Revues générales

Voie angiopoïétine/Tie2 : une voie de signalisation impliquée dans la physiopathologie des maladies rétiniennes

RÉSUMÉ : La voie de signalisation angiopoïétine/Tie2 (Ang/Tie2) possède un rôle essentiel dans le développement et le maintien du réseau vasculaire rétinien. En condition physiologique, l'angiopoïétine-1 se lie et active le récepteur Tie2, favorisant la survie et la stabilité de l'endothélium vasculaire. Dans les conditions pathologiques, une augmentation de l'expression de l'angiopoïétine-2 est observée. L'angiopoïétine-2 est un antagoniste du récepteur Tie2 qu'elle inactive. Elle potentialise également les effets du VEGF-A, conduisant à une rupture de la barrière hématorétinienne, et au développement d'une inflammation et d'une néoangiogénèse.

Ces facteurs intervenant dans la physiopathologie de la plupart des pathologies rétiniennes vasculaires, il semble légitime de développer des molécules capables de cibler et de moduler cette voie de signalisation Ang/Tie2.

S. BAILLIF[1], C. DOT[2]
[1] Service d'Ophtalmologie, CHU de NICE.
[2] Service d'Ophtalmologie, Hôpital Desgenettes, LYON.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), l'œdème maculaire diabétique (OMD) et la rétinopathie diabétique (RD) font partie des principales causes de cécité dans le monde [1, 2]. Bien que ces maladies aient des caractéristiques physiopathologiques et cliniques différentes, elles ont en commun une rupture de la barrière hématorétinienne, une inflammation et une néovascularisation anormale au sein de la rétine [3].

Au cours des deux dernières décennies, le traitement de ces pathologies a été révolutionné par le développement de thérapies inhibant la voie de signalisation du VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), un facteur de croissance impliqué dans l'angiogenèse et la perméabilité vasculaire [4].

Les injections intravitréennes d'anti-VEGF sont efficaces pour la majorité des patients et ont considérablement amélioré le pronostic des pathologies rétiniennes vasculaires. Cependant, des besoins non couverts persistent encore. En effet, plus de 40 % des patients atteints de DMLA exsudative et environ 1/3 des patients atteints d'OMD répondent insuffisamment au traitement et/ou ne parviennent pas à obtenir un assèchement rétinien complet ou un gain d'acuité visuel suffisant, malgré un intervalle d'injections adéquat [5-8]. Parfois, le nombre d'injections intravitréennes nécessaires associé aux consultations médicales pour suivre et traiter de manière efficace le patient est tel qu'il représente un "fardeau" important (pouvant conduire à une mauvaise observance thérapeutique). Enfin, un pour-

centage de patients reçoit un nombre d'injections inférieur aux recommandations, ce qui entraîne un gain d'acuité visuelle sous-optimal [9, 10].

La recherche de nouvelles cibles thérapeutiques reste donc primordiale afin d'améliorer le pronostic fonctionnel des patients et de leur offrir des traitements plus durables, donc moins lourds et moins contraignants. Ainsi, la voie de signalisation Ang/Tie2 (angiopoïétines/*Tyrosine kinase with Immunoglobulin and Epidermal growth factor homology domains 2*) impliquée dans la stabilité vasculaire [11] représente une nouvelle cible de choix pour le traitement des pathologies rétiniennes vasculaires.

Les acteurs clés de la voie Ang/Tie2 (*fig. 1*)

Il existe cinq acteurs clés de la voie Ang/Tie2 : les angiopoïétines-1 et 2, les récepteurs Tie1 et Tie2, et le récepteur VE-PTP (*vascular endothelial tyrosine phosphatase*).

1. Les angiopoïétines Ang-1 et Ang-2

Les facteurs de croissance Ang-1 et Ang-2 sont des ligands du récepteur Tie2, se liant au même site de fixation avec une affinité identique [12]. Ang-1 est un agoniste fort du récepteur Tie2 [13] contrairement à Ang-2 qui peut jouer un rôle d'agoniste faible ou d'antagoniste de ce même récepteur, en fonction du contexte [14].

Indépendamment du récepteur Tie2, les angiopoïétines vont également pouvoir se lier au niveau des intégrines (α5β1 [3], αvb5 [15], α3β [16]) et ainsi les activer.

Concernant sa localisation, Ang-1 est majoritairement exprimé dans les cellules périvasculaires et notamment les péricytes. Au niveau de l'œil, elle est retrouvée dans les péricytes de la choroïde et dans les cellules neuronales qui entourent les vaisseaux rétiniens de la couche ganglionnaire et nucléaire interne [17]. Ang-1 n'est *a priori* pas exprimée dans les péricytes des vaisseaux rétiniens adultes [17].

L'angiopoïétine-2, quant à elle, est exprimée par les cellules endothéliales vasculaires. Au niveau de la rétine, elle est exprimée en faible quantité dans les vaisseaux matures par les cellules endothéliales du plexus capillaire profond [18].

L'angiopoïétine-2 est donc un acteur clé des mécanismes impliqués dans les pathologies rétiniennes vasculaires.

À noter que l'action de l'angiopoïétine-2 ne se limite pas au contingent oculaire. En effet, une surexpression d'Ang-2 est également retrouvée dans de nombreux cancers (mélanome, glioblastome, cancer colorectal, cancer du poumon non à petites cellules…) [19, 20]. Plus le taux d'Ang-2 est élevé, plus la progression du cancer est importante. Cette surexpres-

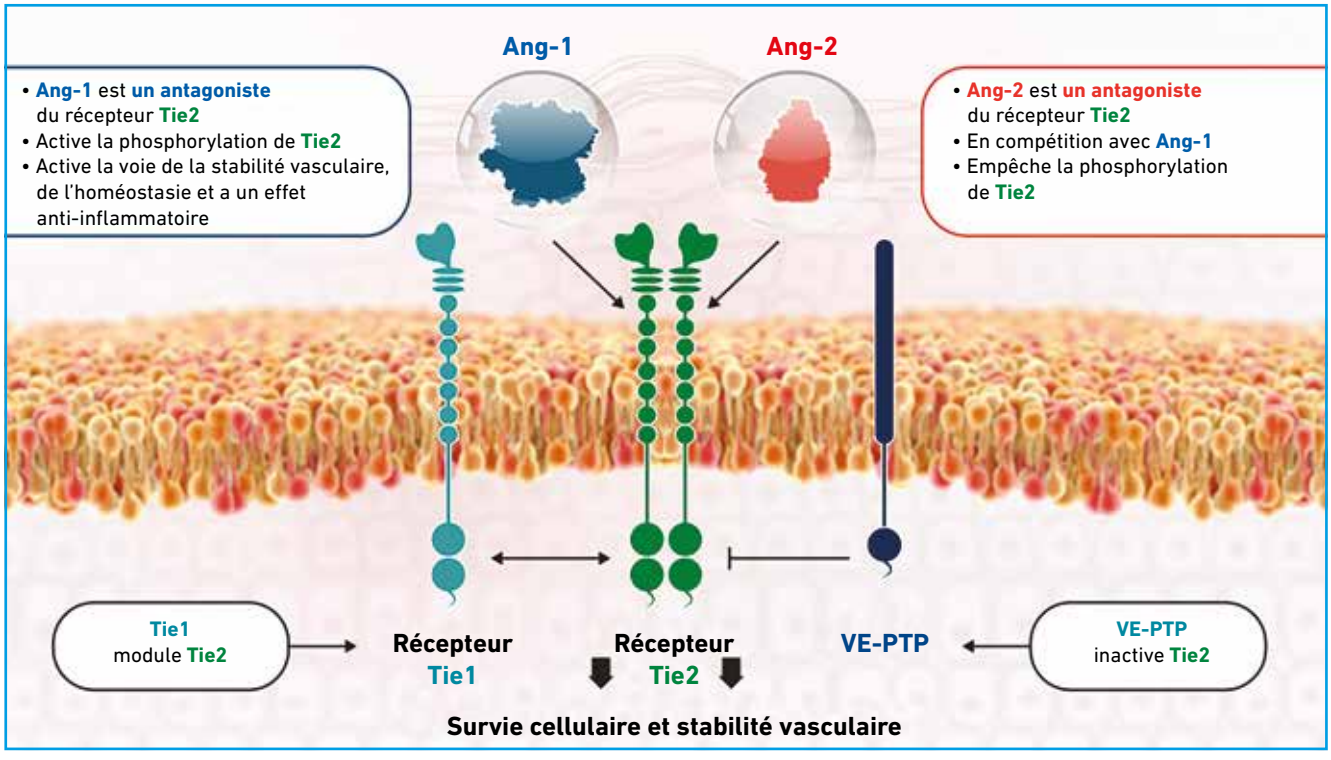

Fig. 1 : Les acteurs clés de la voie Ang/Tie2 (adapté de [14]).

Revues générales

sion d'Ang-2 a également été décrite dans l'insuffisance rénale chronique, les ulcères veineux de la jambe et certaines pathologies pulmonaires. Ces éléments montrent l'importance que représente l'action de la voie de signalisation Ang/Tie2 dans tout l'organisme.

2. Les récepteurs Tie1 et Tie2

Les récepteurs Tie1 et Tie2 sont des récepteurs transmembranaires tyrosine kinase qui comportent 76 % d'homologie dans leur domaine intracellulaire et 33 % d'homologie dans leur domaine extracellulaire [21]. Ces récepteurs sont principalement exprimés dans les cellules endothéliales vasculaires [19] et peuvent également être retrouvés dans les cellules hématopoïétiques [22]. Tie2 est également exprimé dans les péricytes [23].

Ang-1 et Ang-2 se lient au récepteur Tie2 au niveau de son domaine extracellulaire [21]. Cette liaison avec ces angiopoïétines va réguler son activité en modulant son état de phosphorylation. Tie2 est en effet actif lorsqu'il est phosphorylé et participe alors à la survie des cellules endothéliales, au recrutement des péricytes et à l'intégrité de la barrière endothéliale [14].

Tie1, quant à lui, a longtemps été considéré comme un récepteur orphelin et ne se lie pas aux angiopoïétines [14]. Une étude récente a montré qu'il pouvait se lier à la protéine LECT2 (*leukocyte cell-derived chemotaxin 2*) impliquée dans la fibrogenèse hépatique [24]. Tie1 régule négativement son homologue Tie2 en le déphosphorylant [14].

3. Le récepteur VE-PTP

Le VE-PTP est un récepteur transmembranaire tyrosine phosphatase exprimé spécifiquement dans les cellules endothéliales [25]. En déphosphorylant Tie2, le VE-PTP régule négativement la voie de signalisation associée et contribue donc à la déstabilisation vasculaire [26, 27].

Mécanismes de la voie de signalisation Ang/Tie2

1. En condition physiologique : stabilisation du réseau vasculaire rétinien par Ang-1 et Tie2 (*fig. 2*)

En condition physiologique, l'angiopoïétine-1 est constitutivement exprimée à des niveaux très supérieurs à ceux de l'angiopoïétine-2 [14]. La liaison de Ang-1 à son récepteur Tie2 va induire la phosphorylation de ce dernier et par conséquent son activation [14].

Ainsi, Tie2 activé induira à son tour l'activation des voies de signalisation d'aval, telles que celle impliquant les acteurs PI3K/AKT (*Phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B*). Cette voie joue notamment un rôle essentiel dans la stabilisation des cadhérines endothéliales vasculaires (VE-cadhérines) situées au niveau des jonctions des cellules endothéliales [14]. La stabilité et la survie des cellules endothéliales sont alors renforcées [3].

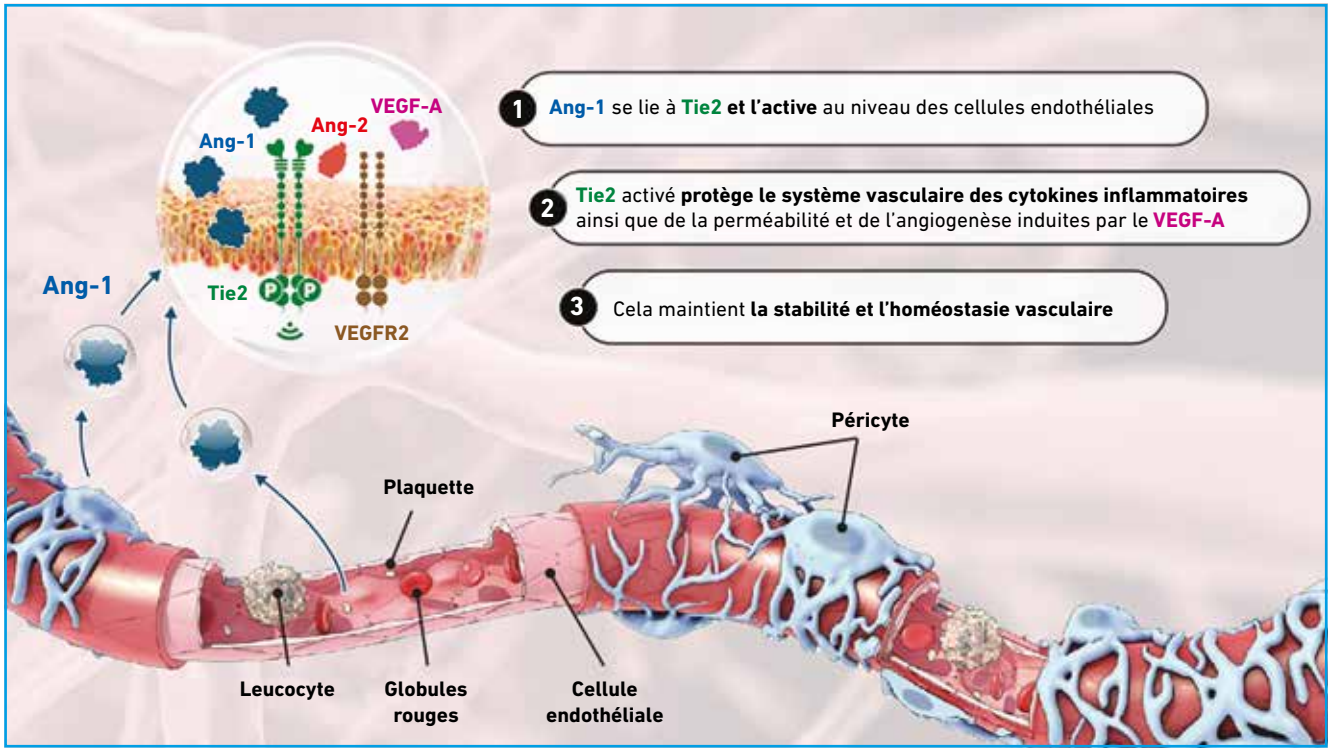

Fig. 2 : En condition physiologique, Ang-1 et Tie2 stabilisent le réseau vasculaire rétinien.

De plus, l'activation de la voie PI3K/AKT va réguler négativement l'expression du facteur de transcription FOXO1 (*Forhead box protein O1*), induisant une diminution de l'expression de Ang-2 [14].

La liaison de Ang-1 à Tie2 permet également le recrutement des péricytes et facilite leur fixation sur les parois vasculaires.

Tous ces mécanismes, que ce soit au niveau des péricytes ou des cellules endothéliales, contribuent à renforcer la stabilité vasculaire rétinienne.

Ang-1 est donc considéré comme un "frein moléculaire" à la déstabilisation vasculaire. Dans ces conditions homéostatiques, Ang-2 ne jouera qu'un rôle d'agoniste faible du récepteur Tie2.

2. En conditions pathologiques : switch angiogénique et impact de Ang-2 dans la rétine (*fig. 3*)

Dans des conditions de stress cellulaire, en cas d'ischémie, d'hypoxie, d'hyperglycémie ou d'inflammation, une hyperexpression du VEGF-A et de Ang-2 est observée, alors que l'expression de Ang-1 reste à un niveau constant : il y a donc un *switch* angiogénique [14, 19].

Les concentrations en angiopoïétine-2 deviennent supérieures à celles de l'angiopoïétine-1 [14]. Ang-2 va alors agir comme un antagoniste fort au niveau du récepteur Tie2 qui est inactivé, inhibant la voie de signalisation qui y est associée. Le "frein moléculaire" de Ang-1 est alors levé, ce qui aboutit à une déstabilisation de la barrière hémato-rétinienne et à une augmentation de plusieurs cytokines pro-angiogéniques et inflammatoires [11, 14].

De plus, les effets de Ang-2 au niveau de Tie2, mais également au niveau des intégrines auxquelles elle se fixe, vont potentialiser les effets du VEGF. Les cellules endothéliales seront en effet plus sensibles au VEGF-A, induisant une augmentation de la perméabilité de la barrière endothéliale, une perte des péricytes et une instabilité de la paroi vasculaire.

L'action synergique de Ang-2 et du VEGF favorise la formation de nouveaux vaisseaux et donc une angiogenèse anormale.

En conditions pathologiques, le VE-PTP va également s'activer et moduler négativement Tie2, renforçant les actions antagonistes de l'Ang-2 [14].

Confirmation préclinique in vitro du rôle de l'Ang-2 dans les maladies rétiniennes vasculaires

Différentes études menées à partir d'échantillons vitréens de patients atteints de RD ou de DMLA ont montré des niveaux élevés de VEGF-A et d'angiopoïétine-2 corrélés à la sévérité de la maladie [28-30].

Une autre étude a mesuré les concentrations en Ang-1 et Ang-2 dans des prélè-

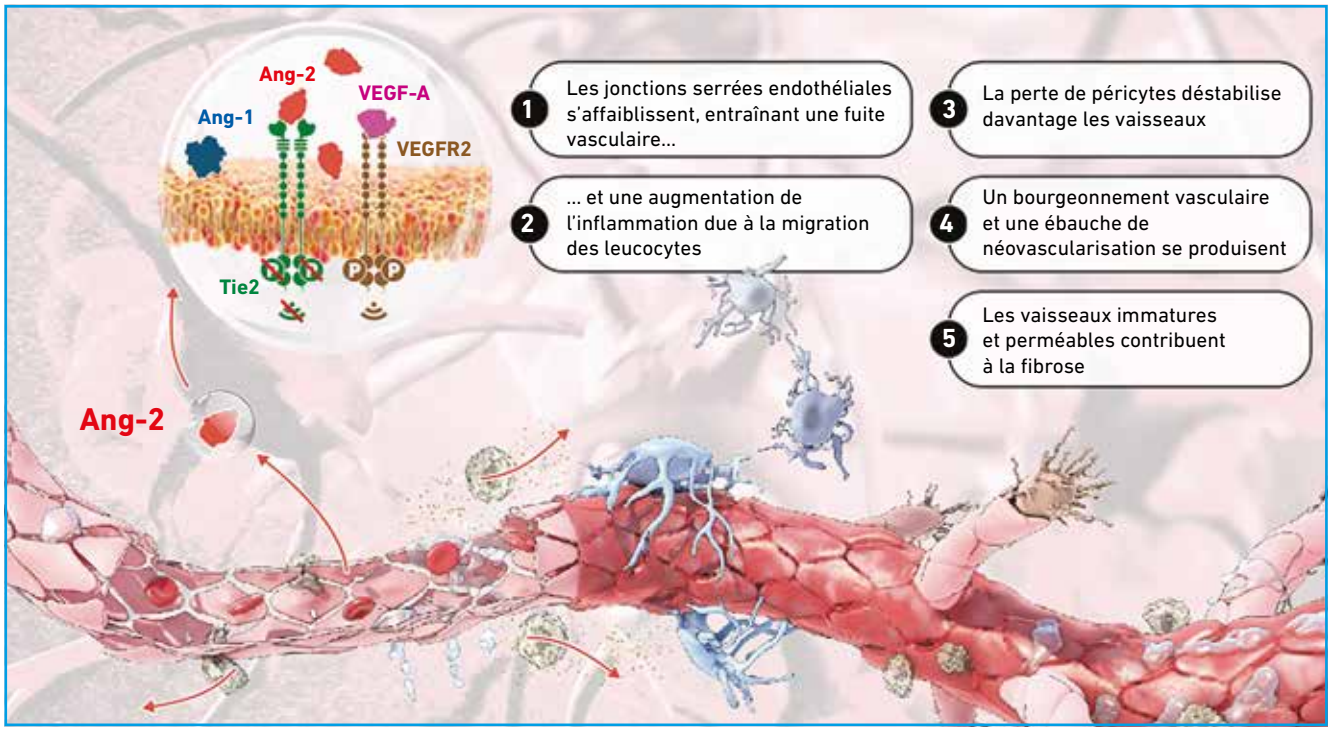

Fig. 3 : En conditions pathologiques : *switch* angiogénique et impact de Ang-2.

Revues générales

vements de vitrés de patients présentant une des quatre pathologies rétiniennes suivantes : DMLA, RD, RD proliférante ou occlusion veineuse rétinienne [31]. Les concentrations en Ang-1 étaient sensiblement les mêmes dans les prélèvements vitréens des malades comparées aux échantillons contrôles, alors que celles de l'Ang-2 étaient significativement supérieures pour les quatre pathologies. Ainsi, à titre d'exemple, la concentration moyenne en Ang-2 dans les échantillons contrôles était de 68,4 pg/mL, contre 139 pg/mL dans les prélèvements de vitrés de patients présentant une DMLA, 302 pg/mL en cas de RD, 1 140 pg/mL en cas d'occlusion veineuse rétinienne et 1 625 pg/mL en cas de RD proliférante [31].

Toutes ces études montrent une hyperexpression de l'angiopoïétine-2 dans ces pathologies rétiniennes vasculaires, alors que les concentrations en angiopoïétine-1 restent à un niveau basal.

POINTS **FORTS**

- La voie de signalisation angiopoïétine/Tie2 possède un rôle essentiel dans tout l'organisme, et notamment au niveau de la rétine.
- L'angiopoïétine-1 est un "frein moléculaire" à la déstabilisation vasculaire dans les conditions physiologiques.
- Un *switch* angiogénique est observé dans les pathologies rétiniennes vasculaires conduisant à une hyperexpression de l'angiopoïétine-2, alors que les concentrations en angiopoïétine-1 restent stables.
- Les études précliniques ont mis en évidence l'importance du rôle de l'angiopoitéine-2 et de son action synergique avec le VEGF-A dans les pathologies rétiniennes.

Confirmation préclinique in vivo du rôle de l'Ang-2 et du VEGF-A

1. Dans la fuite vasculaire et la néovascularisation

Plusieurs études menées *in vivo* ont étudié le rôle de l'Ang-2 dans la fuite vasculaire et la néovascularisation.

Tout d'abord, Ang-2 potentialise la fuite vasculaire induite par le VEGF. Des souris contrôles et des souris déficientes en angiopoïétine-2 ont reçu une injection intraveineuse de VEGF (0,25 mg/g) [32]. La perméabilité vasculaire a été mesurée au niveau des vaisseaux trachéaux par un test au bleu Evans (*Miles assay*). La fuite vasculaire induite par l'injection de VEGF était diminuée chez les souris déficientes en Ang-2 par rapport aux souris contrôles.

Dans une autre étude, l'inhibition concomitante de l'Ang-2 et du VEGF-A dans des cellules endothéliales humaines a permis de restaurer la fonction de la barrière endothéliale [31].

Linder *et al.* ont étudié l'impact de l'inhibition de l'Ang-2 et du VEGF-A sur plusieurs caractéristiques pathologiques retrouvées dans les maladies rétiniennes [33]. Pour ce faire, les auteurs ont utilisé un modèle murin développant spontanément des lésions néovasculaires choroïdiennes auquel ils ont injecté par voie intrapéritonéale des anticorps dirigés sélectivement contre l'Ang-2 ou le VEGF-A, ou des anticorps bispécifiques anti-Ang-2 et anti-VEGF-A. L'analyse par angiographie a révélé une diminution de la taille des néovaisseaux choroïdiens après le traitement à l'aide d'un anticorps anti-Ang-2 ou d'un anticorps anti-VEGF-A. Cette réduction était encore plus significative après injection de l'anticorps bispécifique anti-Ang-2/VEGF-A. Ces résultats confirment des résultats similaires obtenus chez le singe [31] et montrent que l'association anti-Ang-2/VEGF-A est plus efficace que l'anti-VEGF-A seul.

L'effet de l'angiopoïétine-2 sur la néovascularisation semble donc résulter en partie de son effet synergique avec le VEGF-A.

2. Dans l'inflammation

Plusieurs mécanismes impliqués dans l'inflammation sont modulés par les voies Ang/Tie2 et du VEGF-A.

Tout d'abord, la double inhibition de l'angiopoïétine-2 et du VEGF-A réduit la production de certaines cytokines. Par exemple, l'expression de l'interleukine 6 (IL6), connue pour être impliquée et hyperexprimée dans les réponses inflammatoires [34], a été mesurée dans un modèle murin de septicémie [35]. Dans cette étude, des souris en choc septique ont été traitées avec un anticorps contrôle non spécifique ou un anticorps sélectif anti-Ang-2/VEGF-A. Les souris ayant reçu l'anticorps contrôle présentaient un taux d'ARNm (acide ribonucléique messager) pour l'IL6 80 fois supérieur à celui des souris contrôles ne présentant pas de septicémie. Les souris traitées avec l'anticorps anti-Ang-2/VEGF-A présentaient, quant à elles, un taux d'ARNm pour l'IL6 seulement 10 fois supérieur à celui des souris contrôles non septiques, confirmant la diminution de l'expression de cette cytokine.

Dans un modèle murin d'uvéite induite par endotoxine, l'impact de l'injection

d'un anticorps bispécifique anti-Ang-2/VEGF-A a été mesuré sur l'infiltration leucocytaire [31]. Cette double inhibition a majoré la réduction du nombre de leucocytes au niveau de la rétine en comparaison avec un anticorps unique (anti-VEGF-A ou anti-Ang-2). Dans leur modèle murin de lésions néovasculaires choroïdiennes, Linder *et al.* ont évalué l'infiltration des cellules inflammatoires vers l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) et la choroïde après injection intrapéritonéale d'anticorps dirigés sélectivement contre l'Ang-2 ou le VEGF-A, ou d'anticorps bispécifiques anti-Ang-2/VEGF-A [33]. Ainsi, dès la première semaine post-injection, une diminution significative de l'infiltration des macrophages a été observée chez les souris traitées à l'aide d'un anticorps bispécifique anti-Ang-2/VEGF-A. À 5 semaines post-injection, l'effet anti-inflammatoire prolongé semblait résulter de l'inhibition particulière de Ang-2 puisque le traitement par un anticorps anti-Ang-2 seul diminuait l'infiltration des macrophages de la même manière que l'anticorps bispécifique.

Ainsi, la production de cytokines pro-inflammatoires, la transmigration des leucocytes et l'infiltration des macrophages semblent médiées par l'intermédiaire des voies Ang/Tie2 et du VEGF-A.

3. Dans la fibrose

Il a été montré dans une expérience de lésion tissulaire auriculaire (trou de 2,05 mm percé au centre de la partie cartilagineuse de l'oreille) qu'une fermeture plus rapide de la plaie associée à une fibrose était observée chez les souris déficientes en angiopoïétine-1 par rapport aux souris contrôles non déficientes [36].

L'impact de l'absence d'expression de l'Ang-1 sur la fibrose a été étudié chez des souris diabétiques [36]. Ces dernières ont reçu des injections de streptozotocine, une toxine des cellules β du pancréas, induisant un diabète. L'expansion de la matrice mésangiale et de la glomérulosclérose rénale chez les souris diabétiques déficientes en Ang-1 était supérieure à celle observée chez les souris non déficientes. Chez ces mêmes souris déficientes en Ang-1, la glomérulosclérose fut responsable d'une mortalité de 20 % alors qu'aucun décès ne fut observé chez les souris diabétiques contrôles.

Linder *et al.* ont également étudié l'impact de l'inhibition de l'Ang-2 et du VEGF-A sur le développement des dépôts de fibronectine dans l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) et de la choroïde. Les dépôts de fibronectine sont considérés comme un marqueur de fibrose. Leur modèle murin développant des lésions néovasculaires choroïdiennes a reçu une injection intrapéritonéale d'anticorps dirigés sélectivement contre l'Ang-2 ou le VEGF-A, ou d'anticorps bispécifiques anti-Ang-2/VEGF-A. Dès la première semaine post-injection, une diminution significative de l'accumulation de la fibronectine a été observée chez les souris traitées à l'aide d'un anti-Ang-2 et de l'anticorps bispécifique anti-Ang-2/VEGF-A. Cet effet se prolongeait à 5 semaines, plus marqué avec la double inhibition de l'Ang-2 et du VEGF-A [33].

Ainsi, on peut émettre l'hypothèse que la voie Ang/Tie2 et le VEGF-A joueraient également un rôle dans l'apparition de la fibrose.

Conclusion

De nombreuses études précliniques confirment l'importance de la voie Ang/Tie2 dans la physiopathologie de nombreuses maladies rétiniennes vasculaires, par son implication dans les mécanismes de stabilité vasculaire et de l'angiogenèse. De plus, son action synergique avec le VEGF-A renforce l'intérêt de cibler cette voie de signalisation par de nouvelles molécules thérapeutiques, en particulier dans le traitement de la DMLA exsudative, de l'OMD et de la RD.

BIBLIOGRAPHIE

1. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S *et al.* Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*, 2017;n5: e1221-e1234.
2. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N *et al.* The prevalence of retinal vein occlusion: *pool*ed data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*, 2010;117:313-319.e311.
3. Nguyen QD, Heier JS, Do DV *et al.* The Tie2 signaling pathway in retinal vascular diseases: a novel therapeutic target in the eye. *Int J Retina Vitreous*, 2020;6:48.
4. Ferrara N. VEGF and Intraocular Neovascularization: From Discovery to Therapy. *Transl Vis Sci Technol*, 2016; 5:10.
5. Mettu PS, Allingham MJ, Cousins SW. Incomplete response to anti-vegf therapy in neovascular AMD: exploring disease mechanisms and therapeutic opportunities. *Prog Retin Eye Res*, 2021;82:100906.
6. Broadhead GK, Hong T, Chang AA. Treating the untreatable patient: current options for the management of treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*, 2014;92:713-723.
7. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Elman MJ, Aiello LP, *et al.* Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2010;117:1064-1077.e35.
8. Gonzalez VH, Campbell J, Holekamp NM *et al.* Early and Long-Term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: Analysis of Protocol I Data. *Am J Ophthalmol*, 2016;172:72-79.
9. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S *et al.* Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 2015;99:220-226.
10. Holz FG, Figueroa MS, Bandello F *et al.* Ranibizumab treatment in treatment-naive neovascular age-related macular degeneration: Results From LUMINOUS, a Global Real-World Study. *Retina*, 2020;40:1673-1685.
11. Joussen AM, Ricci F, Paris LP *et al.* Angiopoietin/Tie2 signalling and its

Revues générales

role in retinal and choroidal vascular diseases: a review of preclinical data. *Eye* (Lond), 2021;35:1305-1316.

12. Fiedler U, Krissl T, Koidl S *et al.* Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 share the same binding domains in the Tie-2 receptor involving the first Ig-like loop and the epidermal growth factor-like repeats. *J Biol Chem*, 2003;278:1721-1727.
13. Seok SH, Heo JI, Hwang JH *et al.* Angiopoietin-1 elicits pro-inflammatory responses in monocytes and differentiating macrophages. *Mol Cells*, 2013;35:550-556.
14. Heier JS, Singh RP, Wykoff CC *et al.* The angiopoietin/Tie pathway in retinal vascular diseases: a review. *Retina*, 2021;41:1-19.
15. Shibuya M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies. *Genes Cancer*, 2011;2:1097-1105.
16. Park SW, Yun JH, Kim JH *et al.* Angiopoietin 2 induces pericyte apoptosis *via* α3β1 integrin signaling in diabetic retinopathy. *Diabetes*, 2014;63: 3057-3068.
17. Park DY, Lee J, Kim J *et al.* Plastic roles of pericytes in the blood-retinal barrier. *Nat Commun*, 2017;8:15296.
18. Oshima Y, Deering T, Oshima S *et al.* Angiopoietin-2 enhances retinal vessel sensitivity to vascular endothelial growth factor *J Cell Physiol*, 2004;199:412-417.
19. Saharinen P, Eklund L, Alitalo K. Therapeutic targeting of the angiopoietin-TIE pathway. *Nat Rev Drug Discov*, 2017;16:635-661.
20. Angiopoietin-2, The key to vascular stabilization in retinal health and disease. A white paper report by the Angiogenesis Foundation. 2022 available online: https://www.scienceofang2.org/white-paper. Accessed on 17 November 2022.
21. Schnürch H, Risau W. Expression of tie-2, a member of a novel family of receptor tyrosine kinases, in the endothelial cell lineage. *Development*, 1993;119:957-968.
22. Arai F, Hirao A, Ohmura M *et al.* Tie2/angiopoietin-1 signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence in the bone marrow niche. *Cell*, 2004; 118:149-161.
23. Teichert M, Milde L, Holm A *et al.* Pericyte-expressed Tie2 controls angiogenesis and vessel maturation. *Nat Commun*, 2017;8:16106.
24. Xu M, Xu HH, Lin Y *et al.* LECT2, a Ligand for Tie1, Plays a Crucial Role in Liver Fibrogenesis. *Cell*, 2019;178: 1478-1492.e20.
25. Fachinger G, Deutsch U, Risau W. Functional interaction of vascular endothelial-protein-tyrosine phosphatase with the angiopoietin receptor Tie-2. *Oncogene*, 1999;18:5948-5953.
26. Li Z, Huang H, Boland P *et al.* Embryonic stem cell tumor model reveals role of vascular endothelial receptor tyrosine phosphatase in regulating Tie2 pathway in tumor angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009;106:22399-22404.
27. Winderlich M, Keller L, Cagna G *et al.* VE-PTP controls blood vessel development by balancing Tie-2 activity. *J Cell Biol*, 2009;185:657-671.
28. Watanabe D, Suzuma K, Suzuma I *et al.* Vitreous levels of angiopoietin 2 and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2005; 139:476-481.
29. Loukovaara S, Robciuc A, Holopainen JM *et al.* Ang-2 upregulation correlates with increased levels of MMP-9, VEGF, EPO and TGFbeta1 in diabetic eyes undergoing vitrectomy. *Acta Ophthalmol*, 2013;91:531-539.
30. Ng DS, Yip YW, Bakthavatsalam M *et al.* Elevated angiopoietin 2 in aqueous of patients with neovascular age related macular degeneration correlates with disease severity at presentation. *Sci Rep*, 2017;7:45081.
31. Regula JT, Lundh von Leithner P, Foxton R *et al.* Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases. *EMBO Mol Med*, 2019;11:e10666.
32. Benest AV, Kruse K, Savant S *et al.* Angiopoietin-2 is critical for cytokine-induced vascular leakage. *PLoS One*, 2013;8:e70459.
33. Linder M, Uhles S, Revelant F *et al.* Simultaneous Ang-2/VEGF-A inhibition prevents subretinal fibrosis progression in preclinical mouse models of choroidal neovascularization (CNV). Presented at the Association for Research in Vision and Ophtalmology Virtual Meeting. May 1-7,2021. Available online. Accessed on 17 November 2022.
34. Riedemann NC, Neff TA, Guo RF *et al.* Protective effects of IL-6 blockade in sepsis are linked to reduced C5a receptor expression. *J Immunol*, 2003;170:503-507.
35. Hauschildt J, Schrimpf C, Thamm K *et al.* Dual Pharmacological Inhibition of Angiopoietin-2 and VEGF-A in Murine Experimental Sepsis. *J Vasc Res*, 2020; 57:34-45.
36. Jeansson M, Gawlik A, Anderson G *et al.* Angiopoietin-1 is essential in mouse vasculature during development and in response to injury. *J Clin Invest*, 2011; 121:2278-2289.

Les auteures ont déclaré les liens d'intérêts suivants : Bayer, Allergan/AbbVie, Novartis, Horus Pharma et Roche.