

TGF- β 抑制剂研究及眼科应用进展

徐巍华, 盛耀华

作者单位: (200092) 中国上海市, 上海交通大学医学院附属新华医院眼科

作者简介: 徐巍华, 副主任医师, 医学硕士, 研究方向: 白内障青光眼。

通讯作者: 徐巍华. xu133117@yahoo. com. cn

收稿日期: 2008-12-01 修回日期: 2009-02-11

Study of TGF- β inhibitor and its application in Ophthalmology

Wei-Hua Xu, Yao-Hua Sheng

Department of Ophthalmology, Xinhua Hospital Affiliated to Medical College of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200092, China

Correspondence to: Wei-Hua Xu. Department of Ophthalmology, Xinhua Hospital Affiliated to Medical College of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200092, China. xu133117@yahoo. com. cn

Received: 2008-12-01 Accepted: 2009-02-11

Abstract

• Transforming growth factor- β (TGF- β) is a kind of important cytokine in organism, it plays an important role during fibrosis and healing after surgical trauma. Some progress has been made in studying the TGF- β inhibitor these years with the development of the antibody technology and molecular biology. Some of the TGF- β inhibitors were used in clinical trial. TGF- β , its signaling path, study of TGF- β inhibitor and its application in Ophthalmology are reviewed here.

• **KEYWORDS:** transforming growth factor- β ; monoclonal antibody; fibrosis; lens epithelial cells

Xu WH, Sheng YH. Study of TGF- β inhibitor and its application in Ophthalmology. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2009, 9(3): 535-538

摘要

转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)是生物体内重要的细胞因子,在创伤后愈合和纤维化过程中发挥重要作用。近年来随着抗体技术和分子生物学技术的发展,对TGF- β 抑制剂的研究取得了一些进展,部分已经开始临床试验。我们对TGF- β 及其信号传导通路,TGF- β 抑制剂研究及其在眼科应用进展做一综述。

关键词: 转化生长因子- β ; 单克隆抗体; 纤维化; 晶状体上皮细胞

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5123. 2009. 03. 041

徐巍华, 盛耀华. TGF- β 抑制剂研究及眼科应用进展. 国际眼科杂志 2009, 9(3): 535-538

0 引言

转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)是生物体内重要的细胞因子,功能包括胚胎发育、伤口愈合、趋化作用和细胞周期调控等。TGF- β 对间充质起源的细胞有刺激作用,对上皮起源的细胞有一定的抑制作用,能促进分化,诱导凋亡。TGF- β 可以诱导间质细胞表达细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白,刺激产生蛋白酶抑制剂阻止ECM酶解。在疤痕和纤维化形成过程中,TGF- β 具有重要的调节功能^[1,2]。

1 TGF- β 及其信号传导通路

TGF- β 属于一类促进细胞生长和转化的细胞因子超家族。这一家族除TGF- β 外,还包括结缔素(nodals)、生长和分化因子(growth and differentiation factors, GDFs)、活化素(activins)、抑制素(inhibins)、抗缪勒氏管激素(anti-mullerian hormone, AMH)和骨形成蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)。目前TGF- β 共发现5种亚型,其中在哺乳动物体内发现3种:TGF- β_1 , TGF- β_2 , TGF- β_3 ^[3]。另外两种亚型TGF- β_4 和TGF- β_5 分别在鸟类和两栖类动物体内发现,其生物学功能不明。TGF- β 在人体内广泛存在,多种组织细胞可以分泌TGF- β ,几乎所有已知类型的肿瘤细胞中都可以检测到TGF- β -mRNA。TGF- β 在体内以多种状态存在,包括功能静止态和生物活性态^[1]。自然状态下组织细胞产生的TGF- β 均处于功能静止状态,在酸性环境下如创伤后等,TGF- β 可以在蛋白酶的作用下转为生物活性状态发挥生理功能。TGF- β 是目前已知与纤维化和疤痕形成关系最为密切的细胞因子。TGF- β 对炎症细胞和成纤维细胞有较强的趋化作用,刺激成纤维细胞产生胶原,刺激间充质细胞分泌各种ECM。TGF- β 在人体创伤后修复过程中发挥重要调控作用。TGF- β 同样在眼组织的各种细胞中表达,如晶状体上皮细胞、小梁细胞等,促进眼组织的创伤后修复。TGF- β 在哺乳动物中存在的3种亚型均已在人类晶状体细胞中被发现。使用逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)技术和原位杂交技术可以在体外培养的人晶状体上皮细胞中检测到TGF- β_1 和TGF- β_2 ^[4,5]。TGF- β 在人房水中存在的主要亚型是TGF- β_2 ^[6,7]。在正常房水中的浓度<1ng/mL,大部分以功能静止状态存在^[8]。TGF- β 的活性受到房水中部分蛋白质的调控。如房水中的 α_2 -巨球蛋白对游离的TGF- β 具有高度的结合力^[9,10]。 α_2 -巨球蛋白可以降低TGF- β 的生物学活性,其机制包括抑制TGF- β 与其相应受体结合; α_2 -巨球蛋白与TGF- β 复合物可能容易被具有 α_2 -巨球蛋白受体的吞噬细胞所清除。

TGF- β 胞浆内信号传导通路主要包括膜受体丝氨酸/苏氨酸激酶系统和Smad蛋白信号传递系统。TGF- β 通过与三种高亲和力的细胞表面受体结合,开始其效应^[11]。TGF- β 受体(T β R)有I, II, III型3种形式,分子量分别为53kDa, 70~85kDa和250~350kDa。I, II型TGF- β 受体为糖蛋白, III型TGF- β 受体是一种蛋白多糖(proteoglycan)。

II型 TGF- β 受体胞浆区具有丝氨酸/苏氨酸激酶区, TGF- β 与 II型受体结合启动整个信号传导通路。III型 TGF- β 受体缺乏相应的蛋白激酶区域, 研究显示链接于细胞表面的 III型 TGF- β 受体参与了捕捉 TGF- β , 并将其传递给 TGF- β II型受体^[12]。人类基因组共编码 7种 I型受体(ALKs1-7)和五种 II型受体(ActR-IIA, ActR-IIB, BMPRII, AMHR-II 和 T β R-II), 配对组合成各种不同的受体复合体对应 TGF- β 家族中的各个成员^[13]。

以往的研究已经较清晰地揭示了 TGF- β 信号传导通路。TGF- β 在细胞表面与 II型受体(T β RII)和 I型受体(T β RI, 又称 ALK5)形成一个双二聚体受体复合物, 细胞膜表面 III型受体(T β RII)也参与了这个过程, 起到一定的辅助作用^[12]。II型受体磷酸化并激活 I型受体, 接着 I型受体磷酸化其连接的 Smad 蛋白分子(Smad2/3)并释放到胞浆中, 与 Smad4 蛋白形成复合体转移到细胞核内。Smad 蛋白复合体不断在核胞浆间循环。在细胞核内 Smad 蛋白调节目标基因的复制, 产生大约数百种基因效应^[14]。Smad 蛋白家族是近年来发现的细胞内信号转导蛋白, 目前已知人体内有 8种 Smad 蛋白分子, 分别命名 Smad1~8。分为 3个不同的亚族:受体活化型(R-Smad)包括 Smad1, Smad2, Smad3, Smad5, Smad8, 其中 Smad2, Smad3 介导 TGF- β 信号通路;共同通路型(Co-Smad) Smad4, 辅助 R-Smad 形成复合体;抑制型(I-Smad) Smad6, Smad7。Smad 蛋白在 TGF- β 超家族成员的信号传导中具有重要的作用, 同时 Smad 蛋白与其它信号通路也存在相互作用。Smad 信号通路是 TGF- β 产生基因效应的主要途径, TGF- β 其他的信号通路包括丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路, 细胞外信号调节激酶(ERK)通路, JNK, P38, PI3K 激酶, PP2A 磷酸酶和 Rho 家族成员等^[15]。

2 TGF- β 抑制剂研究

TGF- β 抑制剂研究主要包括抑制 TGF- β 及其受体的表达, 阻止 TGF- β 和受体的结合, 干扰受体激酶信号传递。其中干扰受体激酶信号传递的研究主要集中在 TGF- β I型受体激酶小分子抑制剂(SD-208, LY-2157299, SB-431542 等)研究, 主要用于肿瘤治疗, 目前尚处于临床前期。体外研究显示 TGF- β I型受体激酶小分子抑制剂可以有效阻断 Smad 磷酸化, 减少肿瘤的转移, 限制肿瘤生长和侵袭。但是其副作用也相当明显^[16,17]。目前没有眼科领域的研究报道。

2.1 抑制 TGF- β 及其受体相关基因表达主要包括 RNA 干扰技术和反义寡核苷酸技术

RNA 干扰(RNA interference, RNAi)是指通过产生内源性特异序列的小干扰 RNA(siRNA), 诱导特异靶基因 mRNA 降解, 从而特异性地抑制靶基因的转录后表达, 引起转录基因沉默(transcriptional gene silencing, TGS)的现象^[18,19]。RNAi 特点是有选择地特异性抑制某种基因的表达, 但并不完全阻断该基因的功能。RNAi 技术可以特异性抑制 TGF- β 及其受体的基因表达, 目前国内外学者已经使用该技术在动物体内进行了大量抗纤维化方面的研究^[20]。其中 Nakamura 等^[21]用根据人基因序列特异合成的 TGF- β II型受体(T β RII) siRNAs 转染体外培养的人角膜纤维细胞并在局部炎症和纤维化鼠眼模型中引入鼠 TGF- β II型受体(T β RII) siRNAs, 发现 RNA 干扰技术可以有效抑制 TGF- β 的作用。提示直接在眼部应用 siRNAs 以下调 TGF- β II型受体的表达可能成为治疗眼部炎症和疤痕的方法之一。该技术的局限性在于

短暂的时效性, 给药途径和安全性。目前利用 RNAi 技术抑制 TGF- β 在眼科领域的应用尚处在动物实验和体外研究阶段。反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides, AS-ONs)技术是用人工合成或构建的反义寡核苷酸片段导入细胞内, 根据碱基配对原理, 与靶 DNA 或 mRNA 结合成双链或三链结构, 阻断靶基因(DNA)的复制和转录或干扰靶 mRNA 的表达^[22]。该技术的特点是具有高度特异性, 不含病毒序列, 不整合进入宿主染色体。1998 年, 全球首个反义寡核苷酸药物 Vitravene(Fomivirsin)由美国 FDA 批准, 用于治疗爱滋病患者的巨细胞病毒性视网膜炎^[23]。2003 年 Cordeiro 等^[24]设计与 TGF- β 靶因子特异作用的反义寡核苷酸, 在抗青光眼术后的动物模型中应用, 发现术后疤痕明显减少, 手术效果更好。国内也有学者报道 TGF- β_2 反义寡核苷酸在动物眼的研究, 结果相似^[25]。目前进入临床和临床前期研究的抗 TGF- β_2 反义寡核苷酸类药物(AP-12009, AP-11014 等)均用于肿瘤治疗, 尚无眼科临床应用的报道。该项技术在提高作用效率, 减少副作用方面还有待进一步完善。

2.2 阻止 TGF- β 与受体结合

2.2.1 TGF- β 天然抑制剂核心蛋白多糖(decorin)

Decorin 是一种细胞外富含亮氨酸的小分子蛋白多糖, 属于小分子间质性蛋白多糖家族成员。decorin 广泛分布于哺乳动物的细胞外基质(ECM)中, 能中和、灭活包括 TGF- β 在内的多种细胞因子, 是 TGF- β 的天然抑制剂。研究表明 decorin 通过与 TGF- β 形成复合物, 干扰 TGF- β 与相应受体结合形成 TGF- β 受体复合体启动其介导的信号通路, 从而产生抗纤维化作用。decorin 的核心蛋白能与 TGF- β_1 , TGF- β_2 , TGF- β_3 各亚型相结合, 中和其活性, 是 TGF- β 活性的一种负反馈调节因子^[26]。近年来 decorin 被证实具有较强的肿瘤生长负调节作用, 成为抗肿瘤研究的热点, 眼科领域的相关报道较少。2005 年 Grisanti 等^[27]报道在兔眼青光眼滤过手术前结膜下分别注射 40~100mg decorin 和安慰剂, 术后 14d 组织学检查发现对照组出现大量纤维化, 实验组只有很少的细胞外基质沉积。提示 decorin 结膜下注射可以有效减少兔眼青光眼滤过手术后的结膜疤痕。decorin 为机体自身存在的物质, 对 TGF- β 各亚型为非特异性抑制, 此外还调节多种细胞因子的功能, 其生物学功能还有待进一步研究明确。

2.2.2 重组人源化 TGF- β 单克隆抗体

重组人源化 TGF- β 单克隆抗体是利用单克隆抗体具有的高度特异性和亲和力, 与 TGF- β 形成抗原抗体复合物, 中和其生物学作用。目前文献报道较多的是英国剑桥抗体技术公司开发的两种单克隆抗体。CAT-192 (metelimumab) 抗 TGF- β_1 , 重组人源化单克隆抗体和 CAT-152 (lerdelimumab) 抗 TGF- β_2 重组人源化单克隆抗体。TGF- β_1 在角膜细胞中表达较多。Carrington 等^[28]在创伤后牛角膜细胞研究中发现 CAT-192 能增加角膜上皮再生, 减少上皮基质内植入。目前 CAT-192 治疗硬化症的研究已经进入临床 II 期^[29]。

3 重组人源化 TGF- β_2 单克隆抗体 CAT-152(Lerdelimumab)

CAT-152 在眼科的研究报道较多, 主要集中在抑制抗青光眼术后滤过泡纤维化和抑制白内障术后后囊膜混浊。研究显示 CAT-152 与 TGF- β_2 有很强的亲和力, 能够有效阻止 TGF- β_2 与细胞膜受体的结合。CAT-152 与 TGF- β_3 只有 9% 的交叉反应, 没有发现与 TGF- β_1 结合^[30]。在已经完成的各项临床试验中没有发现与 CAT-152 有关的不良事

件,其安全性基本得到认可^[31,32,35]。

3.1 CAT-152 与青光眼术后滤过泡抗纤维化治疗 目前青光眼术后滤过泡纤维化是影响手术效果的主要原因,对于这类高危病例医师往往选择 5 氟尿嘧啶(5-FU),丝裂霉素(MMC)等抗代谢药物以抑制术后疤痕,其潜在并发症包括切口渗漏、低眼压、感染、角膜损伤等。TGF- β 抑制剂 CAT-152 开发成功后很快被引入青光眼术后抗纤维化研究。Cordeiro 等^[33] 在体外 Tenon's 纤维细胞培养中发现,CAT-152 对纤维细胞的增生,移行和胶原收缩均能产生较强的抑制作用。Mead 等^[34] 在兔眼抗青光眼术后结膜下分别注射 CAT-152(1g/L)和抗代谢药物 5-FU(50g/L),发现 CAT-152 明显提高手术成功率,减少结膜下疤痕,减少角膜风险。2002 年 Siriwardena 等^[35] 首次报道在前瞻性随机对照临床试验中评估 CAT-152 的安全性和耐受性。24 例患者在小梁切除术后结膜下注射 CAT-152(1g/L)和安慰剂,随访 12mo。发现并发症发生率相似,没有发生与 CAT-152 相关的不良事件。2007 年 Khaw 等^[32] 在多中心随机双盲临床 III 期试验中评价 CAT-152 在首次接受小梁切除手术患者中对滤泡纤维化的影响。患者随机分组后分别在术前,术后即时,术后 1d 和 1wk 接受结膜下注射 CAT-152(1g/L)和安慰剂。随访 12mo。研究发现在 CAT-152 在该剂量水平手术成功率和安慰剂组没有差别,CAT-152 的安全性和安慰剂相似。目前已在动物实验和细胞培养试验中证实了 CAT-152 抑制纤维化的有效性,I-III 期临床试验的结果证实了 CAT-152 人体应用的安全性,进一步的研究可能会探索其在眼部创伤后抑制纤维化的有效剂量。

3.2 CAT-152 与后囊膜混浊研究 研究发现 TGF- β 可以使体外培养的鼠晶状体出现前囊膜下混浊,其中 TGF- β_2 和 TGF- β_3 的作用是 TGF- β_1 的 10 倍^[36],在啮齿动物体内 TGF- β_2 是参与晶状体创伤后愈合过程的主要亚型^[37]。体外培养实验证实 TGF- β_2 可以增加人晶状体上皮细胞转分化,增加基质收缩^[38]。TGF- β 抑制晶状体上皮细胞的增生,刺激晶状体上皮细胞转分化产生胶原,刺激大部分细胞外基质蛋白和蛋白多糖表达增加,刺激 α 平滑肌肌动蛋白(α SMA)表达增加^[39,40]。这些改变是后囊膜混浊形成的基础。显然,TGF- β 特别是 TGF- β_2 参与了晶状体创伤后的修复过程,并在后囊膜混浊过程中发挥了作用。Wormstone 等^[38] 在体外培养的人晶状体囊袋模型中加入 10mg/L 的 CAT-152,发现可以抑制 TGF- β_2 产生的各种效应,包括囊膜皱缩、 α 平滑肌肌动蛋白和纤维连接蛋白的表达,提示 CAT-152 对后囊膜混浊的发展有潜在的抑制作用。另外,在体外培养的人晶状体囊袋模型中,最初 2d 加入的 TGF- β_2 ,可引起长期的信号传递效应,导致 28d 后的囊膜收缩和晶状体上皮细胞转分化现象。在实验中同时或者稍后加入 CAT-152 可以抑制 TGF- β_2 的作用,提示了 CAT-152 对后囊膜混浊和纤维化具有一定的治疗作用^[41]。2005 年 Lois 等^[42] 报道在鼠晶状体摘除后的囊袋中分别注射 1g/L CAT-152 和 10mg/L TGF- β_2 各 10 μ L,术后 3d 和 14d 观察结果显示在该剂量水平 TGF- β_2 和 CAT-152 对后囊膜混浊没有明显影响。我们认为虽然所用剂量与体外实验相似,但是体内环境复杂,存在降解和失活导致该剂量水平不足。

TGF- β 是公认与纤维化关系最为密切的细胞因子。研究证实 TGF- β 在青光眼术后滤过泡形成、后囊膜混浊、

玻璃体增殖性病变、葡萄膜炎等过程中发挥了重要作用^[33,37,43,44]。眼部创伤后愈合和纤维化是一个复杂的过程。调节和控制这个过程将完全改变现行眼科手术的治疗效果。TGF- β 抑制剂研究,特别是人重组 TGF- β 单克隆抗体所显示出的特异性和安全性,让我们对其在眼科的应用前景充满期待。

参考文献

- 1 Massague J. The transforming growth factor-beta family. *Annu Rev Cell Biol* 1990;6:597-641
- 2 Kingsley DM. The TGF-beta superfamily: new members, new receptors and new genetic tests of function in different organisms. *Genes Dev* 1994; 8(2):133-146
- 3 Roberts AB, Sporn MB. Differential expression of the TGF-beta isoforms in embryogenesis suggests specific roles in developing and adult tissues. *Mol Reprod Dev* 1992;32(2):91-98
- 4 Weng J, Liang Q, Mohan RR, et al. Hepatocyte growth factor, keratinocyte growth factor, and other growth factor-receptor systems in the lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38(8):1543-1554
- 5 Lee EH, Joo CK. Role of transforming growth factor-beta in transdifferentiation and fibrosis of lens epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(9):2025-2032
- 6 Jampel HD, Roche N, Stark WJ, et al. Transforming growth factor-beta in human aqueous humor. *Curr Eye Res* 1990;9(10):963-969
- 7 Cousins SW, McCabe MM, Danielpour D, et al. Identification of transforming growth factor-beta as an immunosuppressive factor in aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32(8):2201-2211
- 8 Schlotzer-Schrehardt U, Zenkel M, Kuchle M, et al. Role of transforming growth factor-beta1 and its latent form binding protein in pseudoexfoliation syndrome. *Exp Eye Res* 2001;73(6):765-780
- 9 James K. Interactions between cytokines and alpha 2-macroglobulin. *Immunol Today* 1990;11(5):163-166
- 10 Schulz MW, Chamberlain CG, McAvoy JW. Inhibition of transforming growth factor-beta-induced cataractous changes in lens explants by ocular media and alpha 2-macroglobulin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37(8):1509-1519
- 11 Harpel JG, Metz CN, Kojima S, et al. Control of transforming growth factor-beta activity: latency vs. activation. *Prog Growth Factor Res* 1992;4(4):321-335
- 12 Massague J. TGF-beta signal transduction. *Annu Rev Biochem* 1998; 67:753-791
- 13 Munir S, Xu G, Wu Y, et al. Nodal and ALK7 inhibit proliferation and induce apoptosis in human trophoblast. *J Biol Chem* 2004;279(30): 31277-31286
- 14 Shen W, Liu L. Expression of transforming growth factor-beta type II receptor in rat retina. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2008;8(6): 1073-1075
- 15 Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling. *Nature* 2003;425(6958):577-584
- 16 Uhl M, Aulwurm S, Wischhusen J, et al. SD-208, a novel transforming growth factor-beta receptor I kinase inhibitor, inhibits growth and invasiveness and enhances immunogenicity of murine and human glioma cells *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Res* 2004;64(21):7954-7961
- 17 Hayashi T, Hideshima T, Nguyen AN, et al. Transforming growth factor-beta receptor I kinase inhibitor downregulates cytokine secretion and multiple myeloma cell growth in the bone marrow microenvironment. *Clin Cancer Res* 2004;10(22):7540-7546
- 18 Bass BL. Double-stranded RNA as a template for gene silencing. *Cell* 2000;101(3):235-238
- 19 Verma NK, Dey CS. RNA-mediated gene silencing: mechanisms and its therapeutic applications. *J Clin Pharm Ther* 2004;29(5):395-404
- 20 Shen W, Liu L. Gene expression of transforming growth factor-beta in retina of diabetic rats. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2008;8

(6):1065-1069

- 21 Nakamura H, Siddiqui SS, Shen X, *et al.* RNA interference targeting transforming growth factor-beta type II receptor suppresses ocular inflammation and fibrosis. *Mol Vis* 2004;10:703-711
- 22 Dias N, Stein CA. Antisense oligonucleotides: basic concepts and mechanisms. *Mol Cancer Ther* 2002;1(5):347-355
- 23 Marwick C. First "antisense" drug will treat CMV retinitis. *JAMA* 1998;280(10):871
- 24 Cordeiro MF, Mead A, Ali RR, *et al.* Novel antisense oligonucleotides targeting TGF- β inhibit in vivo scarring and improve surgical outcome. *Gene Ther* 2003;10(1):59-71
- 25 Li JY, Fu P, Yang Q. Experimental study of TGF- β_2 antisense dideoxynucleotide as an anti-scarring agent in glaucoma surgery. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2007;7(1):10-14
- 26 Yamaguchi Y, Mann DM, Ruoslahti E. Negative regulation of transforming growth factor-beta by the proteoglycan decorin. *Nature* 1990;346(6281):281-284
- 27 Grisanti S, Szurman P, Warga M, *et al.* Decorin modulates wound healing in experimental glaucoma filtration surgery: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(1):191-196
- 28 Carrington LM, Albon J, Anderson I, *et al.* Differential regulation of key stages in early corneal wound healing by TGF-beta isoforms and their inhibitors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(5):1886-1894
- 29 Denton CP, Merkel PA, Furst DE, *et al.* Recombinant human anti-transforming growth factor beta1 antibody therapy in systemic sclerosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled phase I/II trial of CAT-192. *Arthritis Rheum* 2007;56(1):323-333
- 30 Thompson JE, Vaughan TJ, Williams AJ, *et al.* A fully human antibody neutralizing biologically active human TGF- β_2 for use in therapy. *J Immunol Methods* 1999;227(1):17-29
- 31 Broadway DC, Migdal CS, Salmon J, *et al.* Adjunctive anti-TGF- β_2 human monoclonal antibody as a novel agent to prevent scarring following phacotrabeculectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3331-3333
- 32 Khaw P, Grehn F, Hollo G, *et al.* A phase III study of subconjunctival human anti-transforming growth factor beta(2) monoclonal antibody (CAT-152) to prevent scarring after first-time Trabeculectomy. *Ophthalmology* 2007;114(10):1822-1830
- 33 Cordeiro MF, Gay JA, Khaw PT. Human anti-transforming growth factor- β_2 antibody: A New glaucoma anti-scarring agent. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(10):2225-2234
- 34 Mead AL, Wong TT, Cordeiro MF, *et al.* Evaluation of anti-TGF-beta2 antibody as a new postoperative anti-scarring agent in glaucoma surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(8):3394-3401
- 35 Siriwardena D, Khaw PT, King AJ, *et al.* Human antitransforming growth factor beta(2) monoclonal antibody--a new modulator of wound healing in trabeculectomy: a randomized placebo controlled clinical study. *Ophthalmology* 2002;109(3):427-431
- 36 Gordon-Thomson C, De Iongh RU, Hales AM, *et al.* Differential cataractogenic potency of TGF-beta1, -beta2, and -beta3 and their expression in the postnatal rat eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39(8):1399-1409
- 37 Saika S, Okada Y, Miyamoto T, *et al.* Smad translocation and growth suppression in lens epithelial cells by endogenous TGFbeta2 during wound repair. *Exp Eye Res* 2001;72(6):679-686
- 38 Wormstone, IM, Tamiya S, Anderson I, *et al.* TGF-beta2 induced matrix modification and cell transdifferentiation in the human lens capsular bag. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(7):2301-2308
- 39 Hales AM, Schulz MW, Chamberlain CG, *et al.* TGF- β_2 induces lens cells to accumulate α -smooth muscle actin, a marker for subcapsular cataracts. *Curr Eye Res* 1994;13:885-890
- 40 Kurosaka D, Kato K, Nagamoto T, *et al.* Growth factors influence contractility and α -smooth muscle actin expression in bovine lens epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36(8):1701-1708
- 41 Wormstone IM, Anderson IK, Eldred JA, *et al.* Short-term exposure to transforming growth factor (induces long-term fibrotic responses. *Exp Eye Res* 2006;83(5):1238-1245
- 42 Lois N, Taylor J, McKinnon AD, *et al.* Effect of TGF- β_2 and Anti-TGF- β_2 antibody in a new in vivo rodent model of posterior capsule opacification. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(11):4260-4266
- 43 Carrington L, McLeod D, Boulton M. IL-10 and antibodies to TGF- β_2 and PDGF inhibit RPE-mediated retinal contraction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(5):1210-1216
- 44 Li X, Hu Q. Regulation of TGF- β_2 on the expression of Foxp3 in experimental autoimmune uveoretinitis by injected into vitreous cavity. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2008;8(7):1356-1359