de)

## Plazenta-Wachstumsfaktor (PIGF) und retinale Gefäßerkrankungen – experimentelle und klinische Datenlage

**DOI** 10.1055/s-0041-108679

Klin Monatsbl Augenheilkd 2016; 233: 57–65

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

**Verlag und Copyright:**

© 2016 by  
Georg Thieme Verlag KG  
Rüdigerstraße 14  
70469 Stuttgart  
ISSN 0023-2165

Nachdruck nur  
mit Genehmigung  
des Verlags

 **Thieme**

# Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF) und retinale Gefäßerkrankungen – experimentelle und klinische Datenlage

## Placenta Growth Factor (PlGF) and Retinal Vascular Diseases – Current Knowledge from Experimental and Clinical Studies

### Autor

A. J. Augustin

### Institut

Augenklinik, Klinikum Karlsruhe

### Schlüsselwörter

- Angiogenese
- antiangiogene Therapie
- diabetische Retinopathie
- Makuladegeneration
- Neovaskularisation
- VEGF

### Key words

- angiogenesis
- anti-angiogenic therapy
- diabetic retinopathy
- macula degeneration
- neovascularization
- vascular growth factor

**eingereicht** 20. 7. 2015  
**akzeptiert** 27. 10. 2015

### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-108679>  
Klin Monatsbl Augenheilkd 2016; 233: 57–65 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0023-2165

### Korrespondenzadresse Prof. Albert J. Augustin

Augenklinik  
Klinikum Karlsruhe  
Moltkestraße 90  
76133 Karlsruhe  
Tel.: + 49/(0)7 21/9 74 20 01  
Fax: + 49/(0)7 21/9 74 20 09  
albertjaugustin@  
googlemail.com

### Zusammenfassung

Die pathologische Angiogenese ist ein wesentliches Kennzeichen von Erkrankungen wie Krebs und retinalen Gefäßerkrankungen. Gefäßerkrankungen im Auge, wie diabetische Retinopathie (DR) und neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration (nAMD), sind die Hauptursachen von schwerwiegenden, häufig irreversiblen Sehverschlechterungen. Die besondere Rolle des Wachstumsfaktors VEGF-A bei diesen Erkrankungen gilt als belegt. Daher ist dieser Hauptziel antiangiogener Therapien. Ein weiterer angiogener Faktor, der Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF), rückt erst in letzter Zeit zunehmend in den Fokus klinischer Forschung. Grund dafür ist, dass die Expression von PlGF fast ausschließlich während der embryonalen Entwicklung stattfindet und entsprechend im gesunden Gewebe kaum oder gar nicht vorzufinden ist. Bei pathologischen angiogenen Prozessen jedoch, wie bei retinalen Gefäßerkrankungen, wird PlGF verstärkt exprimiert. Substanzen, welche die Wirkung von PlGF und damit die pathologische Angiogenese inhibieren, ohne gleichzeitig gesundes Gewebe zu beeinflussen, könnten die Therapieoptionen zur Behandlung retinaler Gefäßerkrankungen entscheidend erweitern. Erste klinische Studien aus der Onkologie und präklinische Untersuchungen an Tiermodellen retinaler Gefäßerkrankungen sind bereits publiziert. Ziel dieses Beitrags ist es, eine Übersicht über die Rolle von PlGF bei retinalen Gefäßerkrankungen und die experimentelle Datenlage zusammenzufassen und das mögliche therapeutische Potenzial PlGF-inhibierender Substanzen zu beleuchten.

### Einleitung

Intraokular neovaskuläre oder ödematöse Erkrankungen, wie die diabetische Retinopathie (DR)

### Abstract

Pathological angiogenesis is a major characteristic of many diseases, such as cancer and retinal vascular disorders. Vascular diseases of the eye, such as diabetic retinopathy (DR) and neo-vascular age-related macular degeneration (nAMD), are the main cause of severe vision loss. The specific role of the cytokine VEGF-A in these pathologies has been proven in many ways. Thus, VEGF-A is still the major target for antiangiogenic therapy. Recently, another angiogenic factor, the placental growth factor (PlGF), has become a focal point for clinical research. This interest is based on the fact that the expression of PlGF is limited to embryonic development and PlGF can hardly be found in healthy tissues. During pathological angiogenic processes, such as retinal vascular diseases, however, PlGF is increasingly expressed. Substances which inhibit the effect of PlGF and thus pathological angiogenesis, without simultaneously affecting healthy tissues, could significantly extend the therapeutic options for the treatment of retinal vascular diseases. Convincing results have recently been published from clinical trials in oncology, as well as preclinical investigations in animal models of retinal vascular diseases. The aim of this review is to summarise the role of PlGF in retinal vascular diseases and the available experimental data on the therapeutic potential of PlGF inhibitors.

und die neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration (nAMD), sind die Hauptursachen von schwerwiegenden, häufig irreversiblen Sehverschlechterungen. Bereits Ende der 80er-Jahre

wurde der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) als bedeutender Vermittler zwischen den retinalen ischämischen Erkrankungen und der pathologischen Angiogenese im Auge, die zu den Sehverschlechterungen führt, identifiziert. VEGF spielt aber auch in der Ausbildung von Gefäßen bei der Tumorentwicklung bei Krebserkrankungen eine entscheidende Rolle. Konsequenterweise wurden in den Folgejahren entsprechende Anti-VEGF-Präparate entwickelt, die zur Therapie onkologischer Erkrankungen (z. B. Bevacizumab), aber auch retinaler Gefäßerkrankungen (z. B. Aflibercept, Ranibizumab) zugelassen wurden. In der Zwischenzeit konnten zahlreiche Studien belegen, dass neben VEGF auch andere Zytokine in erhöhten Konzentrationen im Kammerwasser, im Glaskörper und der Retina von Augen mit Neovaskularisationen vorliegen. Die Liste der inflammatorischen Zytokine ist lang und umfasst u. a. Erythropoietin (EPO), Fibroblasten-Wachstumsfaktor (Fibroblast Growth Factor, FGF), Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1), Interzelluläres Adhäsions-Molekül 1 (ICAM-1), Blutplättchen-Wachstumsfaktor (Platelet-derived Growth Factor) und andere [1]. EPO z. B. schützt vermutlich retinale Ganglienzellen vor ischämischen Prozessen und Reperfusionsschäden durch einen antiapoptischen Mechanismus und ist bei Patienten mit diabetischer Retinopathie vermutlich als Schutzreaktion des Körpers entsprechend erhöht [2]. MCP-1 spielt eine Rolle bei der Rekrutierung von Leukozyten an den Ort der Verletzung bei angiogenen Prozessen. ICAM-1 hingegen ist bei der Interaktion zwischen Leukozyten und Endothelzellen und Zellmigration beteiligt [3].

Ein weiterer Wachstumsfaktor, der Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF) rückt mittlerweile verstärkt in den Fokus der aktuellen Forschung. Dieser Faktor blieb lange Zeit unbeachtet, obwohl er bereits 2 Jahre nach Klonierung des VEGF [4] im Jahr 1991 durch Maria Grazielle Persico in Kooperation mit Dr. Peter Carmeliet (Leuven) [5] identifiziert werden konnte. Grund hierfür ist, dass die Expression von PlGF fast ausschließlich während der embryonalen Entwicklung stattfindet und entsprechend im gesunden Gewebe kaum oder gar nicht vorzufinden ist. Bei pathologischen angiogenen Prozessen jedoch, wie bei retinalen Gefäßerkrankungen oder bei der Tumorentwicklung [6], aber auch bei der Wundheilung durch Arteriogenese [7], wird PlGF verstärkt hochreguliert. Diese Eigenschaft macht PlGF zu einem attraktiven Ziel: eine PlGF-blockierende Substanz, welche die pathologische Angiogenese inhibiert, ohne gleichzeitig gesundes Gewebe zu beeinflussen, könnte in Monotherapie oder in Kombination mit anderen bestehenden Therapien die Therapieoptionen zur Behandlung retinaler Gefäßerkrankungen entscheidend erweitern. Erste klinische Studien aus der Onkologie und präklinische Untersuchungen an Tiermodellen retinaler Gefäßerkrankungen weisen darauf hin, dass Anti-PlGF dieses Potenzial besitzt. Ziel dieses Beitrags ist es, einen Einblick in die Rolle von PlGF bei retinalen Gefäßerkrankungen und das daraus resultierende mögliche therapeutische Potenzial näher zu beleuchten.

### Pathogenese neovaskulärer Netzhauterkrankungen

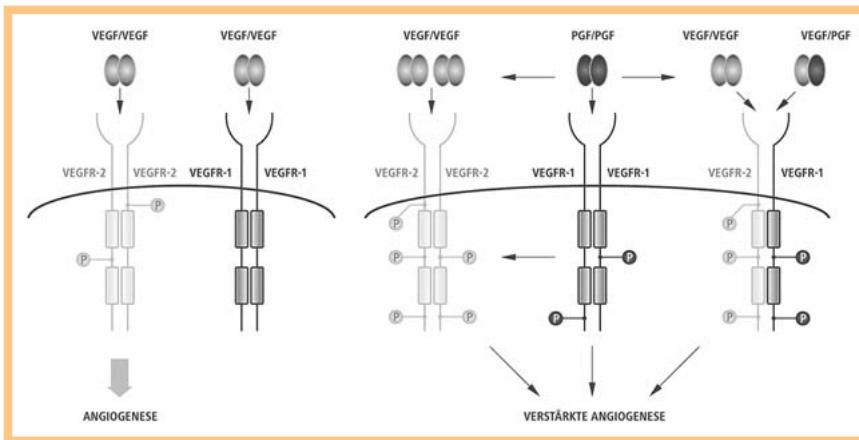
Die Angiogenese, d. h. die Neubildung von Blutgefäßen aus bestehenden Endothelzellen, ist ein komplexer Prozess. Neue Kapillaren entstehen zunächst durch Lyse von umgebendem Bindegewebe mit anschließender Migration von Zellausläufern ins Gewebe. Die anschließende Proliferation und Migration von vorbestehenden Endothelzellen und die abschließende Transformation in

Gefäße beendet diesen hochkomplexen Vorgang. Ausgelöst wird die Angiogenese durch eine Vielzahl von angiogenen Wachstumsfaktoren, welche die zur Bildung der Gefäßwände notwendigen Endothelzellen, Perizyten und glatten Muskelzellen aktivieren. Eine wichtige Rolle spielen dabei Fibroblasten-Wachstumsfaktoren (FGF-1 und -2) und die Familie der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF), zu der im weiteren Sinne auch PlGF gehört.

Unter pathologischen Bedingungen, vor allem bei Hypoxie (z. B. durch Ischämie nach retinalem Venenverschluss), wird die Expression von VEGF-A und PlGF in den betroffenen Geweben gesteigert. So soll die Blutversorgung des Areal rund um die betroffenen Gewebe aufrechterhalten werden. Eine pathologisch erhöhte Expression von VEGF-A wird jedoch auch bei vielen malignen Tumoren (z. B. Darm-, Lungen-, Brust-, Pankreas-, Nieren- und Prostatakrebs) gefunden, weswegen VEGF-inhibierende Substanzen in der Onkologie mittlerweile eine große Rolle spielen.

Die pathologische Neovaskularisation durch vermehrte Expression angiogener Wachstumsfaktoren kann aber auch bei einer Reihe von Augenerkrankungen auftreten. Diese werden unterschieden in retinale vaskuläre Erkrankungen, bei denen eine Leckage und/oder Neovaskularisationen von retinalen Gefäßen auftreten, und subretinale Neovaskularisationen, bei denen neugebildete Gefäße in avaskuläre Bereiche der äußeren Retina und den subretinalen Raum hineinwachsen. Der 1. Kategorie gehören z. B. die diabetische Retinopathie oder das Makulaödem bzw. Neovaskularisationen nach retinalem Venenverschluss an. Zur 2. Kategorie gehören u. a. die neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration (AMD) und die choroidale Neovaskularisation (CNV) bei pathologischer Myopie [8]. Trotz unterschiedlicher Pathogenese enden Augenerkrankungen der 1. Kategorie meist in der Ausbildung eines Makulaödems, das ein unspezifisches Zeichen einer gestörten Blut-Retina-Schranke ist und letztendlich zu der chronischen Verschlechterung der Sehfähigkeit führt [9]. Bei CNV hingegen kommt es zur Proliferation von Kapillaren der Aderhaut durch die Bruch-Membran in den subretinalen Raum unter das retinale Pigmentepithel (RPE) sowie zwischen RPE und Photorezeptoren. Daraus ergeben sich vielfältige Symptome, wie z. B. Makulaödem und Blutungen und als Endstadium eine disziforme Narbe [10].

Eine Schlüsselrolle bei retinalen Neovaskularisationen spielt die retinale Hypoxie, die zur verstärkten Expression von angiogenen Faktoren (VEGF-A und PlGF) führt [11]. Die subretinalen (choroidalen) Neovaskularisationen (CNVs) stehen mit oxidativem Stress, aber auch Verletzungen und/oder Ablagerungen in der Bruch-Membran oder einer abnormen epithelialen Pigmentierung in Verbindung [8]. Auch wenn die Pathogenese bei retinalen und subretinalen NVs unterschiedlich ist, steht in beiden Fällen eine pathologisch erhöhte Expression von VEGF-A im Vordergrund, die sich durch die Inhibierung von VEGF behandeln lässt. Bislang haben sich die Forschungsbemühungen vorwiegend auf VEGF-A bzw. dessen Inhibierung konzentriert, was zur Entwicklung einer Reihe von Therapeutika geführt hat: z. B. Ranibizumab zur Behandlung der nAMD, der myopen CNV, von Makulaödem nach retinalen Venenverschlüssen und des diabetischen Makulaödems (DMÖ), Pegaptanib zur Behandlung der nAMD, Aflibercept (VEGF Trap-Eye) zur Behandlung der neovaskulären AMD, von Makulaödem nach retinalen Venenverschlüssen (RVV) und des diabetischen Makulaödems (DMÖ), oder Bevacizumab, das zur Behandlung von 5 fortgeschrittenen Krebserkrankungen



**Abb. 1** Mögliche Mechanismen, über die PIGF die angiogene Wirkung von VEGF-A potenziert.

kungen zugelassen ist, aber in der Augenheilkunde im Off-Label-Use angewandt wird.

## Molekulare Mechanismen von PIGF



### Angiogenese

VEGF bezeichnet eine Proteinfamilie, die aus 6 VEGF-Isoformen (VEGF-A bis -F) und dem PIGF besteht [12]. Alle Mitglieder dieser VEGF-Familie binden an Tyrosinkinase (VEGF-Rezeptoren). Diese leiten (nach Dimerisierung des Rezeptors und Phosphorylierung) das extrazelluläre Signal ins Zellinnere weiter und stimulieren die Expression einer Reihe von Zielgenen [13]. Bislang sind 3 VEGF-Rezeptoren (VEGFR) bekannt, die mit unterschiedlichen Mitgliedern der VEGF-Familie interagieren [12]. Dementsprechend werden diese auch nach ihren Rezeptorbindungseigenschaften unterteilt [14]: Die Typ-I-Liganden, PIGF und VEGF-B, binden ausschließlich an VEGFR-1 (auch fms-like-Tyrosinkinase [FLT1] genannt). Von allen VEGF-Mitgliedern ist ihre physiologische Funktion bislang am wenigsten erforscht. Der klassische Typ-II-Ligand ist das am besten charakterisierte VEGF-A – der Prototyp der VEGF-Familie. VEGF-A bindet sowohl an VEGFR-1 als auch an VEGFR-2. Zu den Typ-III-Liganden gehören VEGF-C und VEGF-D, die beide an VEGFR-2 und VEGFR-3 binden und angiogene und lymphangiogene Wirkung besitzen.

Eine weitere funktionale Diversität kann zudem durch die Ausbildung von Dimeren zwischen verschiedenen VEGF-Mitgliedern entstehen. So kann z.B. VEGF-A Heterodimere mit PIGF oder VEGF-B bilden [14]. Berücksichtigt man zudem die Varianten durch alternatives Splicing, könnten sich rein rechnerisch aus 6 VEGF-A zusammen mit 4 PIGF-Isoformen 24 unterschiedliche Heterodimere ausbilden (oder 12 Kombinationen mit den 2 VEGF-B-Varianten), was die Komplexität angiogener Prozesse erahnen lässt.

Interessanterweise kann VEGFR-1 sowohl als Transmembranprotein (sFLT2) in voller Länge, aber auch als kürzeres lösliches Rezeptorprotein (d.h. ohne Transmembranbereich und intrazelluläre Domänen als FLT1) ausgebildet werden [15, 16]. Unter physiologischen Bedingungen (d.h. wenn PIGF nicht exprimiert wird) ist VEGF-A überwiegend an diese lösliche Form von VEGFR-1 (aber auch an den vollständigen Rezeptor) gebunden. Dieser zeigt nur geringe angiogene Aktivität und scheint überwiegend als Reservoir für VEGF-A zu dienen. Die Bindung von VEGF-A an den VEGFR-2 (Flk1) hingegen bewirkt ein stärkeres angiogenes Signal. Überraschenderweise findet sich der VEGFR-

2-Rezeptor überwiegend in nicht vaskulären Zelltypen, wie Gangli- und neuronalen Photorezeptorzellen der Netzhaut, und weniger in endothelialen Zellen der retinalen Gefäßwände [17]. Der VEGFR-1-Rezeptor (wie auch PIGF) hingegen findet sich in endothelialen und nicht endothelialen Zelltypen, einschließlich Knochenmarkvorläuferzellen, Monozyten, Makrophagen, vaskulären Zellen der glatten Muskulatur und verschiedenen Tumorzellen.

Der genaue molekulare Mechanismus und damit die Rolle von PIGF in der pathologischen Angiogenese sind immer noch nicht vollständig aufgeklärt. Es werden mehrere Wege postuliert, über die PIGF unter pathologische Bedingungen seine angiogene Wirkung entfaltet (► **Abb. 1**, nach Autiero et al. 2003 [13] und ► **Abb. 2**, nach Kim et al. 2012 [35]):

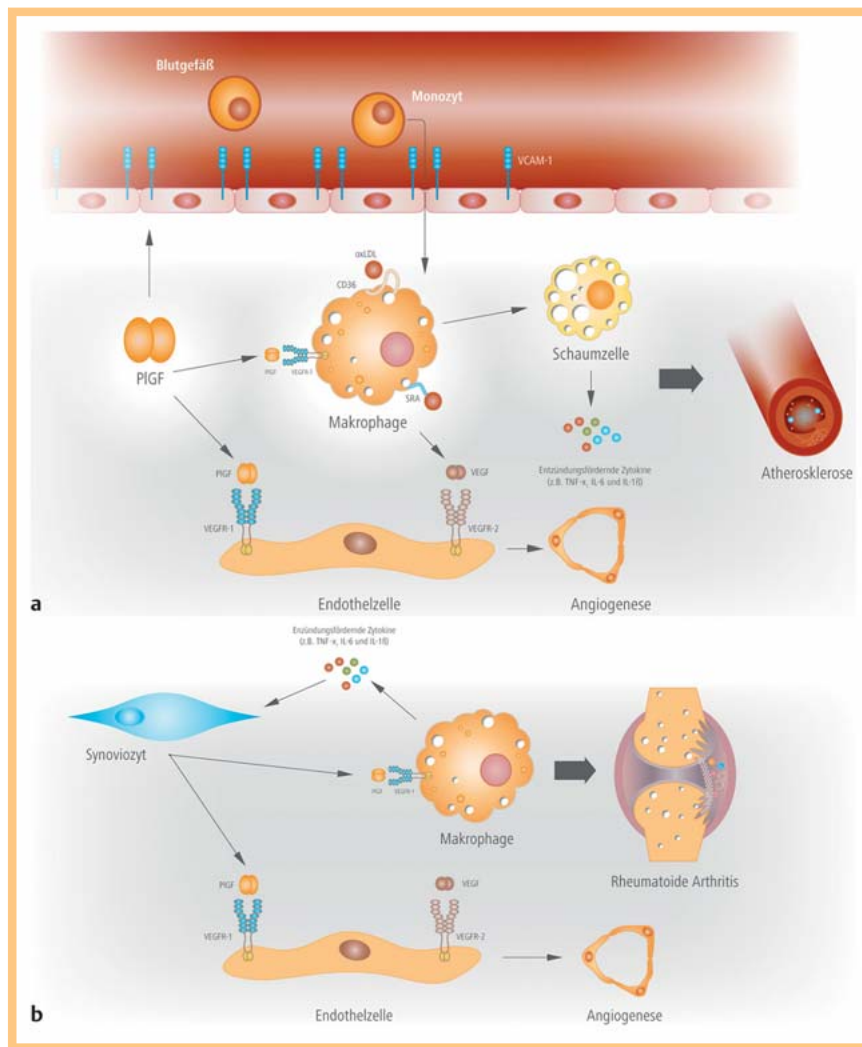
- durch die direkte PIGF-vermittelte Angiogenese über die Bindung an VEGFR-1,
- durch Verdrängung von VEGF-A aus der Bindung an den VEGFR-1 in die Bindung an den stärker angiogenen Rezeptor VEGFR-2,
- durch VEGFR-1 vermittelte Transphosphorylierung des VEGFR-2 und Sensibilisierung des Rezeptors für VEGF-A (die Details dieses Mechanismus sind nicht vollends geklärt),
- durch Rekrutierung von Leukozyten, die wiederum durch Freisetzung weiterer Wachstums- und Entzündungsfaktoren die Angiogenese und Entzündungsprozesse verstärken.

Die direkte angiogene Aktivität von PIGF ist 10-fach schwächer als die von VEGF-A [18], da die Tyrosinkinaseaktivität von VEGFR-1 schwächer als die von VEGFR-2 ist. Entscheidend für die angiogene Wirkung ist jedoch, dass VEGF-A und PIGF offensichtlich synergistisch wirken, d.h. dass angiogene Prozesse nicht allein durch die Aktivierung des VEGFR-2-Rezeptors über VEGF-A, sondern indirekt verstärkt werden durch Regulation des inter- und intramolekularen Crosstalks zwischen VEGFR-1 und VEGFR-2. Hierdurch kann der VEGFR-2-Rezeptor für VEGF-A sensibilisiert und die Wirkung von VEGF-A potenziert werden [13].

### Pleiotrope Wirkung von PIGF auf zellulärer Ebene

Seit der Erstbeschreibung und Klonierung von PIGF 1991 [19] erweitern sich die Erkenntnisse über dessen Funktion, molekulare Mechanismen und Rolle bei der Entstehung von Erkrankungen zunehmend (Übersicht bei [20]), sodass auch PIGF als Substanz mit möglicherweise therapeutischem Potenzial in den Vordergrund rückt.

PIGF ist ein Mitglied der VEGF-Proteinfamilie und kommt (beim Menschen) in 4 Isoformen vor, die durch alternatives Splicing



**Abb. 2** Modell der Monozytenaktivierung durch PlGF am Beispiel der Arteriosklerose (a) und rheumatoiden Arthritis (b).

entstehen. PlGF ist ein dimeres Protein mit einem Molekulargewicht von etwa 46 kDa und besteht aus 131–146 Aminosäuren pro Monomer [19,21]. Es hat strukturelle Ähnlichkeiten zu VEGF-A, allerdings eine Übereinstimmung in der Aminosäuresequenz von nur etwa 53% [19,22] bzw. 42% beim Menschen [23]. Der wesentliche Unterschied zwischen den 4 Isoformen besteht darin, dass PlGF-1 und PlGF-3 diffusionsfähige Proteine ohne heparinbindende Domäne sind, während PlGF-2 und PlGF-4 eine zusätzliche (basische 21 Aminosäuren lange) heparinbindende Domäne besitzen [23].

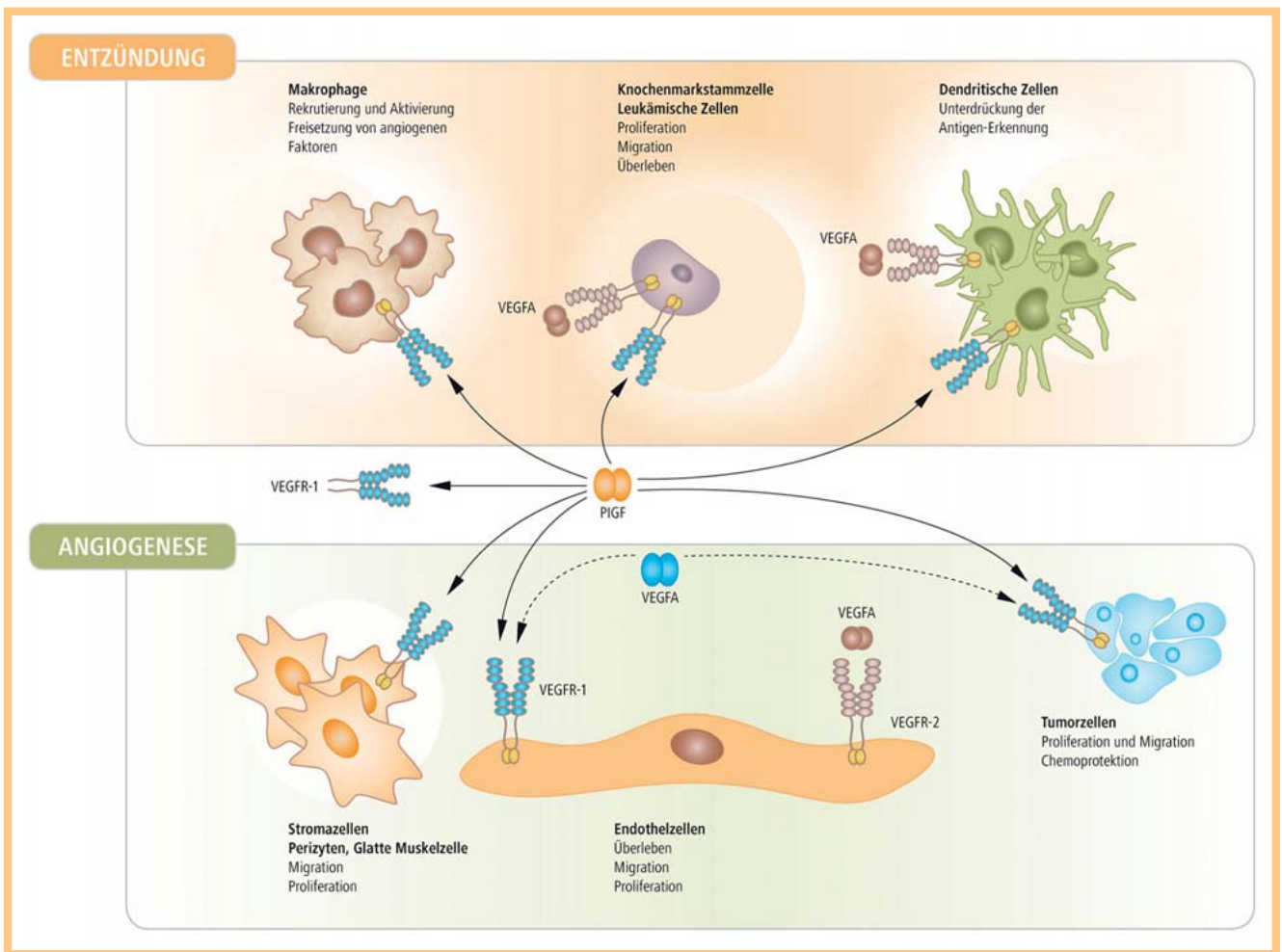
PlGF wird vorwiegend während der embryonalen Entwicklung in der Plazenta von Trophoblastenzellen exprimiert, findet sich aber auch, in geringen Konzentrationen, in Herz, Lunge, Muskeln und Fettgewebe, nicht jedoch in Nieren- und Pankreasgewebe. Es ist ein pleiotroper Faktor, der verschiedenste biologische Prozesse wie Migration, Proliferation, Metabolismus und Aktivierung von vaskulären (Endothelzellen, Perizyten, Zellen der glatten Muskulatur), aber auch nicht vaskulären Zellen (Makrophagen, Knochenmark, Tumorzellen, dendritische Zellen etc.) reguliert (► **Abb. 3**, nach Fischer et al. 2008 [67]).

Einer der Effekte, der bereits früh nachgewiesen werden konnte, ist seine direkte und indirekte proangiogene Wirkung u. a. bei der Wundheilung, aber auch bei pathologischen Prozessen wie dem Tumorwachstum (sowohl solide als auch hämatologische Tumoren) oder auch bei vaskulären Netzhauterkrankungen. Bereits

1991 konnten die Erstbeschreiber nachweisen, dass das Fehlen von PlGF keinerlei negative Auswirkungen auf Entwicklung, Reproduktion oder postnatales Leben hat. Ein weiterer Hinweis darauf, dass PlGF ein proangiogener Faktor ist, wurde 1997 von Ziche et al. [24] erbracht. Die Autoren konnten zeigen, dass PlGF-1 eine dosisabhängige angiogene Antwort in der Kornea beim Hasen und in der Chorioallantoismembran beim Hühnerembryo hervorrufen konnte. Der Knock-out von PlGF führte hingegen zu einer Beeinträchtigung der Angiogenese und Arteriogenese bei Tumorwachstum und ischämischen Erkrankungen des Herzens, der Extremitäten und des Auges [6,23,25,26]. Auch wurde gezeigt, dass PlGF unter physiologischen Bedingungen in der gesunden Netzhaut nicht nachzuweisen ist [27]. Unter pathologischen Bedingungen hingegen produzieren Zellen verstärkt PlGF. Dies konnte auch an humanen Pigmentepithelzellkulturen gezeigt werden [28,29].

Experimentelle Studien an retinalen Endothelzellen weisen darauf hin, dass die Wirkung von VEGF-A auf die für die Ödembildung wichtige Permeabilität deutlich im Vordergrund steht und PlGF eher eine untergeordnete Rolle spielt (Cai et al. [30], Deissler et al. [31]).

Allerdings fördert PlGF u. a. auch die Rekrutierung von Leukozyten aus dem Knochenmark in entzündlichen Läsionen. Damit wird die pathologische Angiogenese weiter gefördert. Dieser Aspekt der pathologischen Angiogenese/Entzündungen kann



**Abb. 3** Die pleiotrope Wirkung des placentalen Wachstumsfaktors (PIGF) in den verschiedenen Zelltypen. PIGF ist ein Multitasking-Zytokin, das an unter-

schiedlichsten zellulären Aktivitäten beteiligt ist. Das Schema illustriert die pleiotropen Effekte bei inflammatorischen und angiogenen Prozessen.

durch Zellkulturmodelle nur eingeschränkt wiedergegeben werden. Der Wachstumsfaktor VEGF-A hingegen wird auch unter normalen Bedingungen exprimiert, ohne eine überschießende Zellproliferation und Gefäßneubildung zu verursachen. Dies lässt vermuten, dass das VEGF-System nur ein Teil eines hochkomplexen Netzwerks aus pro- und antiangiogenen Mechanismen ist, die unter physiologischen und pathologischen Bedingungen unterschiedlich arbeiten [26].

### Entzündliche Vorgänge

Darüber hinaus findet sich der VEGFR-1 (nicht aber der VEGFR-2) auch auf Makrophagen/Monozyten, sodass PIGF und VEGF-A die Monozytenaktivierung und -migration mit gleicher Intensität fördern (Abb. 2). Durch die Aktivierung der Monozyten durch PIGF werden proinflammatorische Zytokine und VEGF ausgeschüttet [32, 33]. Damit kann PIGF offensichtlich auch entzündliche Neovaskularisationsprozesse verstärken. Klinisch lässt sich dies dadurch zeigen, dass PIGF und VEGF vermehrt bei entzündlichen Arthritiden nachweisbar sind [34] und bei der Makrophagenaktivierung bei Atherosklerose beteiligt ist [35]. In allen untersuchten pathologischen Modellen, seien es Modelle zur Angiogenese oder zu entzündlichen Vorgängen, bedingte die

Abwesenheit von PIGF (z. B. in Knock-out-Tiermodellen) eine verringerte entzündliche Reaktion und/oder pathologische Neovaskularisation, d. h. eine generelle Reduktion des pathologischen Status. Damit ist PIGF also ein (weiterer) Steuerungsfaktor der Angio- und Vaskulogenese [36]. Daneben ist er auch an inflammatorischen Prozessen beteiligt.

### Tierexperimentelle Daten zu Pathogenese und therapeutischem Potenzial

Im Gegensatz zu seiner eher hintergründigen Rolle bei der Embryonalentwicklung und im gesunden Zustand, hat PIGF somit offensichtlich eine bedeutende Rolle bei Erkrankungen, die mit angiogenen und entzündlichen Prozessen einhergehen, wie auch bei der Wundheilung. Diese Rolle wird intensiv untersucht, u. a. auch, um neue therapeutische Felder zu erschließen [37]. Die vorhandenen Daten aus Tiermodellen deuten auf eine gesteigerte retinale Expression von PIGF in Mausmodellen der laserinduzierten CNV [26] und der sauerstoffinduzierten retinalen NV [38, 39] hin. Shen et al. [39] konnten in ihrem Modell der sauerstoffinduzierten ischämischen Retinopathie außerdem das vermehrte Aufkommen von Makrophagen entlang der neu gebildeten Gefäße nachweisen.

Die vermehrte intraokulare Verfügbarkeit von PIGF (durch intravitreale Gabe bzw. Überexpression) führt tierexperimentell (gesunde Kaninchen bzw. diabetische Ratten) zu einer retinalen Gefäßdisorganisation und Dilatation und letztendlich zum Zusammenbruch der Blut-Netzhaut-Schranke – alles Veränderungen, die einer diabetischen Retinopathie ähnlich sind [29, 40].

Umgekehrt führt die Beeinträchtigung der PIGF-Wirkung durch Knock-out/-down, Inhibierung oder Rezeptorblockade zu einer Verminderung oder zum Ausbleiben von Neovaskularisationen bzw. diabetischen Netzhautveränderungen im Tiermodell [26, 41]. In PIGF-Knock-out-Mäusen war die Bildung neuer Gefäße auch unter von außen herbeigeführten ischämischen Bedingungen gehemmt. Nourinia et al. [42] konnten unabhängig nachweisen, dass das Unterdrücken des PIGF-Gens mit siRNA die Bildung intraokularer Neovaskularisationen in einem Mausmodell hemmt.

## Untersuchungen zu PIGF am Menschen

### Neovaskuläre AMD

PIGF konnte von Rakic et al. [26] in CNV-Membranen von Patienten mit neovaskulärer AMD nachgewiesen werden. Otani et al. [43] gelang der immunhistochemische Nachweis von PIGF aus CNV-Membranen. Die Untersuchung von Kammerwasserproben durch Müther et al. [44], dagegen zeigte keine nachweisbar erhöhten PIGF-Spiegel, was bei einem so lokalisierten Prozess wie der AMD auch zu erwarten ist.

### Diabetische Retinopathie und Makulaödem

Khaliq et al. [27] gelang bereits 1998 der Nachweis von PIGF in Glaskörperproben von Patienten mit proliferativer diabetischer Retinopathie (PDR). Auch Jonas et al. [1] konnten zeigen, dass in Patienten mit diffusem diabetischem Makulaödem signifikant höhere Konzentrationen von PIGF vorlagen. Mitamura et al. [45] wiesen eine erhöhte PIGF- und VEGF-Konzentration in Glaskörperproben von Patienten mit Proliferationsaktivität (frische präretinale Gefäße) gegenüber nicht aktiver PDR (nur ältere, größere Gefäße) nach.

Auch Yamashita et al. [46] konnten PIGF bei Patienten mit DR hauptsächlich im Glaskörper und weniger im Kammerwasser nachweisen und vermuteten, dass PIGF vornehmlich unter hypoxischen Bedingungen in der Retina produziert wird und aus dem Glaskörper in die Vorderkammer diffundiert. Ando et al. [47] beschreiben den Nachweis von steigenden Konzentrationen von PIGF in Kammerwasserproben von Patienten mit unterschiedlichen Stadien der diabetischen Retinopathie (diabetisches Makulaödem, proliferative diabetische Retinopathie und Neovaskularisationsglaukom). Dabei war die PIGF-Konzentration in Kammerwasserproben von Patienten mit diabetischem Makulaödem geringer als die von Patienten mit proliferativer diabetischer Retinopathie. Zu beachten ist jedoch die etwas niedrige Probenanzahl. Auch Kowalczyk et al. [40] gelang der Nachweis von PIGF in der chirurgisch entfernten epiretinalen Membran einer Patientin mit proliferativer diabetischer Retinopathie. Insgesamt gilt also mittlerweile als gesichert, dass bei Patienten mit PDR und/oder diabetischem Makulaödem hohe Konzentrationen an PIGF im Glaskörper vorliegen. Es wurde vermutet, dass dies möglicherweise ein Grund dafür ist, dass Bevacizumab in dieser Patientengruppe häufig einen unbefriedigenden Behandlungseffekt hat [48].

## Makulaödem nach retinalem Gefäßverschluss

Boyd et al. [49] konnten PIGF bei vereinzelt Patienten mit retinalem Zentralvenenverschluss mit hohen VEGF-A Konzentrationen in der Vorderkammer nachweisen. Noma et al. [50] konnten zeigen, dass PIGF im Kammerwasser von Patienten mit retinalem Venenastverschluss vermehrt vorhanden ist.

## Andere retinale Erkrankungen mit Neovaskularisation

Bislang gibt es keine klinischen Daten zu myoper CNV und anderen retinalen Gefäßerkrankungen. Welche Rolle die erhöhten PIGF-Spiegel in Glaskörper oder Kammerwasser von Patienten mit retinalen Gefäßerkrankungen spielen, ist noch nicht abschließend geklärt. Eine antiangiogene oder auch antiinflammatorische Wirkung von PIGF, wie sie teilweise in Zellkulturmodellen gezeigt wurde, ist tierexperimentell bzw. an Patienten bislang nicht untersucht worden.

## Therapeutisches Potenzial

Da VEGF auch unter physiologischen Bedingungen exprimiert wird, ist denkbar, dass die therapeutische Neutralisation von VEGF die Netzhaut schädigt, z.B. durch Exazerbation ischämischer Prozesse. Aus diesem Grund erscheint die spezifische Regulation des VEGFR-1 bzw. die Inhibierung von PIGF durch monoklonale Antikörper, welche die Bindung an den Rezeptor verhindern, eine logische Alternative zu sein. Es existiert bereits ein monoklonaler Antikörper gegen PIGF (TB-403), der sich in Phase II der klinischen Entwicklung befindet, zurzeit jedoch nur für onkologische Indikationen [51, 52]. Eine Übersicht über die zurzeit untersuchten therapeutischen Optionen findet sich in **Tab. 1**. Tierexperimentell wurden PIGF-Inhibitoren aber auch bereits an Modellen ophthalmologischer Erkrankungen überprüft. Van de Veire et al. [53] konnten zeigen, dass die systemische Applikation von monoklonalen Anti-PIGF (Anti-PIGF 5D11D4 und 3C7A8) die Bildung einer laserinduzierten CNV im Mausmodell verhindern konnte. Dabei war die Kombinationstherapie eines Anti-PIGF mit einem Anti-VEGFR-mAB (mAB: monoklonaler Antikörper) effektiver als die Monotherapie mit Anti-PIGF-mAB. Die Autoren gaben zudem Hinweise, dass insbesondere der Anti-PIGF-mAB (anders als der Anti-VEGFR-mAB) entzündliche Prozesse abmildern konnte. Zheng et al. [54] zeigten, dass die Blockade von PIGF-Bindungsstellen mit einem „nonsense“-Protein (ZY1) sowohl korneale als auch sauerstoffinduzierte retinale Gefäßneubildungen in Mäusen einschränkt.

Eine in der Augenheilkunde zugelassene Substanz, die sowohl VEGF als auch PIGF hemmt, ist das Fusionsprotein Aflibercept [55]. Aflibercept ist ein Fusionsprotein zur Behandlung der neovaskulären AMD, des Makulaödems nach retinalem Venenverschluss (RVV) und des diabetischen Makulaödems (DMÖ) [56]. In-vitro-Untersuchungen belegen, dass Aflibercept die durch VEGF hervorgerufene Stimulation retinaler Zellen und Störung ihrer Schrankenfunktion wirksam verhindern oder wieder aufheben kann.

Eine weitere Substanz wurde von Huang et al. [57] entwickelt: das rekombinante Fusionsprotein KH902 (Conbercept), das, ähnlich wie Aflibercept, an alle VEGF-A-Isoformen und PIGF bindet und die Bindung dieser Wachstumsfaktoren an ihre Rezeptoren verhindert [58]. Der Effekt der Bindung von KH902 an PIGF auf den Verlauf einer DR wurde im Tiermodell untersucht. In einer Studie mit streptozotocininduziert diabetischen Ratten verhinderte die intravitreale Gabe von KH902 den Zusammenbruch

Tab. 1 Therapeutisches Potenzial verschiedener PlGF-Inhibitoren.

Anti-PlGF-Substanz	Studientyp	Ergebnis	Mechanismus	Ref.
5D11D4/ 3C7A8	laserinduzierte CNV im Mausmodell	5D11D4 akkumuliert in CNV-Läsionen nach intraperitonealer oder intravitrealer Injektion; Inhibierung der CNV um 60% mit 5D11D4; Inhibierung der CNV um 53% mit 3C7A8; Inhibierung der okularen Angiogenese und Entzündung	verstärkt die VEGF-gerichtete Inhibierung (stärkere Wirkung in Kombination von Anti-PlGF mit Anti-VEGF)	[53]
5D11D4	Zellkulturmodell (murine Tenonfibroblasten); Nagermodell für subkonjunktivale Vernarbung	Wundheilung verlief unter Anti-PlGF-Inhibierung (5D11D4) besser als nach VEGFR-2-Inhibierung	inhibiert PlGF; antientzündliche Wirkung, da inflammatorische Zellen auch PlGF-Rezeptoren besitzen, nicht jedoch VEGFR-2	[60]
ZY1	Zellkulturen, sauerstoffinduzierte Retinopathie im Mausmodell	inhibiert die VEGF-induzierte Rf6A-Proliferation, Migration und Kapillarbildung	21 Aminosäuren-Protein ( $\beta$ 3- $\beta$ 4 loop von PlGF-1, mit Asp-72 und Glu-73), das als Nonsense-Protein an VEGF-1 bindet	[54]
Aflibercept (VEGF Trap-Eye)	Phase-III-Studien	bindet an alle Isoformen von VEGF und PlGF; zugelassen in der EU zur Behandlung von neovaskulärer AMD, diabetischem Makulaödem und Makulaödem nach retinalen Venenverschlüssen	Aflibercept wirkt als löslicher Köderrezeptor, der VEGF-A und PlGF mit höherer Affinität als deren natürliche Rezeptoren bindet und so die Bindung und Aktivierung dieser artverwandten VEGF-Rezeptoren hemmt	[56]
KH902 (Conbercept)	Phase-II-Studie	bindet an alle VEGF-A-Isoformen und PlGF; signifikante Visusverbesserung nach 12 Monaten bei Dosierung von 0,5 und 2,0 mg; keine signifikanten Unterschiede in Wirksamkeit und Verträglichkeit zwischen den Dosierungsgruppen und zwischen pro re nata und monatlicher Gabe	verhindert als „Trap“-Protein die Bindung von VEGF und PlGF an ihre Rezeptoren	[69]
DC101	sauerstoffinduzierte Retinopathie im Mausmodell	Besserung der Retinopathie nur in kombinierter intravitrealer Gabe mit einem Anti-PlGF	bindet selektiv an VEGF-R2	[59]

der Blut-Netzhaut-Schranke effizienter als die Gabe von Bevacizumab. In einer anderen Studie an humanen retinalen Endothelzellkulturen konnte gezeigt werden, dass KH902 durch Bindung von PlGF die Migration und das Wachstum von Endothelzellen inhibiert [48].

Eine weitere Studie von Huang et al. [59] untersuchte die Wirkung von DC101, einem VEGFR-2-Antikörper, in einem Mausmodell der sauerstoffinduzierten Retinopathie. Die Autoren fanden, dass die selektive Blockade des VEGF-Rezeptors 2 durch DC101 allein pathologische Neovaskularisationen nicht günstig beeinflusst. Wurde der Antikörper hingegen zusammen mit einem Anti-PlGF (anti-goat-mouse PlGF-2) intravitreal verabreicht, besserte sich die Retinopathie deutlich. Dies belegt weiter, dass die Inhibierung eines VEGFR-1-Liganden, wie dem PlGF, die pathologische Angiogenese günstig beeinflusst.

Van Bergen et al. [60] haben den Effekt eines monoklonalen PlGF-Antikörpers (Anti-Maus-PlGF 5D11D4) auf die Wundheilung nach fistulierender Glaukomchirurgie mit dem eines Anti-VEGFR-2 verglichen. Sie konnten zeigen, dass die Wundheilung bei Patienten unter PlGF-Hemmung besser verlief als nach Inhibierung des VEGFR-2-Rezeptors. Dies führten die Autoren darauf zurück, dass Anti-PlGF (neben dem antiangiogenen) einen zusätzlichen antiinflammatorischen Effekt aufweist.

### Stellenwert von PlGF im Kontext mit gängigen Therapieoptionen

Im Gegensatz zu den VEGF-Inhibitoren, die VEGF-A blockieren, werden bereits seit 2002 Kortikosteroide (Triamcinolon und Dexamethason) zur Behandlung retinaler Gefäßerkrankungen und den damit einhergehenden entzündlichen Prozessen eingesetzt (GENEVA-, MEAD-Studien mit Dexamethason [61,62] und Triam-

cinolon-Studien [63,64]). Das Wirkprinzip der Kortikosteroide beruht dabei auf der Hemmung proinflammatorischer und angiogener Vorgänge [65]. So hemmen Kortikosteroide z.B. auch die Expression von VEGF und reduzieren darüber hinaus die Wirkung von Entzündungsmediatoren. Außerdem konnte belegt werden, dass Kortikosteroide endotheliale Tight Junctions stabilisieren, was zu einer Verringerung der Gefäßpermeabilität der betroffenen retinalen Gefäße führt [66]. Das bekannte Problem bei der Behandlung mit Steroiden sind lokale Nebenwirkungen, die eine längere Anwendung erschweren. Dass hier ein Potenzial für kombinierte, sich ergänzende Therapien mit Steroiden und einer PlGF-Inhibition besteht, ist denkbar: Die antiangiogene Wirkung eines PlGF-Inhibitors tritt z. B. schnell ein und kann durch die glukokortikoidvermittelte Suppression der VEGF-A-Expression ergänzt werden. Theoretisch kann im Gegenzug eine Inhibition der PlGF-vermittelten Chemotaxis den antiinflammatorischen Effekt eines Steroids ergänzen und verstärken. So ist denkbar, dass die Kombination mit einem PlGF-Inhibitor erlaubt, die kumulative Steroiddosis zu senken. Auch die bereits erwähnte Untersuchung induzierter CNV im Mausmodell [53] konnte zeigen, dass es die zusätzliche Inhibition von PlGF ohne Wirkverlust erlaubte, die Anti-VEGF-Dosis zu verringern. Weiterhin wurde berichtet [67], dass Anti-PlGF die Wirksamkeit von VEGF-Inhibitoren bei onkologischen Patienten verstärken konnte. Eine kürzlich in den USA durchgeführte Head-to-Head-Studie zeigte, dass die Behandlung von DMÖ-Patienten mit dem kombinierten PlGF-/VEGF-Inhibitor Aflibercept unter bestimmten Voraussetzungen (Ausgangsvisus) der alleinigen VEGF-A-Inhibition überlegene Ergebnisse brachte [68]. Ob dieses Ergebnis auf die zusätzliche Inhibition von PlGF oder auf andere Stoffeigenschaften zurückzuführen ist, lässt sich jedoch mithilfe dieser Studie nicht abschließend klären.



## Zusammenfassung

Der Wachstumsfaktor PIGF ist im Vergleich zu VEGF bislang relativ unerforscht. Untersuchungen an Tiermodellen belegen aber zunehmend die Rolle von PIGF in der Entwicklung von okulären Neovaskularisationen. Außerdem ist klar, dass PIGF eine Funktion in unterschiedlichen Zelltypen bei angiogenen (Tumorentwicklung, ischämie- und wundstimulierte Angiogenese) und inflammatorischen Prozessen hat. Dabei fördert PIGF die Angiogenese offensichtlich direkt und indirekt. Die direkte Stimulation erfolgt über den VEGFR-1-Rezeptor; die indirekte Angiogenese durch die Verdrängung von VEGF-A aus der VEGFR-1-Bindung in die Bindung an den stärker angiogenen Rezeptor VEGFR-2. Die Bindung von PIGF an VEGFR-1 wiederum führt zu einem Crosstalk zwischen VEGFR-1 und VEGFR-2, was das angiogene Signal zusätzlich verstärkt. Zudem ist PIGF an inflammatorischen Prozessen beteiligt. Die Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen weisen darauf hin, dass eine kombinierte Gabe von Steroiden und VEGF- bzw. PIGF-Inhibitoren eine denkbare Option ist. Bislang fehlen noch Patientendaten, die die positiven tierexperimentellen Daten zu PIGF in der Pathogenese bei okulären Neovaskularisationen bestätigen und einen klinischen Zusammenhang zwischen PIGF-Inhibition und Therapieeffektivität herstellen. Auch wenn PIGF gegenüber VEGF eine untergeordnete Rolle spielt, scheint es ein lohnenswerter zusätzlicher Angriffspunkt zur Behandlung von Makulaödemem bei diabetischer Retinopathie oder nach retinalen Venenverschlüssen und anderen okulären neovaskulären Erkrankungen zu sein.

## Interessenkonflikt

Allergan: Mitgliedschaft in Beratungsgremien, Reisekostenunterstützung, Vortragshonorare, andere Drittmittel, Forschungsunterstützung. Novartis: Forschungsunterstützung. Bayer: Mitgliedschaft in Beratungsgremien, andere Drittmittel, Forschungsunterstützung.

## Literatur

- Jonas JB, Jonas RA, Neumaier M et al. Cytokine concentration in aqueous humor of eyes with diabetic macular edema. *Retina* 2012; 32: 2150–2157
- Katsura Y, Okano T, Matsuno K et al. Erythropoietin is highly elevated in vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2005; 28: 2252–2254
- Jonas JB, Tao Y, Neumaier M et al. Monocyte chemoattractant protein 1, intercellular adhesion molecule 1, and vascular cell adhesion molecule 1 in exudative age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2010; 128: 1281–1286
- Dvorak HF. Discovery of vascular permeability factor (VPF). *Exp Cell Res* 2006; 312: 522–526
- Maglione D, Guerriero V, Viglietto G et al. Isolation of a human placenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 9267–9271
- Luttun A, Tjwa M, Moons L et al. Revascularization of ischemic tissues by PIGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Flt1. *Nat Med* 2002; 8: 831–840
- Tchaikovski V, Fellbrich G, Waltenberger J. The molecular basis of VEGFR-1 signal transduction pathways in primary human monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 322–328
- Campochiaro PA. Ocular neovascularization. *J Mol Med (Berl)* 2013; 91: 311–321
- Scholl S, Kirchhof J, Augustin AJ. Pathophysiology of macular edema. *Ophthalmologica* 2010; 224 (Suppl. 1): S8–S15
- Fausser S, Engelmann K, Krohne TU et al. Pathogenese der choroidalen Neovaskularisation. Alte Konzepte, neue Fragen. *Ophthalmologie* 2003; 100: 300–305

- Smith LEH, Wesolowski E, McLellan A et al. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 101–111
- Koch S, Tugues S, Li X et al. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. *Biochem J* 2011; 437: 169–183
- Autiero M, Waltenberger J, Communi D et al. Role of PIGF in the intra- and intermolecular cross talk between the VEGF receptors Flt1 and Flk1. *Nat Med* 2003; 9: 936–943
- Cao Y. Positive and negative modulation of angiogenesis by VEGFR1 ligands. *Sci Signal* 2009; 2: re1
- Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90: 10705–10709
- Kendall RL, Wang G, DiSalvo J et al. Specificity of vascular endothelial cell growth factor receptor ligand binding domains. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 201: 326–330
- Cao R, Xue Y, Hedlund EM et al. VEGFR1-mediated pericyte ablation links VEGF and PIGF to cancer-associated retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 856–861
- Domigan CK, Ziyad S, Iruela-Arispe ML. Canonical and noncanonical vascular endothelial growth factor pathways: new developments in biology and signal transduction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35: 30–39
- Maglione D, Guerriero V, Viglietto G et al. Isolation of a human placenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 9267–9271
- Dewerchin M, Carmeliet P. PIGF: a multitasking cytokine with disease-restricted activity. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2: pii: a011056
- Ribatti D. The discovery of the placental growth factor and its role in angiogenesis: a historical review. *Angiogenesis* 2008; 11: 215–221
- Park JE, Chen HH, Winer J et al. Potentiation of vascular endothelial growth factor bioactivity, in vitro and in vivo, and high affinity binding to Flt-1 but not to Flk-1/KDR. *J Biol Chem* 1994; 269: 25646–25654
- De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp Mol Med* 2012; 44: 1–9
- Ziche M, Maglione D, Ribatti D et al. Placenta growth factor-1 is chemotactic, mitogenic, and angiogenic. *Lab Invest* 1997; 76: 517–531
- Carmeliet P, Moons L, Luttun A et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat Med* 2001; 7: 575–583
- Rakic JM, Lambert V, Devy L et al. Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 3186–3193
- Khaliq A, Foreman D, Ahmed A et al. Increased expression of placenta growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *Lab Invest* 1998; 78: 109–116
- Hollborn M, Tenckhoff S, Seifert M et al. Human retinal epithelium produces and responds to placenta growth factor. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 732–741
- Miyamoto N, de Kozak Y, Normand N et al. PIGF-1 and VEGFR-1 pathway regulation of the external epithelial hemato-ocular barrier. A model for retinal edema. *Ophthalmic Res* 2008; 40: 203–207
- Cai J, Wu L, Qi X, Shaw L et al. Placenta growth factor-1 exerts time-dependent stabilization of adherens junctions following VEGF-induced vascular permeability. *PLoS One* 2011; 6: e18076
- Deissler HL, Deissler H, Lang GK et al. VEGF but not PIGF disturbs the barrier of retinal endothelial cells. *Exp Eye Res* 2013; 115: 162–171
- Clauss M, Weich H, Breier G et al. The vascular endothelial growth factor receptor Flt-1 mediates biological activities. Implications for a functional role of placenta growth factor in monocyte activation and chemotaxis. *J Biol Chem* 1996; 271: 17629–17634
- Perelman N, Selvaraj SK, Batra S et al. Placenta growth factor activates monocytes and correlates with sickle cell disease severity. *Blood* 2003; 102: 1506–1514
- Bottomley MJ, Webb NJ, Watson CJ et al. Placenta growth factor (PIGF) induces vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion from mononuclear cells and is co-expressed with VEGF in synovial fluid. *Clin Exp Immunol* 2000; 119: 182–188
- Kim KJ, Cho CS, Kim WU. Role of placenta growth factor in cancer and inflammation. *Exp Mol Med* 2012; 44: 10–19
- Shibuya M. Vascular endothelial growth factor-dependent and -independent regulation of angiogenesis. *BMB Rep* 2008; 41: 278–286
- Jain RK, Xu L. alphaPIGF: a new kid on the antiangiogenesis block. *Cell* 2007; 131: 443–445

- 38 Simpson DA, Murphy GM, Bhaduri T *et al.* Expression of the VEGF gene family during retinal vaso-obliteration and hypoxia. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 262: 333–340
- 39 Shen J, Xie B, Dong A *et al.* In vivo immunostaining demonstrates macrophages associate with growing and regressing vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 4335–4341
- 40 Kowalczyk L, Touchard E, Omri S *et al.* Placental growth factor contributes to micro-vascular abnormalization and blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. *PLoS One* 2011; 6: e17462
- 41 Huang H, He J, Johnson D *et al.* Deletion of placental growth factor prevents diabetic retinopathy and is associated with Akt activation and HIF1 $\alpha$ -VEGF pathway inhibition. *Diabetes* 2015; 64: 200–212
- 42 Nourinia R, Soheili ZS, Ahmadi H *et al.* Knockdown of the placental growth factor gene inhibits laser induced choroidal neovascularization in a murine model. *J Ophthalmic Vis Res* 2013; 8: 4–8
- 43 Otani A, Takagi H, Oh H *et al.* Vascular endothelial growth factor family and receptor expression in human choroidal neovascular membranes. *Microvasc Res* 2002; 64: 162–169
- 44 Muether PS, Neuhann I, Buhl C *et al.* Intraocular growth factors and cytokines in patients with dry and neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2013; 33: 1809–1814
- 45 Mitamura Y, Tashimo A, Nakamura Y *et al.* Vitreous levels of placenta growth factor and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2002; 25: 2352
- 46 Yamashita H, Eguchi S, Watanabe K *et al.* Expression of placenta growth factor (PlGF) in ischaemic retinal diseases. *Eye (Lond)* 1999; 13: 372–374
- 47 Ando R, Noda K, Namba S *et al.* Aqueous humour levels of placental growth factor in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2014; 92: e245–246
- 48 Chen X, Li J, Li M *et al.* KH902 suppresses high glucose-induced migration and sprouting of human retinal endothelial cells by blocking VEGF and PlGF. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 224–233
- 49 Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U *et al.* Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1644–1650
- 50 Noma H, Mimura T, Shimada K. Role of inflammation in previously untreated macular edema with branch retinal vein occlusion. *BMC Ophthalmol* 2014; 14: 67
- 51 Martinsson-Niskanen T, Riisbro R, Larsson L *et al.* Monoclonal antibody TB-403: a first-in-human, Phase I, double-blind, dose escalation study directed against placental growth factor in healthy male subjects. *Clin Ther* 2011; 33: 1142–1149
- 52 Lassen U, Nielsen DL, Sørensen M *et al.* A phase I, dose-escalation study of TB-403, a monoclonal antibody directed against PlGF, in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer* 2012; 106: 678–684
- 53 Van de Veire S, Stalmans I, Heindryckx F *et al.* Further pharmacological and genetic evidence for the efficacy of PlGF inhibition in cancer and eye disease. *Cell* 2010; 141: 178–190
- 54 Zheng Y, Gu Q, Xu X. Inhibition of ocular neovascularization by a novel peptide derived from human placenta growth factor-1. *Acta Ophthalmol* 2012; 90: e512–523
- 55 Lang GE, Lang GK, Deissler HL. Grundlegende In-vitro-Untersuchungen zur VEGF-Inhibition mit Aflibercept: Gemeinsamkeiten und Unterschiede zu anderen VEGF-bindenden therapeutischen Proteinen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2015; 232: 295–302
- 56 Holash J, Davis S, Papadopoulos N *et al.* VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 11393–11398
- 57 Huang J, Li X, Li M *et al.* Effects of intravitreal injection of KH902, a vascular endothelial growth factor receptor decoy, on the retinas of streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 644–653
- 58 Wang Q, Li T, Wu Z *et al.* Novel VEGF decoy receptor fusion protein conbercept targeting multiple VEGF isoforms provide remarkable anti-angiogenesis effect in vivo. *PLoS One* 2013; 8: e70544
- 59 Huang H, Shen J, Viores SA. Blockade of VEGFR1 and 2 suppresses pathological angiogenesis and vascular leakage in the eye. *PLoS One* 2011; 6: e21411
- 60 Van Bergen T, Jonckx B, Hollanders K *et al.* Inhibition of placental growth factor improves surgical outcome of glaucoma surgery. *J Cell Mol Med* 2013; 17: 1632–1643
- 61 Haller JA, Bandello F, Belfort R jr. *et al.* Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010; 117: 1134–1146
- 62 Boyer DS, Yoon YH, Belfort R jr. *et al.* Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121: 1904–1914
- 63 Martidis A, Duker JS, Greenberg PB *et al.* Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002; 109: 920–927
- 64 Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC *et al.* A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs. Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 1101–1114
- 65 Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intravitreal triamcinolone acetate for treatment of intraocular proliferative, exudative, and neovascular diseases. *Prog Retin Eye Res* 2005; 24: 587–611
- 66 Wilson CA, Berkowitz BA, Sato Y *et al.* Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1155–1159
- 67 Fischer C, Mazzone M, Jonckx B *et al.* FLT1 and its ligands VEGFB and PlGF: drug targets for anti-angiogenic therapy? *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 942–956
- 68 Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR *et al.* Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015; 372: 1193–1203
- 69 Li X, Xu G, Wang Y *et al.* Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration: results from a 12-month randomized phase 2 study: AURORA study. *Ophthalmology* 2014; 121: 1740–1748