

Perspectives pour le développement des combinaisons thérapeutiques Angiopoïétine 2: une cible de choix?

Ruxandra Hera



Alpes
Rétine

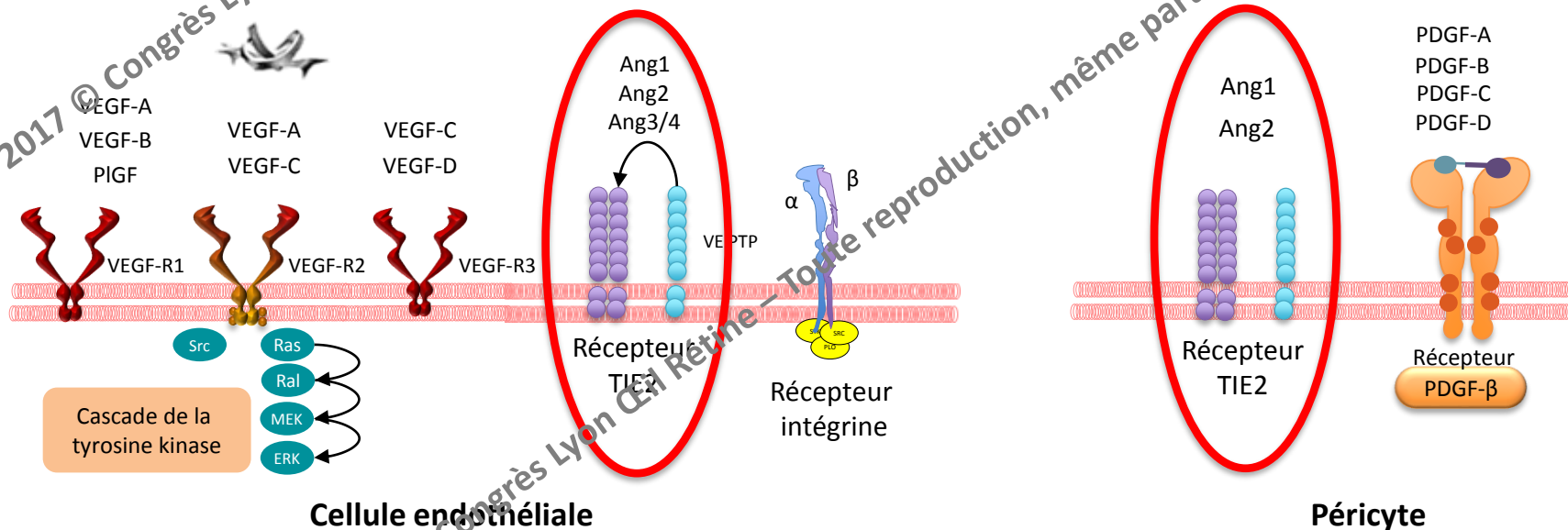
Grenoble

2017 © Congrès Lyon Œil Rétine – Toute reproduction, même partielle, est interdite.

2017 © Congrès Lyon Œil Rétine – Toute reproduction, même partielle, est interdite.

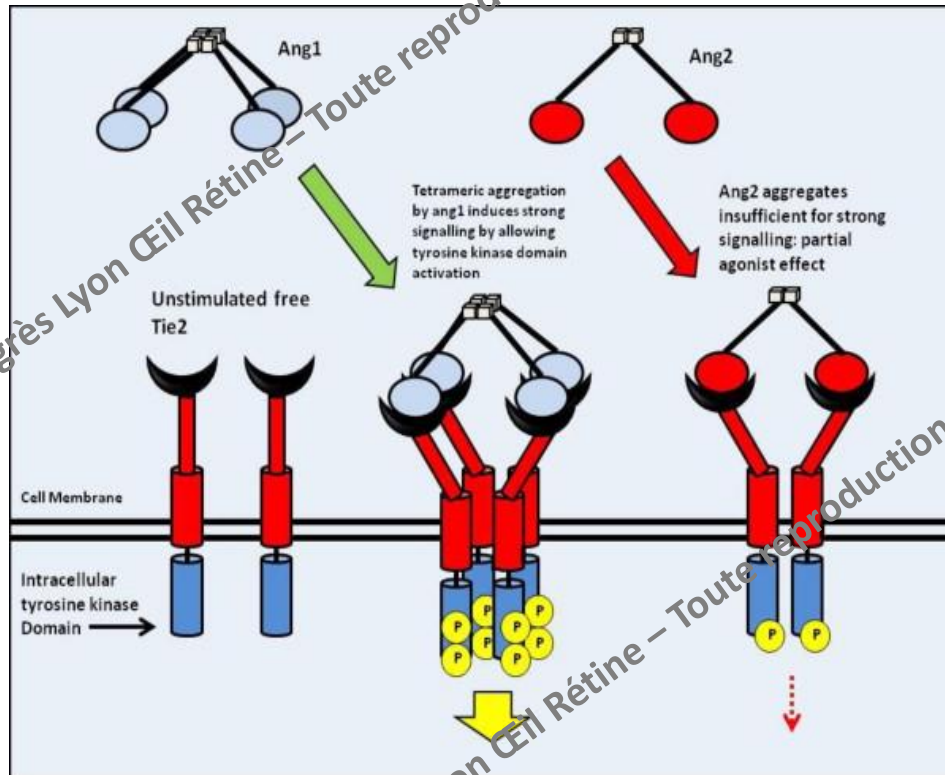
Les nouvelles molécules à l'étude

Ranibizumab	Abicipar pégol	X82	PAN 90806	DE 122	Luminate	Rinucumab
Bévacizumab	Brolucizumab	GB-102	MP 0260	Nesvacumab	Volociximab	LKA651
Pégaptanib	PF582 (biosimilaire)	OPR-102	THR-317	ARP 1536	OTX-IVT	Régorafénib
Aflibercept	FYB201 (biosimilaire)	DE-120	RG7716	AKB 9778		Pegpléranib
Conbercept	Razumab (biosimilaire)	OPT-302	THR-687	SK 1011		



La voie angiopoïétines-Tie 2

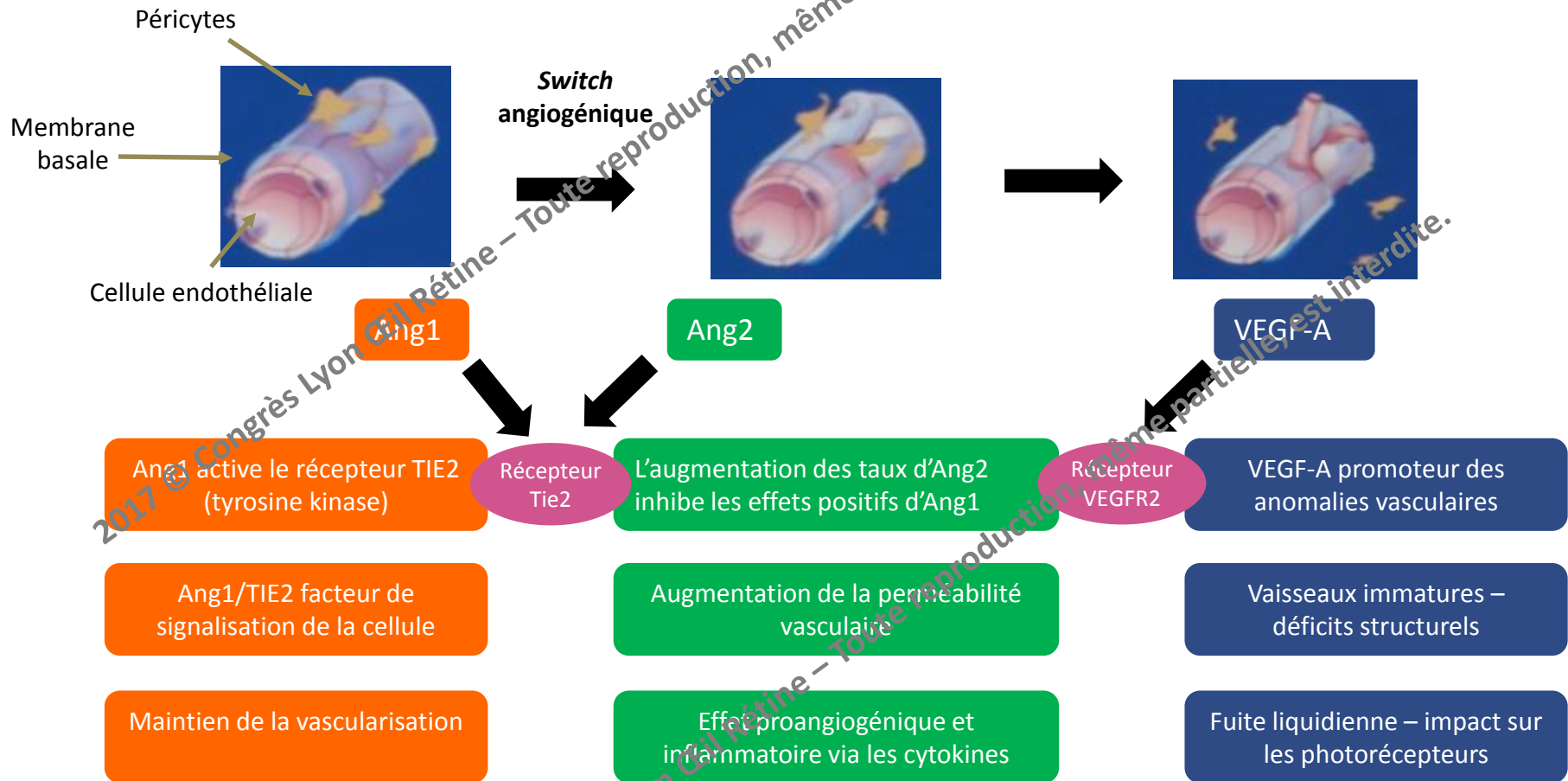
Ang1 est un puissant agoniste, Ang2 est un agoniste partiel



La voie angiopoïétine-Tie 2

- **ANG 1: stabilisation des capillaires néoformés**
- **ANG 2: régulation constante et expression forte dans les sites de remodelage vasculaire.**
- **ANG 2 + VEGF: « déstabilisation du vaisseau » avec détachement des pericytes → augmente la réponse de la cellule endothéliale au VEGF → néovascularisation**
- **ANG 2 sans VEGF: régression vasculaire**

L'axe des angiopoïétines 1 et 2 avec leur récepteur TIE2 : effet modulateur de la stabilisation endothéliale



La voie angiopoïétines-Tie 2

- Présente dans la DMLA néovasculaire?
- Chirurgie d'exérèse dans la DMLA de 1994 à 2000, à Grenoble: banque tissulaire unique en France de 150 membranes.

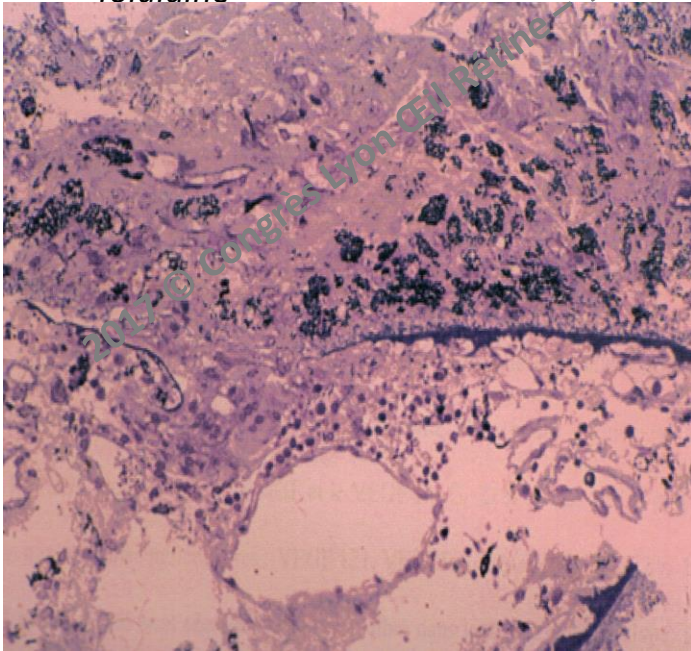
2017 © Congrès Lyon Œil Rétine – Toute reproduction, même partielle, est interdite.

2017 © Congrès Lyon Œil Rétine – Toute reproduction, même partielle, est interdite.

Analyse histologique des néovaisseaux

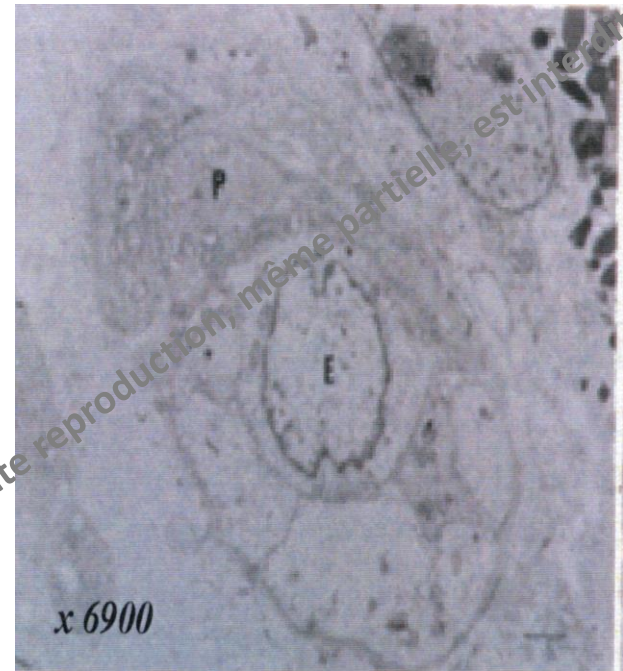
*Passage des néovaisseaux choroïdiens à travers
une rupture de la Bruch*

*Coupe semi-fine x 66 coloration Bleu de
Toluidine*



*Microscopie électronique
néovaisseaux*

(E: cellule endothéliale- P: pericyte)



2017 © Congrès Lyon Œil Rétine – Toute reproduction, même partielle, est interdite.

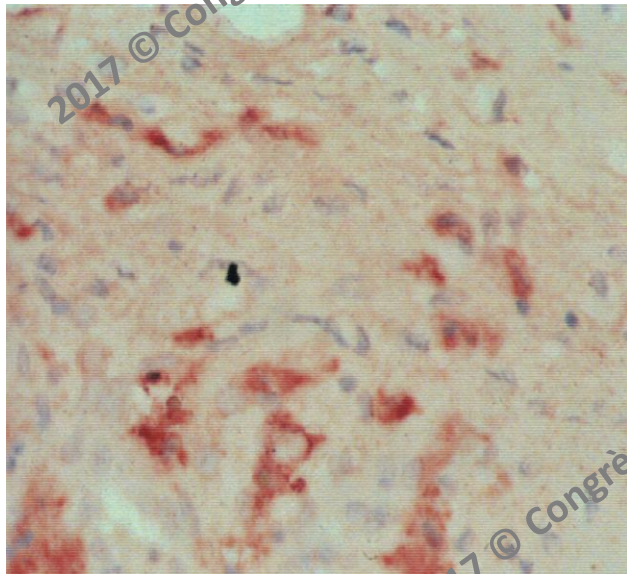
Expression of VEGF and Angiopoietins in Subfoveal Membranes From Patients With Age-Related Macular Degeneration

RUXANDRA HERA, MD, MICHELLE KERAMIDAS, MSc, MICHEL PEOC'H, MD, MICHEL MOUILLON, MD, JEAN-PAUL ROMANET, MD, AND JEAN-JACQUES FEIGE, PhD

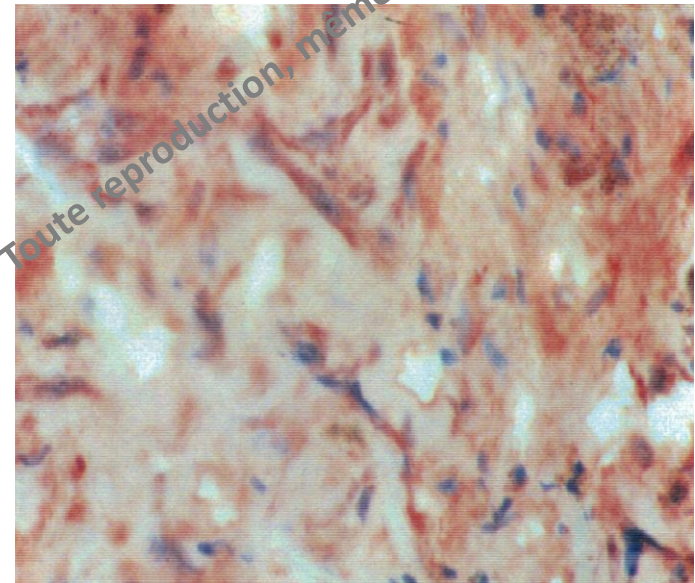
AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY

APRIL 2005

Immunomarquage anti-ang1



Immunomarquage anti-ang2

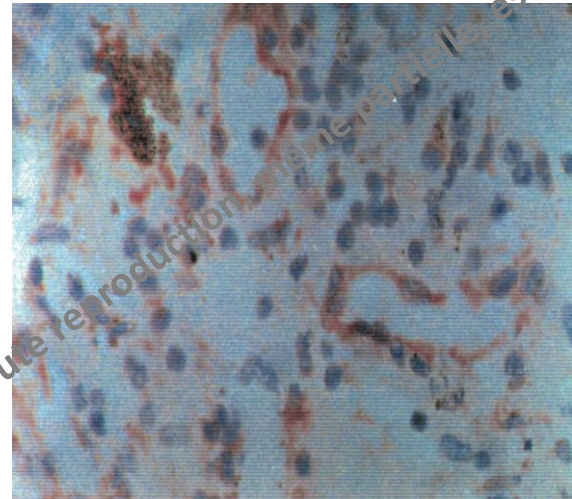
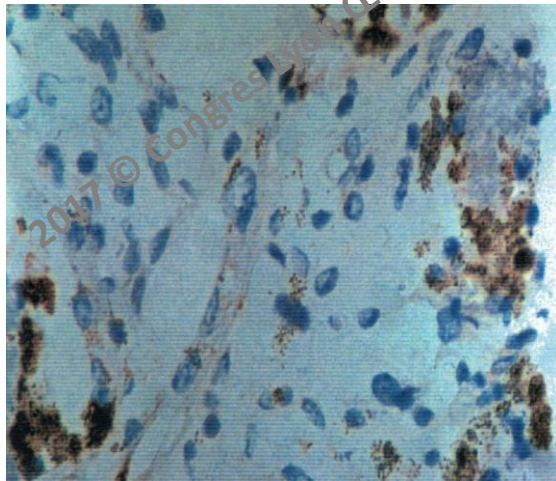


Expression of VEGF and Angiopoietins in Subfoveal Membranes From Patients With Age-Related Macular Degeneration

RUXANDRA HERA, MD, MICHELLE KERAMIDAS, MSc, MICHEL PEOC'H, MD, MICHEL MOUILLON, MD, JEAN-PAUL ROMANET, MD, AND JEAN-JACQUES FEIGE, PhD

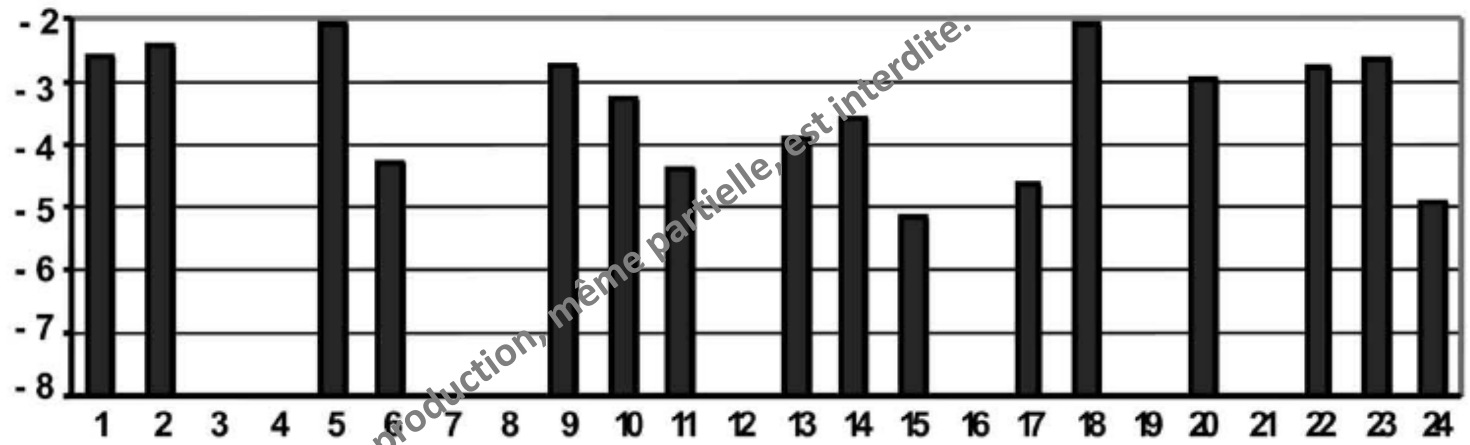
AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY

APRIL 2005

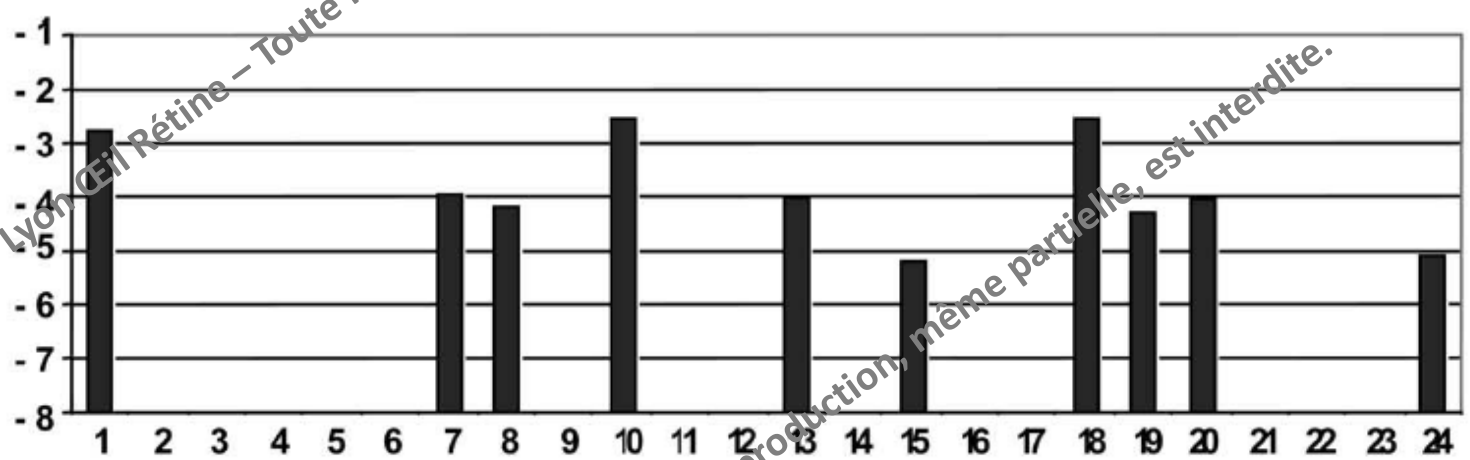


Coupe témoin et immunomarquage anti Tie 2 au niveau des cellules endothéliales

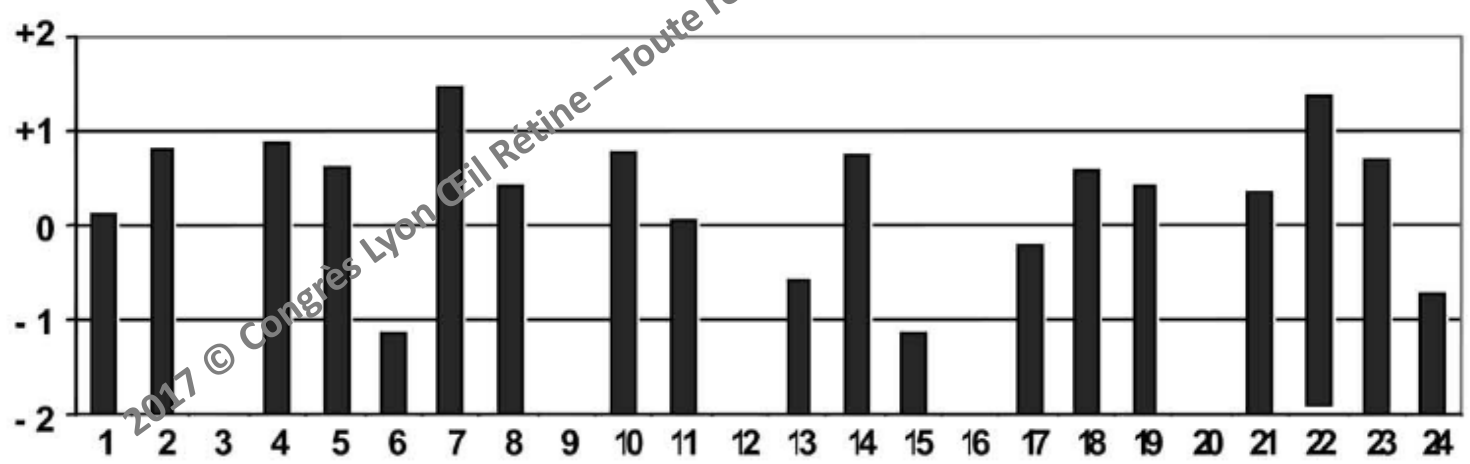
Ang-1/HPRT (log ratio)



Ang2/HPRT (log ratio)



VEGF-A/HPRT (log ratio)



Expression of VEGF and Angiopoietins in Subfoveal Membranes From Patients With Age-Related Macular Degeneration

RUXANDRA HERA, MD, MICHELLE KERAMIDAS, MSc, MICHEL PEOC'H, MD, MICHEL MOUILLON, MD, JEAN-PAUL ROMANET, MD, AND JEAN-JACQUES FEIGE, PhD

AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY

APRIL 2005

Because Ang-2 stimulates the destabilization of blood vessels and the initiation of the angiogenic response, whereas Ang-1 participates in vessel stabilization and quiescence, these observations support the hypothesis of the presence of mature and stabilized rather than hyperproliferative vessels at the advanced stage of AMD studied with these subfoveal membranes.

Ang-2 and Ang-1 are immunodetectable in choroidal neovascular membranes but that Ang-2 was more abundant in highly vascularized areas where it co-localized with VEGF. Our data would rather indicate that, as observed in normal vessel development during embryogenesis, the proliferation of choroidal neovessels during AMD is transient and followed by a phase of maturation

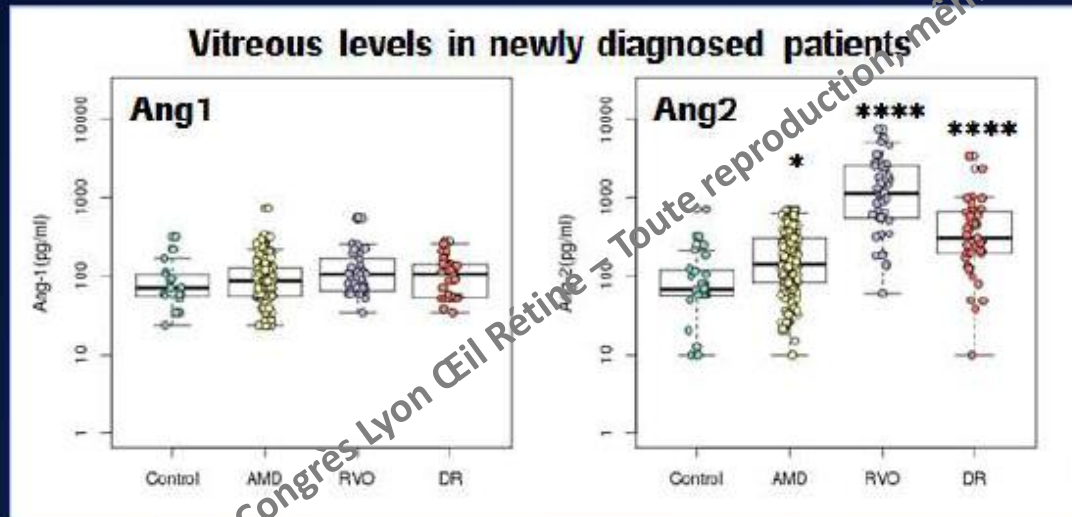
Les cibles thérapeutiques innovantes en rétine médicale

Action sur les cellules endothéliales: L'angiopoïétine

Ang2 Implicated in Neo-angiogenic Pathology

Elevation of vitreous levels in diseases such as nAMD, DR and RVO

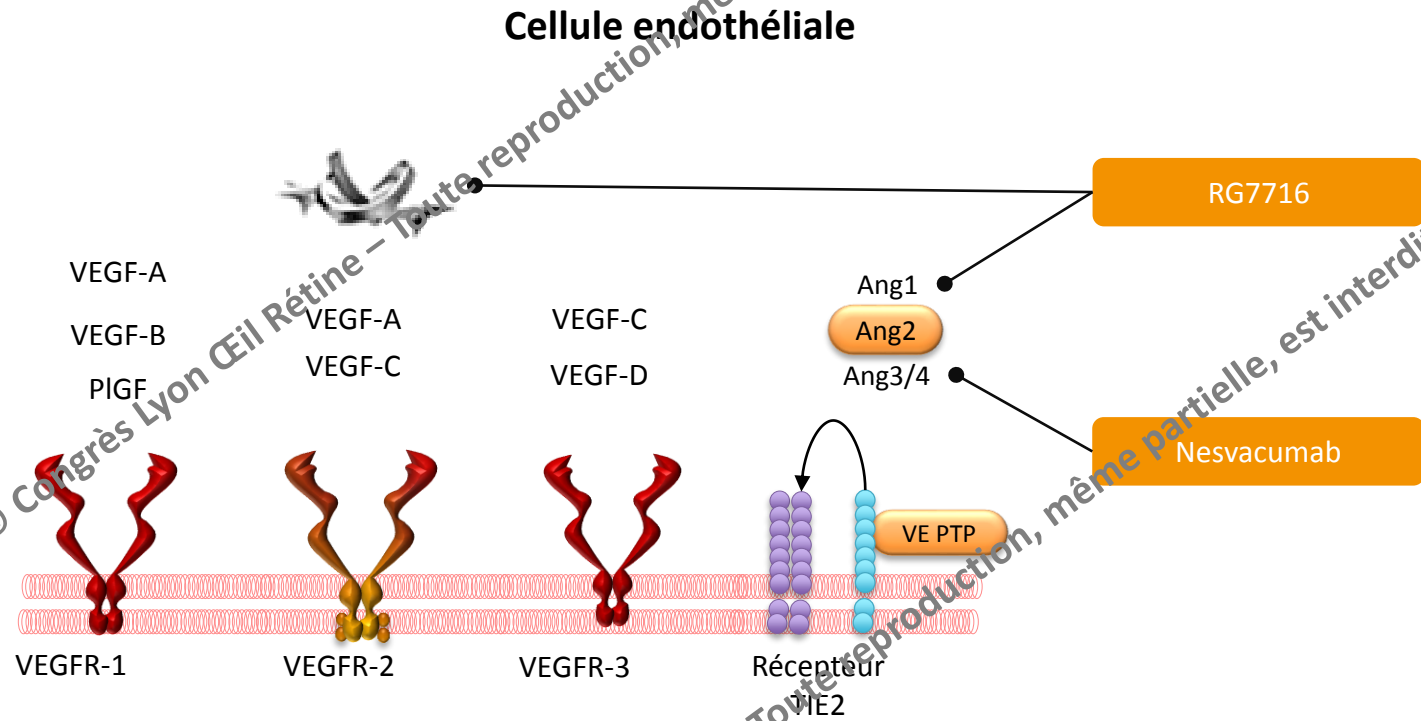
- **Ang1 is constitutively expressed to maintain vasculature homeostasis**
- **Ang2 levels are only expressed under pathological conditions**
 - Observations support a role for the Ang2-Tie2 system in angiogenesis and disruption of the BRB integrity
 - Ang2 levels may be a potential biomarker for treatment response



In collaboration with M. Koss (University of Heidelberg)

Les cibles thérapeutiques innovantes en rétine médicale

Action sur les cellules endothéliales: L'angiopoïétine



Conclusion

- L'efficacité obtenue par les anti VEG en monothérapie est déjà grande.
- L'amélioration essentielle sera l'augmentation de la durée d'action (intervalle de retraitement).
- Par son mécanisme d'action qui potentialise l'action VEGF, l'angiopoïetine 2 est une cible intéressante.