

(17) **Porównanie zasady biologicznej leżącej u podstaw działania czynników skierowanych przeciwko VEGF, opierających się na przeciwciałach monoklonalnych (mAb) i receptorach-pułapkach – na przykładzie ranibizumabu (mAb anti-VEGF-A) i afliberceptu (receptor-pułapka VEGFR1-2)**

***Comparison of the biological principles underlying the action of monoclonal antibody (mAb) and decoy receptor anti-VEGF agents – on the example of ranibizumab (anti-VEGF-A mAb) and aflibercept (decoy VEGFR1-2 receptor)***

**Paweł Golik, Katarzyna Tońska**

Instytut Genetyki i Biotechnologii Wydziału Biologii Uniwersytetu Warszawskiego  
Dyrektor: dr hab. Paweł Golik, prof. UW

**Streszczenie:** Obecnie stosowane nowoczesne terapie antyangiogenne kierowane są przeciwko aktywności szlaku VEGF, który jest głównym szlakiem niezbędnym dla przebiegu angiogenezy, w tym patologicznej angiogenezy w chorobie nowotworowej i schorzeniach oka. Ranibizumab (Lucentis) i VEGF-Trap (aflibercept) stanowią przykłady dwóch różnych strategii hamowania angiogenezy w wyniku działania hamującego sygnalizację przez czynniki wzrostu z rodziny VEGF. Pierwszy z nich jest dosyć krótkim fragmentem przeciwciała monoklonalnego, wiążącym VEGF-A na zasadzie rozpoznawania antygeny przez obszar zmienny przeciwciała. Aflibercept zaś nie jest przeciwciałem monoklonalnym, tylko receptorem-pułapką, wiążącym VEGF-A na zasadzie oddziaływania molekularnego między ligandem (VEGF) a jego właściwym receptorem komórkowym (VEGFR-1 i VEGFR-2). VEGF-Trap zatem ma szerszy zakres specyficzności, gdyż obok VEGF-A rozpoznaje i wiąże także VEGF-B i PlGF, zgodnie z profilem specyficzności receptorów VEGFR-1 i VEGFR-2. Ta poszerzona specyficzność jest uważana za korzystną w terapii choroby nowotworowej i może też okazać się korzystna w leczeniu nAMD, konieczne jest jednak potwierdzenie tego w badaniach klinicznych.

Istotną różnicą jest też obecność w VEGF-Trap fragmentu Fc – mimo że nie uczestniczy on w rozpoznawaniu docelowej cząsteczki, to może wpływać na aktywność biologiczną białka fuzyjnego.

Obecnie nie jest jasne, która ze strategii ma przewagę terapeutyczną, a wyjaśnienie tego zagadnienia wymaga długotrwałych badań laboratoryjnych i klinicznych, gdyż aktywność biologiczna obu preparatów jest najprawdopodobniej różna. Z uwagi na ewidentne różnice w mechanizmach rozpoznawania cząsteczki docelowej i własnościach biochemicznych i biofizycznych (w tym masie cząsteczkowej) obu związków nie mogą one być uznane za równoważne, dopóki nie zostanie to jednoznacznie potwierdzone w szeregu zakrojonych badaniach klinicznych.

**Słowa kluczowe:** ranibizumab, aflibercept, VEGF, AMD, PlGF.

**Summary:** Current state-of-the-art anti-angiogenic therapies target the VEGF pathway, which is the main essential signaling pathway for angiogenesis, including pathological angiogenesis in cancer and eye disease. Ranibizumab (Lucentis) and VEGF-Trap (aflibercept) represent two different approaches to inhibiting angiogenesis by targeting VEGF family signaling. The former is a relatively short monoclonal antibody fragment, which binds VEGF-A on the basis of antigen recognition by the variable region of an antibody, while aflibercept is not an monoclonal antibody, but a decoy receptor, binding VEGF-A on the basis of the molecular interaction between the ligand (VEGF) and its cognate cellular receptor (VEGFR-1 and VEGFR-2). VEGF-Trap has therefore a broader specificity, recognizing and binding VEGF-B and PlGF in addition to VEGF-A, following the specificity of VEGFR-1 and VEGFR-2. This broader specificity is considered as beneficial in cancer treatment and could be also beneficial in treatment of nAMD, this claim should, however, be backed by clinical studies.

The presence of an Fc fragment in VEGF-Trap is also an important difference; even though this fragment does not participate in the recognition of the target molecule, it can influence the biological properties of the fusion protein. The relative merits of both approaches will become clear only after long-term laboratory and clinical testing, as their biological activity is also likely to differ. Given the clear differences in the mechanism of target molecule recognition, biochemical and biophysical properties (including molecular weight) and specificity, they cannot be considered as equivalent, unless extensive long-term clinical studies prove otherwise.

**Key words:** ranibizumab, aflibercept, VEGF, AMD, PlGF.

Angiogeneza – tworzenie nowych naczyń krwionośnych – jest procesem kluczowym w patogenezie wielu istotnych z punktu widzenia klinicznego chorób, takich jak choroba nowotworowa (zwłaszcza guzy łe) i choroby oka, np. neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ang. age-related macular degeneration – AMD) (1). Postęp w badaniach nad molekularnymi mechanizmami angiogenezy w ostatnich latach doprowadził do stosunkowo dobrego zrozumienia tego złożonego procesu i do opracowania antyangiogennych leków na potrzeby onkologii i okulistyki. Obecnie stosowane nowoczesne terapie antyangiogenne kierowane są przeciwko aktywności szlaku VEGF, który jest głównym szlakiem niezbędnym dla przebiegu angiogenezy, w tym patologicznej angiogenezy w chorobie nowotworowej i schorzeniach oka (2,3). Wśród licznych przedstawicieli sieci sygnalizacyjnej VEGF najważniejszymi celami terapii antyangiogennej w leczeniu choroby nowotworowej i chorób oka jest VEGF-A i jego receptory – VEGFR-1 i VEGFR-2 (4).

Przeciwciała monoklonalne (mAb) i ich pochodne są powszechnie stosowane jako wybiórczo kierowane środki terapeutyczne (5), a mAb przeciwko VEGF są obecnie stosowane jako czynniki antyangiogenne w leczeniu choroby nowotworowej i chorób oka (4).

Naturalnie występujące przeciwciała mają z reguły dwa identyczne łańcuchy ciężkie i dwa identyczne łańcuchy lekkie, przy czym każdy łańcuch lekki jest kowalencyjnie połączony z łańcuchem ciężkim międzyłańcuchowym wiązaniem dwusiarczkowym, szereg wiązań dwusiarczkowych zaś łączy ponadto ze sobą dwa łańcuchy ciężkie. Pojedyncze łańcuchy mogą fałdować się w domeny o podobnej wielkości (110–125 aminokwasów) i podobnej strukturze, lecz różnej funkcji. Łańcuch lekki może obejmować jedną domenę zmienną (VL) i/lub jedną domenę stałą (CL). Łańcuch ciężki również może obejmować jedną domenę zmienną (VH) i/lub, zależnie od klasy lub izotypu przeciwciała, trzy lub cztery domeny stałe.

Ogólnie domeny zmienne wykazują znaczną zmienność sekwencji aminokwasowej między różnymi przeciwciałami, zwłaszcza w miejscu wiązania antygeny. Trzy obszary, zwane obszarami hiperzmiennymi lub obszarami zapewniającymi komplementarność (CDR), znajdują się w każdej VL i VH i są podtrzymywane przez mniej zmienne obszary zwane zmiennymi obszarami szkieletowymi. Część przeciwciała złożona z domen VL i VH zwana jest Fv (fragment zmienny) i tworzy miejsce wiązania antygeny (6).

Przeciwciała monoklonalne mogą być wytwarzane i selekcjonowane *in vivo* w liniach komórek hybrydomy lub za pomocą techniki rekombinacji DNA *in vitro* (inżynierii genetycznej), takich jak technika prezentacji na fagach (7,8). Przeciwciała monoklonalne mogą też być modyfikowane za pomocą działania enzymami (np. proteolizy) i/lub koniugacji chemicznej, przeciwciała wytwarzane metodami inżynierii genetycznej zaś mogą być przeprojektowane tak, aby można było uzyskać np. przeciwciała humanizowane, fragmenty przeciwciał, przeciwciała jednołańcuchowe (scFv) i tym podobne, z korzyścią dla zastosowań terapeutycznych (patrz np. 5,9-12).

Niezależnie od wielu możliwych modyfikacji wszystkie przeciwciała monoklonalne i ich pochodne mają jedną wspólną cechę – cząsteczka docelowa jest rozpoznawana i wiązana

przez domenę wiążącą antygen macierzystego przeciwciała. Swoistość i siła tego wiązania zależą głównie od sekwencji obszarów zapewniających komplementarność (CDR) domen zmiennych przeciwciała.

Przykładem humanizowanego mysiego przeciwciała monoklonalnego przeciwko ludzkiemu VEGF-A jest bevacizumab (Avastin), preparat wykazujący znaczące działanie antyangiogenne i stosowany głównie w leczeniu raka jelita grubego i niedrobnokomórkowego raka płuc z przerzutami (4,13,14). Stwierdzono też, że miejscowe doszkliskowe podawanie bevacizumabu jest skuteczne w leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (nAMD) (4,15). Bevacizumab jest jednak pełnej długości cząsteczką immunoglobuliny, co nie jest optymalne w miejscowym leczeniu nAMD z wielu powodów, w tym z powodu ograniczonego przenikania przez siatkówkę i długiego czasu półtrwania. Opracowano zatem krótszy fragment przeciwciała (Fab) na podstawie tego samego przeciwciała wyjściowego, które posłużyło do stworzenia bevacizumabu. Ten krótszy Fab, nazwany ranibizumab (Lucentis), jest znacznie mniejszy niż wyjściowa cząsteczka, a jego powinowactwo zostało zoptymalizowane (16) w celu uzyskania silniejszego wiązania VEGF-A. W porównaniu z bevacizumabem charakteryzuje się lepszym przenikaniem przez siatkówkę, krótszym czasem półtrwania i mniejszą aktywnością cytotoksyczną, jest zatem bardziej odpowiedni do podawania do gałki ocznej w leczeniu nAMD (2,4,14). Aktualne dane dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego podawania bevacizumabu do gałki ocznej są niepełne – przeciwnie niż w przypadku ranibizumabu (17). Ranibizumab stanowi zatem standard i punkt odniesienia dla terapii antyangiogennej w leczeniu nAMD.

Chociaż ranibizumab jest krótkim fragmentem przeciwciała (Fab), zachowuje podstawowe właściwości strukturalne przeciwciał – wiązanie cząsteczki docelowej (w tym przypadku VEGF-A) przez powierzchnię, którą tworzą obszary zapewniające komplementarność domen zmiennych łańcuchów lekkiego i ciężkiego (4,16).

Receptory-pułapki reprezentują odmienną strategię celowanego hamowania cząsteczek sygnałowych takich jak czynniki wzrostu. W przeciwieństwie do przeciwciał monoklonalnych, które rozpoznają cząsteczkę docelową na zasadzie oddziaływania antygen-przeciwciało, receptory-pułapki wykorzystują domeny wiążące ligand, które pochodzą z receptorów komórkowych. Ich specyficzność odpowiada zatem specyficzności oddziaływania receptor–ligand i nie daje się modyfikować tak łatwo jak w przypadku przeciwciał. Do ich zalet należą bardzo wysoka siła wiązania i długi czas półtrwania. Przykładem receptora-pułapki skierowanego przeciwko szlakowi sygnałowemu VEGF jest VEGF-Trap (aflibercept) (18,19). VEGF-Trap jest białkiem fuzyjnym złożonym z zewnątrzkomórkowej domeny 2. receptora VEGF 1 (VEGFR-1, Flt-1) i zewnątrzkomórkowej domeny 3. receptora VEGFR-2 (Flk-1), które są połączone z fragmentem Fc ludzkiej immunoglobuliny G1 (18). Fragment Fc IgG1 stanowi szkielet strukturalny dla całego konstrukt fuzyjnego i zapewnia homodimeryzację, domeny zewnątrzkomórkowe VEGFR-1 i VEGFR-2 natomiast wiążą docelowe ligandy. W przeciwieństwie do opisanych powyżej przeciwciał monoklonalnych (jak bevacizumab) i ich fragmentów (jak ranibizumab), które swoiście rozpoznają wyłącznie różne izoformy VEGF-A,

VEGF-Trap wiąże (i hamuje) wszystkie cząsteczki rozpoznawane przez receptory VEGFR-1 i VEGFR-2. Poza izoformami VEGF-A należą do nich VEGF-B i PIGF (łożyskopochodny czynnik wzrostu) (19).

Uważa się, że rozszerzona specyficzność, większe powinowactwo i dłuższy okres półtrwania VEGF-Trap są korzystne w terapii przeciwnowotworowej (19,20), chociaż mogą się z nimi wiązać działania niepożądane (21). Rozważa się również zastosowanie VEGF-Trap w terapii antyangiogennej w nAMD. Korzyści obserwowane, kiedy VEGF-Trap są podawane ogólnoustrojowo, są jednak znacznie mniej wyraźne niż wtedy, kiedy podaje się je doszkliskowo (22). W porównaniu z krótkim fragmentem Fab, jakim jest ranibizumab, VEGF-Trap jest dużym białkiem i może w związku z tym cechować się mniej wydajnym przenikaniem przez siatkówkę, stwierdzono bowiem, że wydajność dyfuzji przez ludzką siatkówkę jest ograniczana przez masę cząsteczkową (23). W przeciwieństwie do ranibizumabu białko fuzyjne VEGF-Trap zawiera też fragment Fc, który nie uczestniczy co prawda w wiązaniu cząsteczki docelowej, może jednak znacząco wpływać na aktywność biologiczną, w tym na okres półtrwania i cytotoksyczność.

Zasadniczą różnicą między ranibizumabem a VEGF-Trap jest szersza specyficzność tego drugiego, w tym zdolność wiązania PIGF obok VEGF-A.

Łožyskopochodny czynnik wzrostu (ang. placental growth factor, PIGF, PGF, PLGF) jest członkiem rodziny VEGF (czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego, ang. vascular endothelial growth factor). Chociaż dość dobrze scharakteryzowano pozostałe białka należące do tej rodziny, dotychczas istnieje niewiele danych nt. biochemii PIGF, jego ekspresji, roli fizjologicznej, a także możliwych zastosowań diagnostycznych czy terapeutycznych. PIGF, zgodnie z nazwą, ulega ekspresji głównie w łożysku i odpowiada za jego prawidłowe unaczynienie, obecność PIGF można jednak wykryć także w innych narządach.

PIGF ulega ekspresji w co najmniej czterech różnych formach wynikających z odmiennego składowania mRNA (PIGF-1, PIGF-2, PIGF-3 i PIGF-4). Izofornie te różnią się między sobą nie tylko wielkością, ale także odmiennymi właściwościami wydzielniczymi i zdolnością wiązania odmiennych czynników. PIGF-1 i PIGF-3 nie mają silnie zasadowej domeny charakterystycznej dla form PIGF-2 i PIGF-4. Domena zasadowa odpowiada za zależne od heparyny wiązanie neuropilin (patrz niżej) (24,25).

PIGF działa za pośrednictwem receptora czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego 1 (VEGFR-1) (innymi członkami rodziny VEGF wiążącymi się z tym receptorem są VEGF-B i VEGF-A, który także wiąże się z receptorem VEGFR-2). PIGF-2 dodatkowo ma zdolność wiązania się z neuropiliną 1. i 2.: receptorami wyrażanymi przez komórki nerwowe, ale także komórki niebędące komórkami nerwowymi, w tym komórki śródbłonna. Wiązanie PIGF-1 z receptorem VEGFR-1 prowadzi do oddziaływania z VEGFR-2 i wzmacnia odpowiedź inicjowaną przez VEGF. Wszyscy członkowie rodziny VEGF mają zdolność tworzenia homodimerów. Forma PIGF-1 może także tworzyć heterodimery z VEGF-A, jeśli oba te czynniki są obecne w jednej komórce, jednak takie heterodimery nie wykazują zdolności do stymulacji angiogenezy (26).

Podczas gdy inni członkowie rodziny VEGF ulegają dość powszechnej ekspresji, PIGF zasadniczo nie wykrywa się u osób

dorosłych – wyjątek stanowią kobiety w ciąży, u których wykrywa się go w łożysku. Jednocześnie poziom ekspresji tego czynnika może ulegać zmianom w różnych stanach patologicznych.

Jednym z przykładów choroby związanej ze zmianą stężenia PIGF jest stan przedrzucawkowy, czyli pojawienie się nadciśnienia u ciężarnych. Mechanizm patogenezy stanu przedrzucawkowego nie jest jeszcze dokładnie poznany, wydaje się jednak, że przyczyna leży raczej po stronie łożyska, a nie rozwijającego się płodu. U kobiet ze stanem przedrzucawkowym stwierdzono obniżony poziom PIGF w surowicy w porównaniu z jego poziomem u kobiet w ciąży, u których nadciśnienie nie wystąpiło. Ma to prawdopodobnie związek z wiązaniem się PIGF z rozpuszczalnym receptorem VEGF-1 (ang. soluble VEGF receptor 1, sFlt-1, sVEGFR-1), którego stężenie ulega znaczącemu podwyższeniu w stanie przedrzucawkowym. Obecnie PIGF i sFlt-1 proponuje się jako markery diagnostyczne do wykrywania stanu przedrzucawkowego (27).

PIGF jest także jednym z czynników zaangażowanych w choroby związane ze stanem zapalnym, takie jak miażdżycza czy reumatoidalne zapalenie stawów. Blokowanie jego receptora – VEGFR-1 – ma działanie dobroczynne w przypadku tych schorzeń, podczas gdy blokowanie głównego receptora VEGF – VEGFR-2 – nie wywołuje efektu przeciwzapalnego (28).

Rola PIGF w rozwoju guzów nowotworowych jest niejednoznaczna. Istnieją doniesienia, że działa jako negatywny regulator wzrostu guza i angiogenezy. Sugerowanym w tym przypadku mechanizmem działania jest tworzenie heterodimerów PIGF i VEGF. Dimery takie nie pobudzają unaczynienia, a VEGF jest wymiarczkowany przez PIGF i nie może tworzyć homodimerów VEGF-VEGF mających działanie angiogenne. Działanie to jest przypisywane głównie formie PIGF-1 (26). Jednocześnie u myszy wykazujących podwyższoną ekspresję PIGF zaobserwowano przyspieszony rozwój czerniaka, angiogenezę i przerzutowanie.

Także kliniczne badania nowotworów człowieka dają sprzeczne wyniki. Wysoki poziom PIGF koreluje z niekorzystną prognozą dla licznych nowotworów takich jak rak okrężnicy, nerek czy rak wątrobowokomórkowy. Łožyskopochodny czynnik wzrostu jest jednak niewykrywalny na przykład w raku jajnika (25).

Wydaje się, że w rozwoju AMD PIGF odgrywa podobną rolę jak VEGF. Prowadzone są obecnie badania – w modelach zwierzęcych i w hodowlach komórkowych – przeciwciał monoklonalnych przeciw PIGF jako potencjalnych leków, które znalazłyby zastosowanie w terapii schorzeń okulistycznych, a także jako czynników, które mogłyby znaleźć zastosowanie w terapii przeciwnowotworowej (29). Na tej podstawie można sądzić, że wiązanie VEGF-Trap nie powinno wywoływać szkodliwych efektów u pacjentów z AMD, a nawet może działać korzystnie. To, jakie znaczenie terapeutyczne mają te obserwacje, wymaga jednak potwierdzenia w badaniach klinicznych.

Podsumowując, ranibizumab (Lucentis) i VEGF-Trap (aflibercept) stanowią przykłady dwóch różnych strategii hamowania angiogenezy ukierunkowanego na sygnalizację przez czynniki wzrostu z rodziny VEGF. Pierwszy z nich jest fragmentem przeciwciała monoklonalnego i wiąże VEGF-A na zasadzie rozpoznawania antygeny przez obszar zmienny przeciwciała,

drugi zaś nie jest przeciwciałem monoklonalnym, a receptorem-pułapką, wiążącym VEGF-A (a także VEGF-B i PIGF) na zasadzie oddziaływania molekularnego między ligandem (VEGF) a jego receptorami komórkowymi (VEGFR-1 i VEGFR-2). Mimo że PIGF i VEGF należą do tej samej rodziny i ich zasadnicza funkcja – stymulowanie angiogenezy – jest zbliżona, różnią się jednak specyficznością tkankową (PIGF występuje w łożysku, a w innych tkankach pojawia się przeważnie w warunkach patologicznych, podczas gdy VEGF jest normalnie wyrażany w wielu tkankach) i specyficznością wiązania (PIGF działa głównie poprzez VEGFR-1, podczas gdy VEGF wiąże także VEGFR-2). W pewnych sytuacjach mogą wykazywać działanie synergistyczne, lecz w innych PIGF (izoforma PIGF-1) może antagonizować działanie VEGF poprzez tworzenie heterodimerów PIGF/VEGF. Potencjalne zastosowanie kliniczne czynników wpływających na poziom PIGF powinno być starannie rozważone z uwzględnieniem znajomości konkretnej izoformy tego białka, która jest zaangażowana w dany proces.

Stwierdzenie przewagi fragmentów przeciwciał (jak ranibizumab) lub receptorów-pułapek (jak VEGF-Trap) wymaga przeprowadzenia długotrwałych i szeroko zakrojonych badań laboratoryjnych i klinicznych, gdyż ich aktywność biologiczna jest najprawdopodobniej znacząco różna. Biorąc pod uwagę ewidentne różnice w mechanizmie rozpoznawania cząsteczki docelowej, we właściwościach biochemicznych i biofizycznych (w tym masie cząsteczkowej) i w specyficzności, nie można tych grup związków uznać za równoważne, o ile nie zostanie to poparte długotrwałymi badaniami klinicznymi. W szczególności konieczne są długofalowe badania skuteczności i toksyczności w przypadku podawania dożylkowego w leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem.

#### Piśmiennictwo:

- Carmeliet P, Jain RK: *Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis*. Nature 2011, 473, 298-307.
- Chiang A, Regillo CD: *Preferred therapies for neovascular age-related macular degeneration*. Curr Opin Ophthalmol 2011, 22, 199-204.
- Sharma PS, Sharma R, Tyagi T: *VEGF/VEGFR pathway inhibitors as anti-angiogenic agents: present and future*. Curr Cancer Drug Targets 2011, 11, 624-653.
- Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R: *Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration*. Retina 2006, 26, 859-870.
- Waldmann TA: *Immunotherapy: past, present and future*. Nat Med 2003, 9, 269-277.
- Murphy K, Travers P, Walport M, Janeway C: *Janeway's Immunobiology*. 7th edition. Garland Science 2007.
- McCafferty J, Griffiths AD, Winter G, Chiswell DJ: *Phage antibodies: filamentous phage displaying antibody variable domains*. Nature 1990, 348, 552-554.
- Marks JD, Hoogenboom HR, Bonnert TP, McCafferty J, Griffiths AD, Winter G: *By-passing immunization. Human antibodies from V-gene libraries displayed on phage*. J Mol Biol 1991, 222, 581-597.
- Chaudhary VK, Queen C, Junghans RP, Waldmann TA, Fitzgerald DJ, Pastan I: *A recombinant immunotoxin consisting of two antibody variable domains fused to Pseudomonas exotoxin*. Nature 1989, 339, 394-397.
- Jones PT, Dear PH, Foote J, Neuberger MS, Winter G: *Replacing the complementarity-determining regions in a human antibody with those from a mouse*. Nature 1986, 321, 522-525.
- Queen C, Schneider WP, Selick HE, Payne PW, Landolfi NF, Duncan JF, Avdalovic NM, Levitt M, Junghans RP, Waldmann TA: *A humanized antibody that binds to the interleukin 2 receptor*. Proc Natl Acad Sci USA 1989, 86, 10029-10033.
- Tempest PR, Bremner P, Lambert M, Taylor G, Furze JM, Carr FJ, Harris WJ: *Reshaping a human monoclonal antibody to inhibit human respiratory syncytial virus infection in vivo*. Biotechnology (NY) 1991, 9, 266-271.
- Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, Winkler M, Ferrara N: *Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders*. Cancer Res 1997, 57, 4593-4599.
- Los M, Roodhart JM, Voest EE: *Target practice: lessons from phase III trials with bevacizumab and vatalanib in the treatment of advanced colorectal cancer*. Oncologist 2007, 12, 443-450.
- Abouammoh M, Sharma S: *Ranibizumab versus bevacizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration*. Curr Opin Ophthalmol 2011, 22, 152-158.
- Chen Y, Wiesmann C, Fuh G, Li B, Christinger HW, McKay P, de Vos AM, Lowman HB: *Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen*. J Mol Biol 1999, 293, 865-881.
- Mitchell P: *A systematic review of the efficacy and safety outcomes of anti-VEGF agents used for treating neovascular age-related macular degeneration: comparison of ranibizumab and bevacizumab*. Curr Med Res Opin 2011, 27, 1465-1475.
- Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, Boland P, Leidich R, Hylton D, Burova E, Ioffe E et al.: *VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects*. Proc Natl Acad Sci USA 2002, 99, 11393-11398.
- Chu QS: *Aflibercept (AVE0005): an alternative strategy for inhibiting tumour angiogenesis by vascular endothelial growth factors*. Expert Opin Biol Ther 2009, 9, 263-271.
- Teng LS, Jin KT, He KF, Zhang J, Wang HH, Cao J: *Clinical applications of VEGF-trap (aflibercept) in cancer treatment*. J Chin Med Assoc 2010, 73, 449-456.
- Jin K, Shen Y, He K, Xu Z, Li G, Teng L: *Aflibercept (VEGF Trap): one more double-edged sword of anti-VEGF therapy for cancer?* Clin Transl Oncol 2010, 12, 526-532.
- Saishin Y, Takahashi K, Lima de Silva R, Hylton D, Rudge JS, Wiegand SJ, Campochiaro PA: *VEGF-TRAP(R1R2) suppresses choroidal neovascularization and VEGF-induced breakdown of the blood-retinal barrier*. J Cell Physiol 2003, 195, 241-248.
- Jackson TL, Antcliff RJ, Hillenkamp J, Marshall J: *Human retinal molecular weight exclusion limit and estimate of species variation*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003, 44, 2141-2146.
- Roy H, Bhardwaj S, Ylä-Herttuala S: *Biology of vascular endothelial growth factors*. FEBS Lett 2006, 22, 2879-2887.
- Ribatti D: *The controversial role of placental growth factor in tumor growth*. Cancer Lett 2011, 307, 1-5.
- Eriksson A, Cao R, Pawliuk R, Berg SM, Tsang M, Zhou D, Fleet C, Tritsarlis K, Dissing S, Leboulch P, Cao Y: *Placenta*

*growth factor-1 antagonizes VEGF-induced angiogenesis and tumor growth by the formation of functionally inactive PIGF-1/VEGF heterodimers.* Cancer Cell 2002, 1, 99-108.

27. Lapaire O, Shennan A, Stepan H: *The preeclampsia biomarkers soluble fms- like tyrosine kinase-1 and placental growth factor: current knowledge, clinical implications and future application.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010, 151, 122-129.
28. Khurana R, Moons L, Shafi S, Luttun A, Collen D, Martin JF, Carmeliet P, Zachary IC: *Placental growth factor promotes athero-*

*sclerotic intimal thickening and macrophage accumulation.* Circulation 2005, 111, 2828-2836.

29. van de Veire S, Stalmans I, Heindryckx F, Oura H, Tijeras-Raballand A, Schmidt T, Loges S, Albrecht I, Jonckx B, Vinckier S, van Steenkiste C et al.: *Further pharmacological and genetic evidence for the efficacy of PIGF inhibition in cancer and eye disease.* Cell 2010, 141, 178-190.

Praca wpłynęła do Redakcji 07.02.2012 r. (1348)  
Zakwalifikowano do druku 15.02.2012 r.

**Adres do korespondencji (Reprint requests to):**

**prof. dr hab. Paweł Golik**  
Instytut Genetyki i Biotechnologii Wydziału Biologii  
Uniwersytetu Warszawskiego  
ul. Pawińskiego 5a  
02-106 Warszawa  
e-mail: [pgolik@igib.uw.edu.pl](mailto:pgolik@igib.uw.edu.pl)  
**dr Katarzyna Tońska**  
Instytut Genetyki i Biotechnologii Wydziału Biologii  
Uniwersytetu Warszawskiego  
ul. Pawińskiego 5a  
02-106 Warszawa  
e-mail: [kaska@igib.uw.edu.pl](mailto:kaska@igib.uw.edu.pl)

## XXII Konferencja Sekcji Strabologicznej Polskiego Towarzystwa Okulistycznego



18-20 października 2012 r. - Poznań

[www.zezy2012.pl](http://www.zezy2012.pl)

**Komitet Naukowy:**

Przewodnicząca: Dr hab. Anna Gotz-Więckowska  
Z-ca przewodniczącej: Dr Ewa Wójcik

Prof. dr hab. Alina Bakunowicz-Lazarczyk, Prof. dr hab. Anna Broniarczyk-Loba, Prof. dr hab. Mirosława Grałek, Prof. dr hab. Danuta Karczewicz  
Prof. dr hab. Jerzy Szaflik, Prof. UM dr hab. Jarosław Kocięcki, Dr hab. Lidia Puchalska-Niedbal, Dr Beata Kaczmarek, Dr Ewa Filipowicz, Dr Anna Budzyńska-Sildatke

**Komitet Organizacyjny:**

Przewodnicząca: Dr hab. Anna Gotz-Więckowska  
Prof. UM dr hab. Jarosław Kocięcki, Dr Joanna Siwiec-Prościńska  
Dr Marta Pawlak, Lek. Andrzej Dmitriew

**Wśród Wykładowców gościć będziemy:**



Prof. Jonathan M. Holmes  
Mayo Clinic, USA



Prof. David B. Granet  
University of California, USA

**POZnań\***  
\*Miasto krow-Few