

# PATHOLOGIES RÉTINIENNES



Problème majeur de santé publique, les **pathologies rétiniennes impactent fortement la qualité de vie des patients**. Les stratégies thérapeutiques actuelles, notamment celles visant les voies des récepteurs aux VEGFs ont démontré un intérêt certain de part leur efficacité. Néanmoins des besoins médicaux non couverts persistent démontrant la pertinence d'agir sur d'autres voies de signalisation.<sup>1,2</sup>



**Tie** : Tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains ; **VEGF** : vascular endothelial growth factor ; **VEGFR** : vascular endothelial growth factor receptor.

1. Prem Senthil M, et al. *J Patient Rep Outcomes*. 2017;1(1):15 ; 2. Heier JS et al. *Retina*. 2021;41:1-19 ; 3. Saharinen P, Eklund L and Alitalo K. *Nat Rev Drug Discov*. 2017 Sep;16(9):635-661.

## VEGF-R & TIE-2

EXPLOREZ 2 VOIES DE SIGNALISATION SYNERGIQUES et leur impact sur la stabilité vasculaire en conditions physiologiques et pathologiques.

Les données expérimentales ont montré que les voies **des récepteurs aux VEGFs et Tie-2 agissent de façon synergique dans la déstabilisation vasculaire** caractérisée par la perméabilité vasculaire, l'angiogenèse et l'inflammation.<sup>3</sup>



Appuyez ici pour démarrer

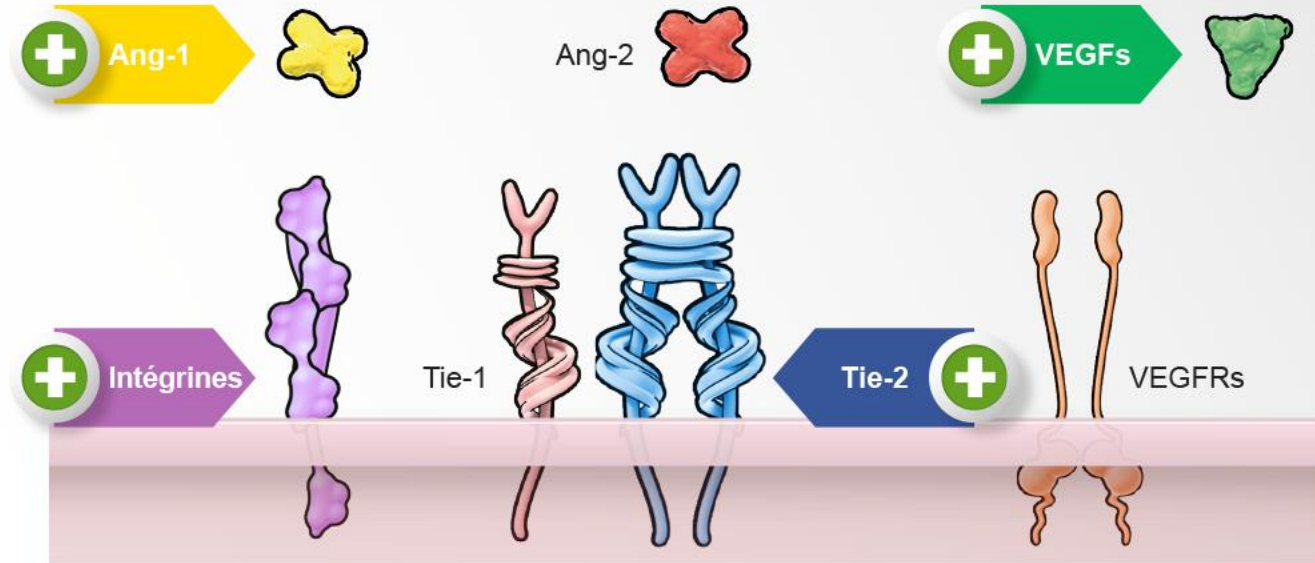


# VEGF-R & TIE-2



## EXPLOREZ 2 VOIES DE SIGNALISATION SYNERGIQUES<sup>2</sup>

APPUYEZ SUR UN FACTEUR DE CROISSANCE OU UN RÉCEPTEUR POUR EN SAVOIR PLUS



EN CONDITIONS  
PHYSIOLOGIQUES

EN CONDITIONS  
PATHOLOGIQUES

**Tie** : Tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains ; **VEGF** : vascular endothelial growth factor ; **VEGFR** : vascular endothelial growth factor receptor ; **Ang** : angiopéptine ; **VEGFRs** : VEGFR1 et VEGFR2 ; **VEGFs** : VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C et VEGF-D.  
2. Heier JS *et al. Retina.* 2021;41:1-19.

Roche

# VEGF-R & TIE-2



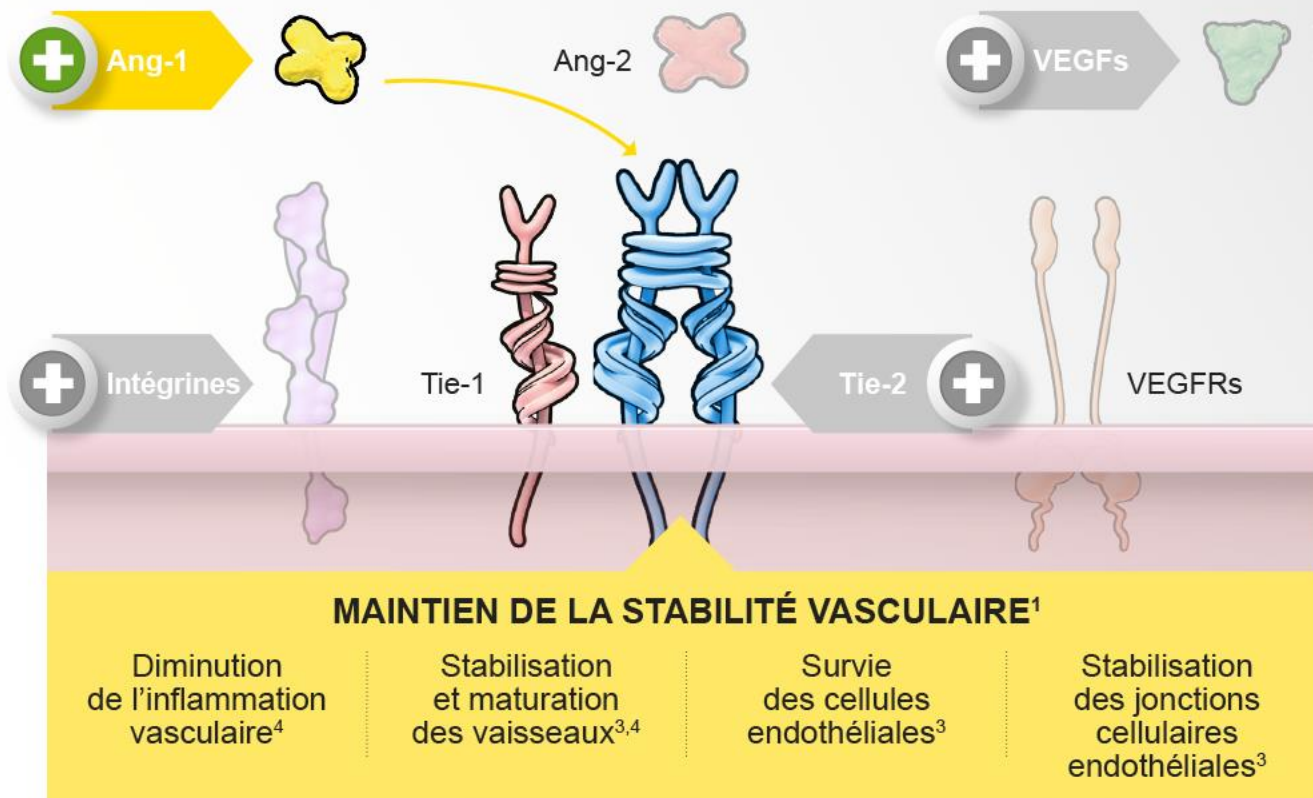
## EXPLOREZ 2 VOIES DE SIGNALISATION SYNERGIQUES<sup>2</sup>

APPUYEZ SUR UN FACTEUR DE CROISSANCE OU UN RÉCEPTEUR POUR EN SAVOIR PLUS



### Ang-1 :<sup>3</sup>

- Facteur de croissance exprimé dans les cellules neuronales entourant les vaisseaux rétiens de la couche ganglionnaire et de la nucléaire interne
- Agoniste puissant du récepteur Tie-2
- Induit la phosphorylation de Tie-2



EN CONDITIONS PHYSIOLOGIQUES

EN CONDITIONS PATHOLOGIQUES



**Tie** : Tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains ; **VEGF** : vascular endothelial growth factor ; **VEGFR** : vascular endothelial growth factor receptor ; **Ang** : angiopoïétine ; **VEGFRs** : VEGFR1 et VEGFR2 ; **VEGFs** : VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C et VEGF-D.

1. Prem Senthil M, et al. *J Patient Rep Outcomes*. 2017;1(1):15 ; 2. Heier JS et al. *Retina*. 2021;41:1-19 ; 3. Saharinen P et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2017 Sep;16(9):635-661 ; 4. Bolinger MT and Antonetti DA. *Int J Mol Sci*. 2016 Sep 7;17(9):1498.

Roche

# VEGF-R & TIE-2



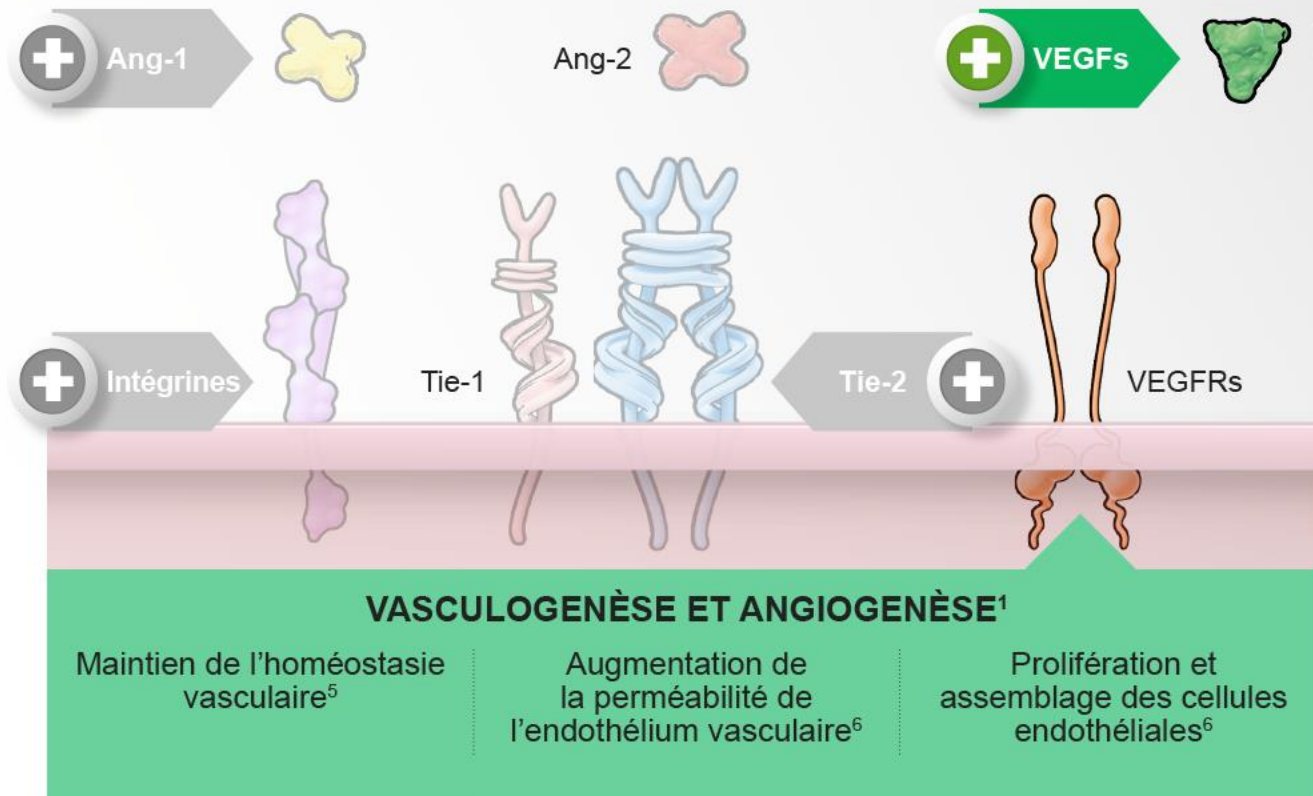
## EXPLOREZ 2 VOIES DE SIGNALISATION SYNERGIQUES<sup>2</sup>

APPUYEZ SUR UN FACTEUR DE CROISSANCE OU UN RÉCEPTEUR POUR EN SAVOIR PLUS



VEGFs :<sup>5</sup>

- Facteurs de croissance proangiogéniques
- Ciblent majoritairement les cellules endothéliales



**Tie** : Tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains ; **VEGF** : vascular endothelial growth factor ; **VEGFR** : vascular endothelial growth factor receptor ; **Ang** : angiopoïétine ; **VEGFRs** : VEGFR1 et VEGFR2 ; **VEGFs** : VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C et VEGF-D.

1. Prem Senthil M, *et al. J Patient Rep Outcomes*. 2017;1(1):15 ; 2. Heier JS *et al. Retina*. 2021;41:1-19 ; 5. Apte RS, Shen DS and Ferrara N. *Cell*. 2019 March 07; 176(6): 1248–1264 ; 6. Carmeliet P and Jain RK. *Nature*. 2011 May 19; 473(7347): 298–307.



Roche

# VEGF-R & TIE-2



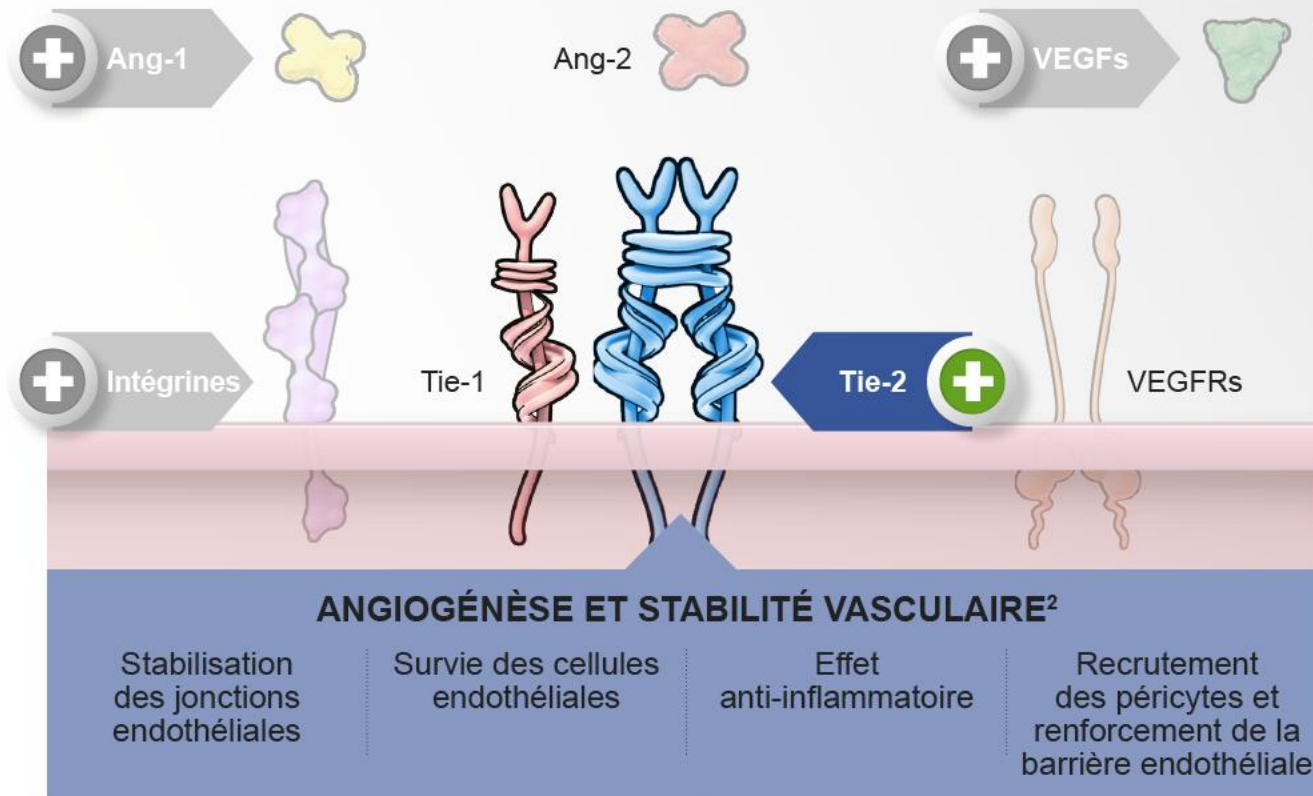
## EXPLOREZ 2 VOIES DE SIGNALISATION SYNERGIQUES<sup>2</sup>

APPUYEZ SUR UN FACTEUR DE CROISSANCE OU UN RÉCEPTEUR POUR EN SAVOIR PLUS



Tie-2 :<sup>2</sup>

- Récepteur transmembranaire liant Ang-1 et Ang-2
- Exprimé quasi exclusivement dans l'endothélium vasculaire



EN CONDITIONS PHYSIOLOGIQUES

EN CONDITIONS PATHOLOGIQUES

**Tie** : Tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains ; **VEGF** : vascular endothelial growth factor ; **VEGFR** : vascular endothelial growth factor receptor ; **Ang** : angiopéptine ; **VEGFRs** : VEGFR1 et VEGFR2 ; **VEGFs** : VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C et VEGF-D.  
2. Heier JS *et al. Retina.* 2021;41:1-19



# VEGF-R & TIE-2



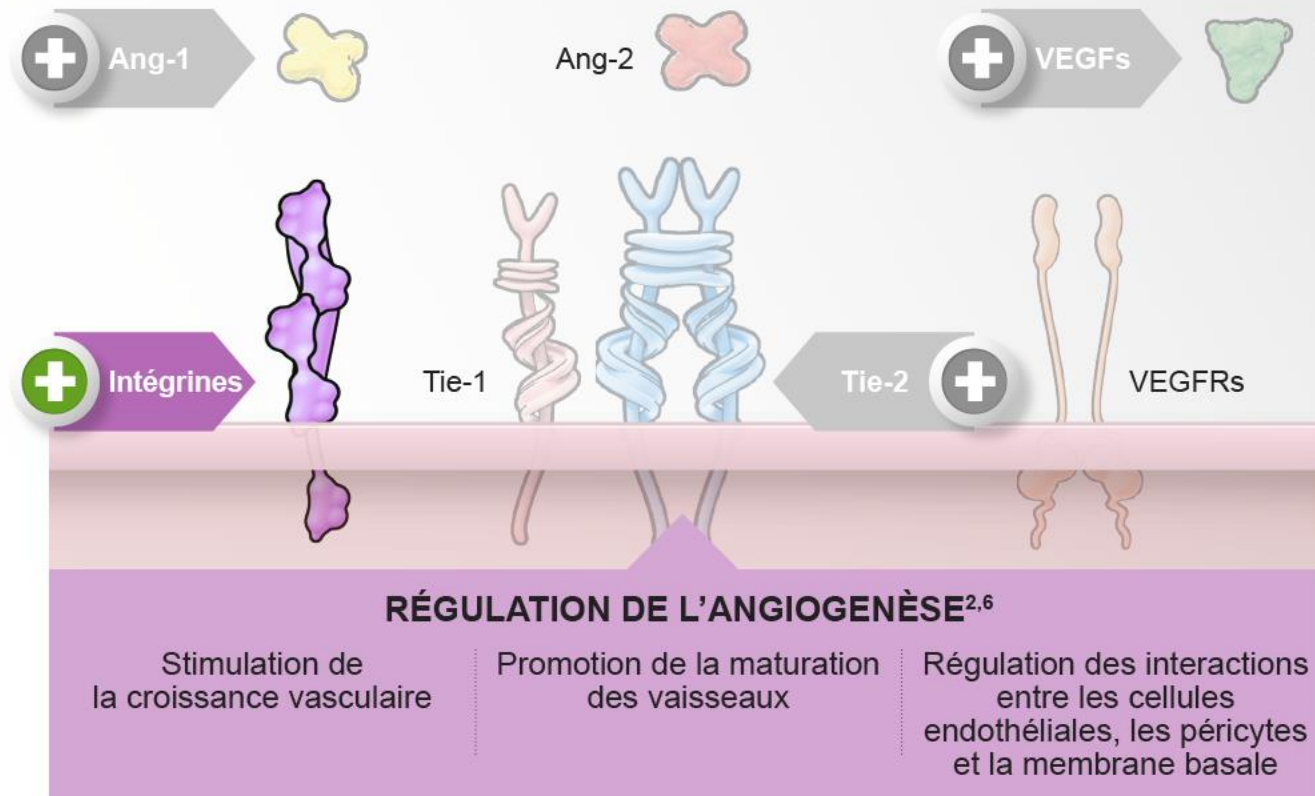
## EXPLOREZ 2 VOIES DE SIGNALISATION SYNERGIQUES<sup>2</sup>

APPUYEZ SUR UN FACTEUR DE CROISSANCE OU UN RÉCEPTEUR POUR EN SAVOIR PLUS



### Intégrines<sup>2,6</sup>

- Récepteurs membranaires
- Médiateur de l'adhésion à la matrice extracellulaire
- Régulation angiogénèse



**Tie** : Tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains ; **VEGF** : vascular endothelial growth factor ; **VEGFR** : vascular endothelial growth factor receptor ; **Ang** : angiopéptine ; **VEGFRs** : VEGFR1 et VEGFR2 ; **VEGFs** : VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C et VEGF-D.  
2. Heier JS *et al. Retina*. 2021;41:1-19 ; 6. Carmeliet P and Jain RK. *Nature*. 2011 May 19; 473(7347): 298–307.

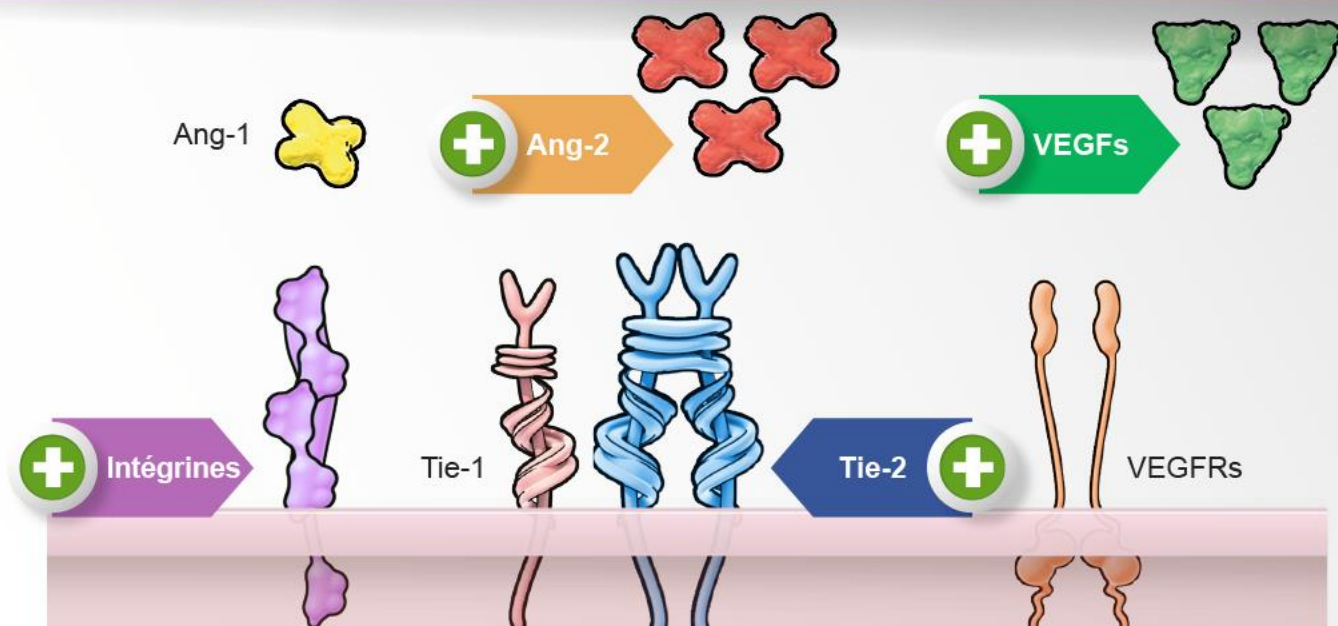


# VEGF-R & TIE-2



## EXPLOREZ 2 VOIES DE SIGNALISATION SYNERGIQUES<sup>2</sup>

APPUYEZ SUR UN FACTEUR DE CROISSANCE OU UN RÉCEPTEUR POUR EN SAVOIR PLUS



EN CONDITIONS  
PHYSIOLOGIQUES



EN CONDITIONS  
PATHOLOGIQUES

### SWITCH ANGIOGÉNIQUE

Processus activé en conditions pathologiques  
(ischémie, hypoxie, hyperglycémie, inflammation)<sup>2,7</sup>

- Expression d'Ang-1 à un niveau inchangé
- Surexpression des VEGFs et d'Ang-2

Ang-2 devient un antagoniste compétitif de Ang-1 sur Tie-2 en s'y fixant mais sans le phosphoryler

Potentialisation des effets des VEGFs par Ang-2 via la voie des intégrines et le blocage de Tie-2

Tie : Tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains ; VEGF : vascular endothelial growth factor ; VEGFR : vascular endothelial growth factor receptor ; Ang : angiopoïétine ; VEGFRs : VEGFR1 et VEGFR2 ; VEGFs : VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C et VEGF-D.  
2. Heier JS *et al. Retina.* 2021;41:1-19 ; 7. Joussen AM, *et al. Eye.* 2021;35:1305-1316.



# VEGF-R & TIE-2



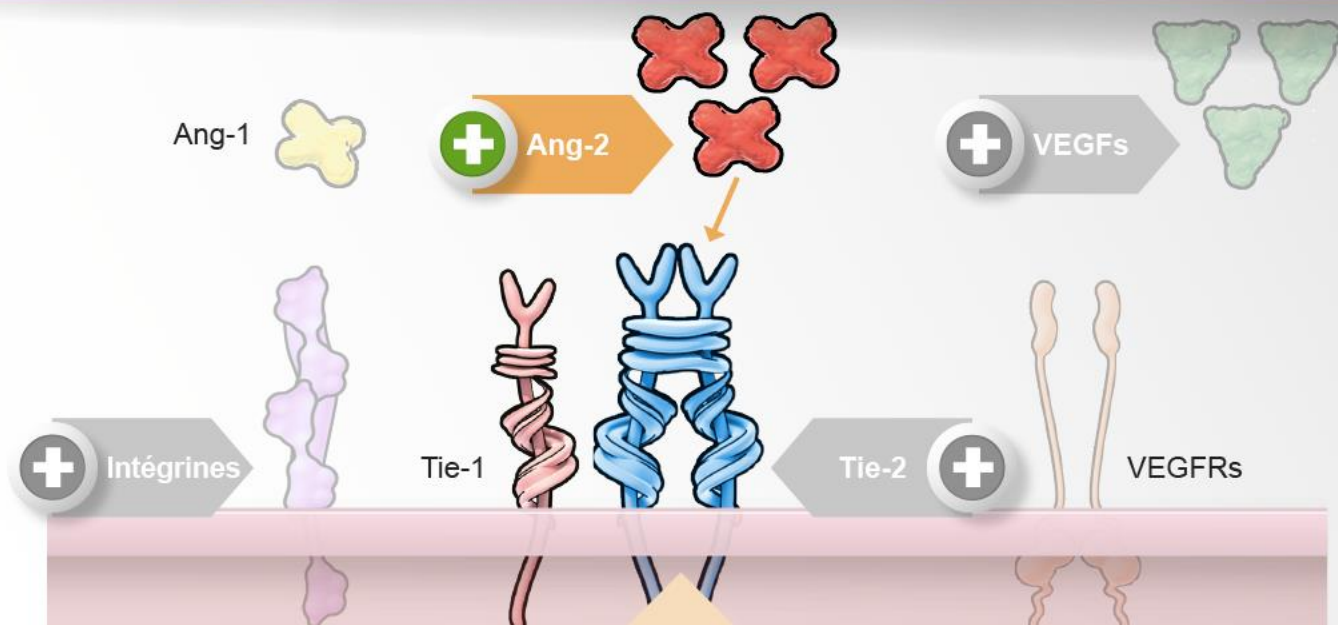
## EXPLOREZ 2 VOIES DE SIGNALISATION SYNERGIQUES<sup>2</sup>

APPUYEZ SUR UN FACTEUR DE CROISSANCE OU UN RÉCEPTEUR POUR EN SAVOIR PLUS



Ang-2<sup>4,8</sup>

- Expression élevée en réponse à l'hyperglycémie, l'hypoxie et le stress oxydatif
- Expression élevée dans l'humeur vitrée de patients diabétiques non contrôlés



EN CONDITIONS  
PHYSIOLOGIQUES

EN CONDITIONS  
PATHOLOGIQUES

### RÔLE CENTRAL DANS L'INSTABILITÉ VASCULAIRE<sup>9</sup>

#### En présence de VEGF

Augmentation de la perméabilité vasculaire, de l'angiogenèse et formation de vaisseaux immatures (absence de jonctions serrées).<sup>9</sup>

#### En l'absence de VEGF

Régression des vaisseaux et apoptose des cellules endothéliales<sup>9,10</sup>

Effet pro-inflammatoire<sup>3,9</sup>



**Tie** : Tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains ; **VEGF** : vascular endothelial growth factor ; **VEGFR** : vascular endothelial growth factor receptor ; **Ang** : angiopoïétine ; **VEGFRs** : VEGFR1 et VEGFR2 ; **VEGFs** : VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C et VEGF-D.

**2.** Heier JS *et al. Retina.* 2021;41:1-19 ; **3.** Saharinen P, Eklund L and Alitalo K. *Nat Rev Drug Discov.* 2017 Sep;16(9):635-661 ; **4.** Bolinger MT and Antonetti DA. *Int J Mol Sci.* 2016 Sep 7;17(9):1498 ; **8.** Hussain RM, *et al. Expert Opin Investig Drugs.* 2019 Oct;28(10):861-869 ; **9.** Akwii RG *et al. Cells.* 2019, 8, 471 ; **10.** Scholz A, *et al. Ann N Y Acad Sci.* 2015 Jul;1347:45-51.

Roche



# VEGF-R & TIE-2



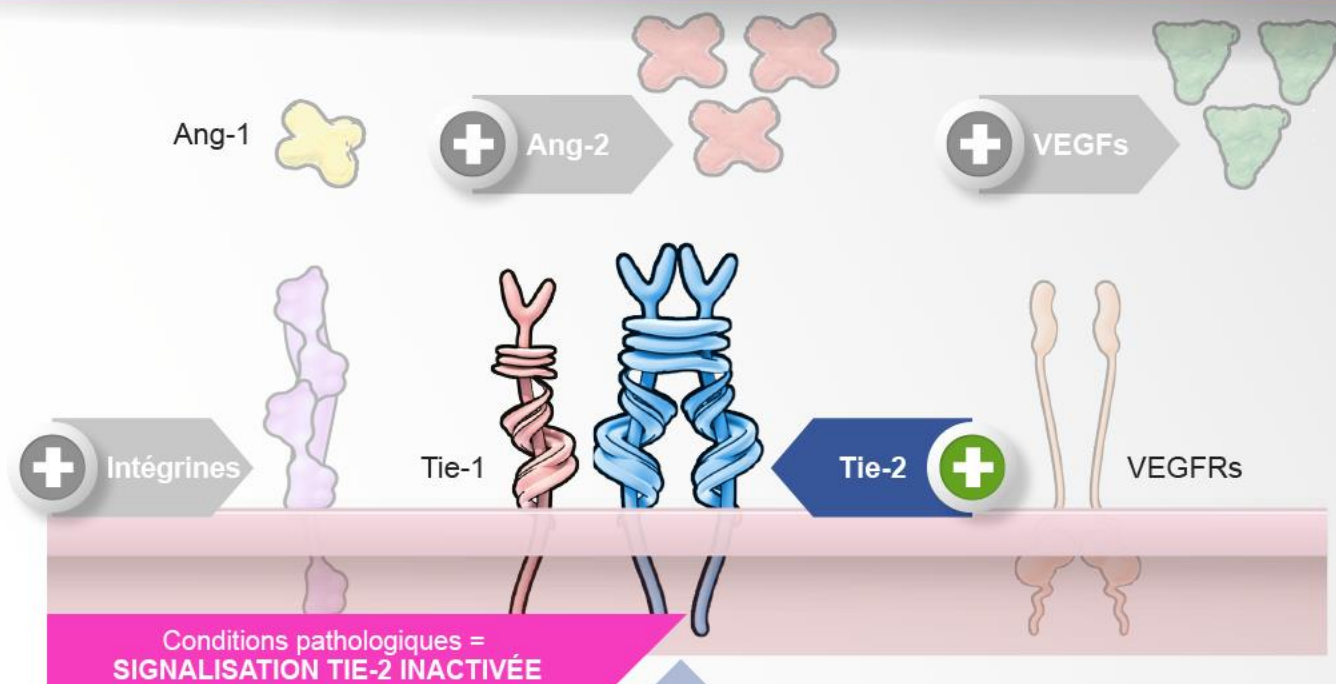
## EXPLOREZ 2 VOIES DE SIGNALISATION SYNERGIQUES<sup>2</sup>

APPUYEZ SUR UN FACTEUR DE CROISSANCE OU UN RÉCEPTEUR POUR EN SAVOIR PLUS



Tie-2 :<sup>2</sup>

- Récepteur dont la phosphorylation est bloquée par la fixation d'Ang-2



EN CONDITIONS  
PHYSIOLOGIQUES

EN CONDITIONS  
PATHOLOGIQUES

### ANGIOGÉNÈSE ET INSTABILITÉ VASCULAIRE<sup>2,7</sup>

Déstabilisation vasculaire  
par détachement  
des péricytes

Augmentation des cytokines  
pro-angiogéniques et  
pro-inflammatoires

Adhésion des leucocytes  
et transmigration dans  
les tissus en réponse  
aux cytokines  
pro-inflammatoires

Tie : Tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains ; VEGF : vascular endothelial growth factor ; VEGFR : vascular endothelial growth factor receptor ; Ang : angiopéptine ; VEGFRs : VEGFR1 et VEGFR2 ; VEGFs : VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C et VEGF-D.  
2. Heier JS *et al. Retina.* 2021;41:1-19 ; 7. Joussen AM, *et al. Eye.* 2021;35:1305-1316.

Roche

# VEGF-R & TIE-2



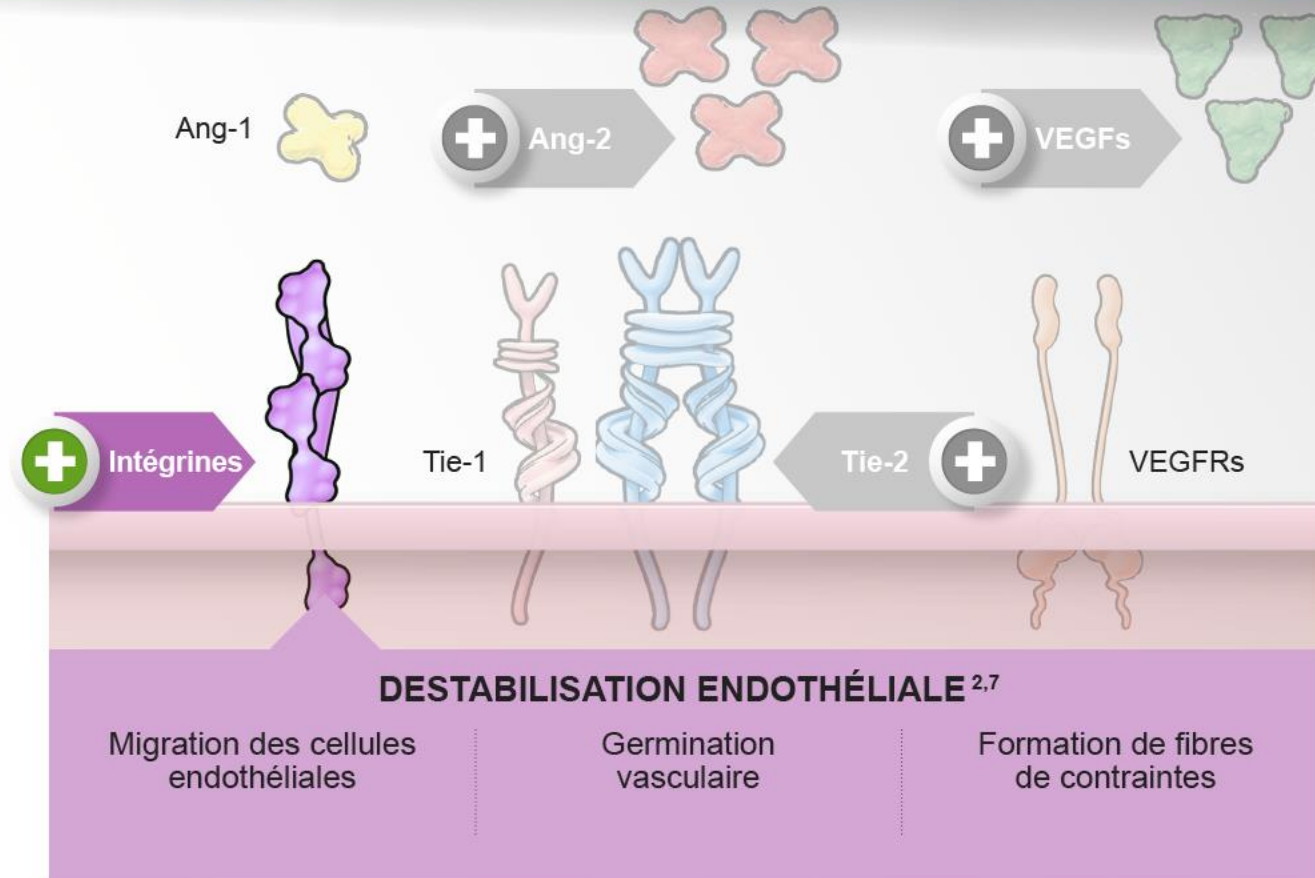
## EXPLOREZ 2 VOIES DE SIGNALISATION SYNERGIQUES<sup>2</sup>

APPUYEZ SUR UN FACTEUR DE CROISSANCE OU UN RÉCEPTEUR POUR EN SAVOIR PLUS



### Intégrines<sup>2,7</sup>

- Récepteurs transmembranaires
- Récepteurs d'Ang-2 (affinité moindre qu'avec Tie-2)
- Rôle dans la déstabilisation endothéliale



**Tie** : Tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains ; **VEGF** : vascular endothelial growth factor ; **VEGFR** : vascular endothelial growth factor receptor ; **Ang** : angiopéptine ; **VEGFRs** : VEGFR1 et VEGFR2 ; **VEGFs** : VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C et VEGF-D.  
2. Heier JS *et al. Retina.* 2021;41:1-19 ; 7. Joussen AM, *et al. Eye.* 2021;35:1305-1316.

Roche

# VEGF-R & TIE-2



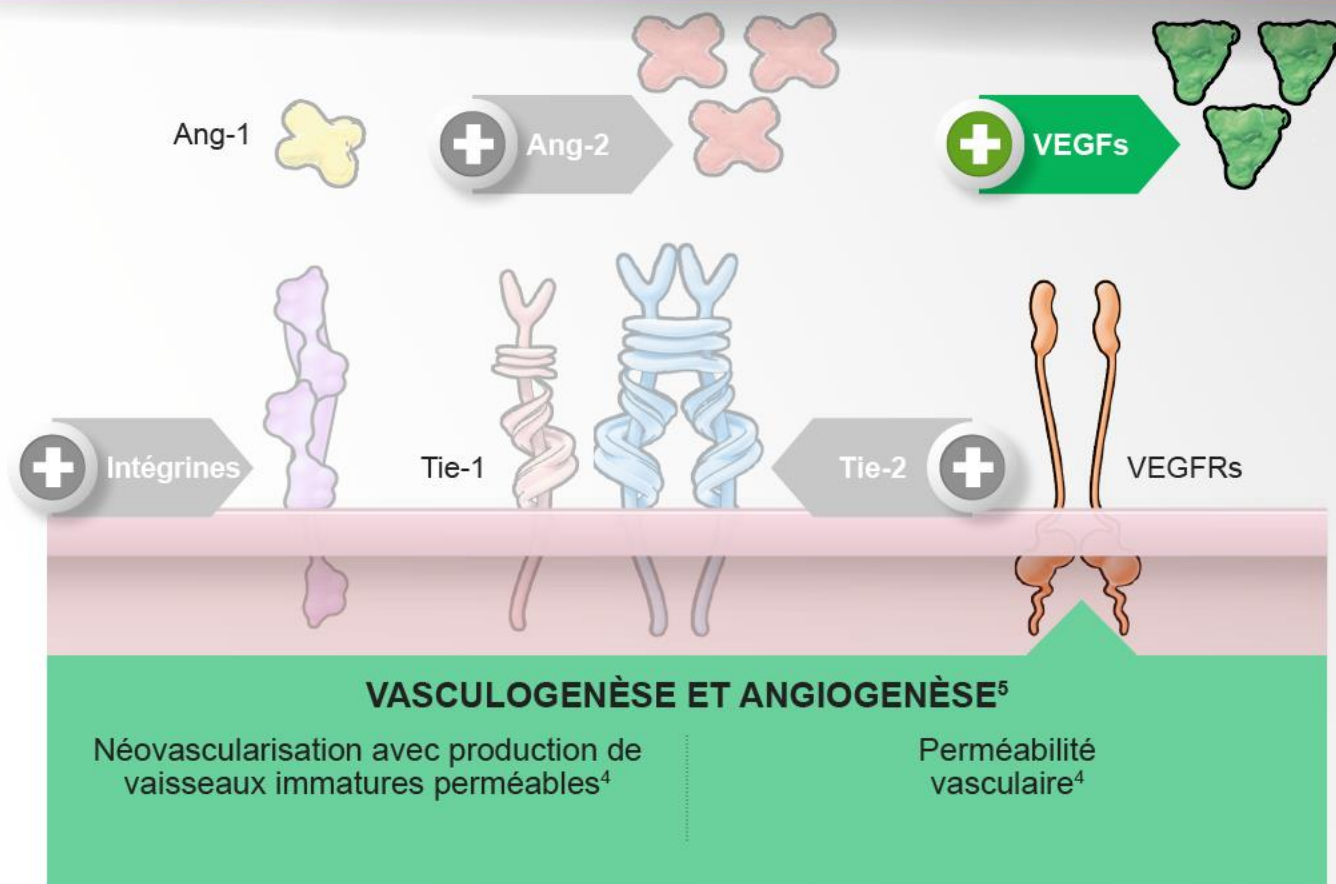
## EXPLOREZ 2 VOIES DE SIGNALISATION SYNERGIQUES<sup>2</sup>

APPUYEZ SUR UN FACTEUR DE CROISSANCE OU UN RÉCEPTEUR POUR EN SAVOIR PLUS



VEGFs :<sup>5</sup>

- Facteurs de croissance proangiogéniques
- Ciblent majoritairement les cellules endothéliales



**Tie** : Tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains ; **VEGF** : vascular endothelial growth factor ; **VEGFR** : vascular endothelial growth factor receptor ; **Ang** : angiopéptine ; **VEGFRs** : VEGFR1 et VEGFR2 ; **VEGFs** : VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C et VEGF-D.  
2. Heier JS *et al. Retina*. 2021;41:1-19 ; 4. Bolinger MT and Antonetti DA. *Int J Mol Sci*. 2016 Sep 7;17(9):1498 ; 5. Apte RS, Shen DS and Ferrara N. *Cell*. 2019 March 07; 176(6): 1248–1264.

Roche



# PATHOLOGIES RÉTINIENNES



LA VOIE DES RÉCEPTEURS AUX VEGFs  
N'EST PAS LA SEULE VOIE IMPLIQUÉE  
DANS LE DÉVELOPPEMENT  
DES PATHOLOGIES RÉTINIENNES.<sup>1</sup>



1. Prem Senthil M, et al. *J Patient Rep Outcomes*. 2017;1(1):15  
M-FR-00005451-1.0 – Établi en novembre 2021.



Pour en savoir plus, venez visiter le site  
[RochePro.fr](https://www.RochePro.fr) en flashant ce QR code





## BIBLIOGRAPHIE

1. Prem Senthil M, *et al.* Exploring the quality of life issues in people with retinal diseases: a qualitative study. *J Patient Rep Outcomes*. 2017;1(1):15.
2. Heier JS *et al.* The angiotensin/Tie pathway in retinal vascular diseases. *Retina*. 2021;41:1-19.
3. Saharinen P, Eklund L and Alitalo K. Therapeutic targeting of the angiotensin–TIE pathway. *Nat Rev Drug Discov*. 2017 Sep;16(9):635-661.
4. Bolinger MT and Antonetti DA. Moving Past Anti-VEGF: Novel Therapies for Treating Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci*. 2016 Sep 7;17(9):1498.
5. Apte RS, Shen DS and Ferrara N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell*. 2019 March 07; 176(6): 1248–1264.
6. Carmeliet P and Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*. 2011 May 19; 473(7347): 298–307.
7. Jousseaume AM, *et al.* Angiotensin/Tie2 signalling and its role in retinal and choroidal vascular diseases: a review of preclinical data. *Eye*. 2021;35:1305-1316.
8. Hussain RM, *et al.* Tie-2/Angiotensin pathway modulation as a therapeutic strategy for retinal disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019 Oct;28(10):861-869.
9. Akwii RG *et al.* Role of Angiotensin-2 in Vascular Physiology and Pathophysiology. *Cells*. 2019, 8, 471.
10. Scholz A, *et al.* Angiotensin-2: a multifaceted cytokine that functions in both angiogenesis and inflammation. *Ann N Y Acad Sci*. 2015 Jul;1347:45-51.

ez visiter le site  
t ce QR code