

## RESUME DE LA LITTERATURE PAR LA VISION ACADEMY

# Le Récepteur 1 du VEGF dans l'Angiogenèse Rétinienne et la Micro-Inflammation

### Contexte

Le traitement par injection intravitréenne d'anti-facteur de croissance endothélial vasculaire (anti-VEGF) peut apporter des améliorations rapides et durables de l'acuité visuelle (AV) et est considérée comme le traitement de référence pour plusieurs maladies rétinienne, comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et la rétinopathie diabétique (RD).<sup>1</sup> Les traitements anti-VEGF ciblent les ligands du VEGF,<sup>1</sup> les empêchant de se lier et d'activer les récepteurs du VEGF, et les caractéristiques moléculaires de ces médicaments contribuent à leurs profils uniques en termes de sécurité et d'efficacité.<sup>2</sup>

Trois récepteurs du VEGF (VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR3) et sept ligands du VEGF (VEGF-A, -B, -C, -D, -E, -F et le facteur de croissance placentaire [PIGF]) sont connus pour exister chez l'homme et chacun a des fonctions et des propriétés de liaison aux ligands différentes.<sup>2,3</sup> Par exemple, le VEGF-A se lie et active les récepteurs VEGFR1 et VEGFR2, tandis que le PIGF et le VEGF-B se lient et activent uniquement le VEGFR1.<sup>2</sup>

Bien que les VEGFR1 et VEGFR2 soient impliqués dans les maladies rétinienne, la recherche s'est principalement concentrée sur le VEGFR2,<sup>2</sup> qui est connu pour induire l'angiogenèse et augmenter la perméabilité vasculaire lorsqu'il est activé par le VEGF-A dans les cellules endothéliales.<sup>3</sup> Pendant ce temps, la biologie du VEGFR1 reste plus évasive, en partie parce que les interactions ligand-récepteur sont plus complexes pour le VEGFR1. Cependant, il a été bien établi que le VEGFR1 agit, au moins en partie, comme un récepteur "piège" en se liant de manière compétitive au VEGF-A et en atténuant sa signalisation via le VEGFR2.<sup>4</sup>

La littérature a également montré l'importance de la signalisation directe du VEGFR1, en particulier en ce qui concerne l'angiogenèse, la perméabilité vasculaire et les cascades micro-inflammatoires au sein de la rétine. L'activation du VEGFR1 par l'un de ses ligands peut affecter la perméabilité vasculaire et induire la production de médiateurs pro inflammatoires et pro angiogéniques par les macrophages et les cellules de la microglie.<sup>2</sup> Comme le VEGF-A, le VEGF-B et le PIGF se lient tous et activent le VEGFR1, une concurrence existe pour le site de liaison du récepteur, ce qui peut avoir un impact sur la signalisation du VEGFR2 car il peut être activé de manière indirecte par des ligands pour lesquels il n'a pas d'affinité. Cela se produit lorsque la liaison de ces ligands au VEGFR1 aboutit à la présence d'une grande proportion de VEGF-A libre pour lequel le VEGFR2 a une affinité.<sup>2</sup> Pendant ce temps, l'activation directe de la signalisation du VEGFR1 par le PIGF a été démontrée comme stimulant la croissance endothéliale dans la rétine ischémique, ainsi que la transmission de signaux angiogéniques.<sup>5</sup> Par ailleurs, bien que le VEGF et le PIGF se fixent tous les deux au VEGFR1, il est supposé que chacun active le récepteur de manière distincte,<sup>6</sup> mais ils pourraient également avoir la capacité d'interagir ensemble pour amplifier la réponse.<sup>7</sup>

Ce résumé de la littérature se concentre sur la publication de Uemura et al.,<sup>2</sup> qui explore les preuves actuelles sur le rôle du VEGFR1 dans les maladies rétinienne.

Développé par la Vision Academy  
en octobre 2021

### Signalisation via le VEGFR1

L'expression de VEGFR1 a été détectée dans divers types de cellules rétinienne, y compris les cellules endothéliales rétinienne et choroïdiennes, les péricytes, les phagocytes mononucléés rétinienne et choroïdiens (MP), les cellules de Müller, les cellules photoréceptrices et les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) (**Figure 1A**).<sup>2</sup> L'activation de VEGFR1 par le VEGF-A ou le PIGF seul ou sous forme d'hétérodimère induit des cascades de signalisation à travers de multiples voies, conduisant à la transcription génique et à la promotion de processus pathologiques impliqués dans l'angiogenèse dans les cellules endothéliales et les péricytes de la choroïde et de la rétine. Cela comprend l'ablation des péricytes, la perte de jonctions serrées entre les cellules endothéliales, la vasodilatation, la rupture de la barrière hémato-rétinienne (BHR), l'augmentation de la perméabilité vasculaire, l'œdème et l'hémorragie dans les tissus environnants, la migration des

macrophages, l'augmentation des bourgeons angiogéniques et la néo angiogenèse (**Figure 1B**).<sup>2</sup> Les conséquences d'une signalisation excessive de VEGFR1 dans la choroïde et la rétine diffèrent selon les types de cellules. Dans les cellules épithéliales pigmentaires rétinienne, une signalisation excessive entraîne une néo angiogenèse des vaisseaux à travers la membrane de Bruch jusque dans l'EPR, et la perte des cellules de ce dernier. Dans les cellules photoréceptrices, cela entraîne la mort des cônes, la perte de segments de cônes et une réduction de l'intégrité des photorécepteurs, tandis que dans les cellules de Müller, cela provoque leur activation. Dans les cellules microgliales, une signalisation excessive conduit au recrutement, à l'accumulation et à l'activation des cellules microgliales et d'autres macrophages rétinienne, ce qui entraîne la libération de cytokines pro-inflammatoires et le développement ultérieur de foyers hyper-réfléctifs (**Figure 1C**).<sup>2</sup>

**Figure 1. VEGFR1 et sa signalisation dans la choroïde et la rétine.**

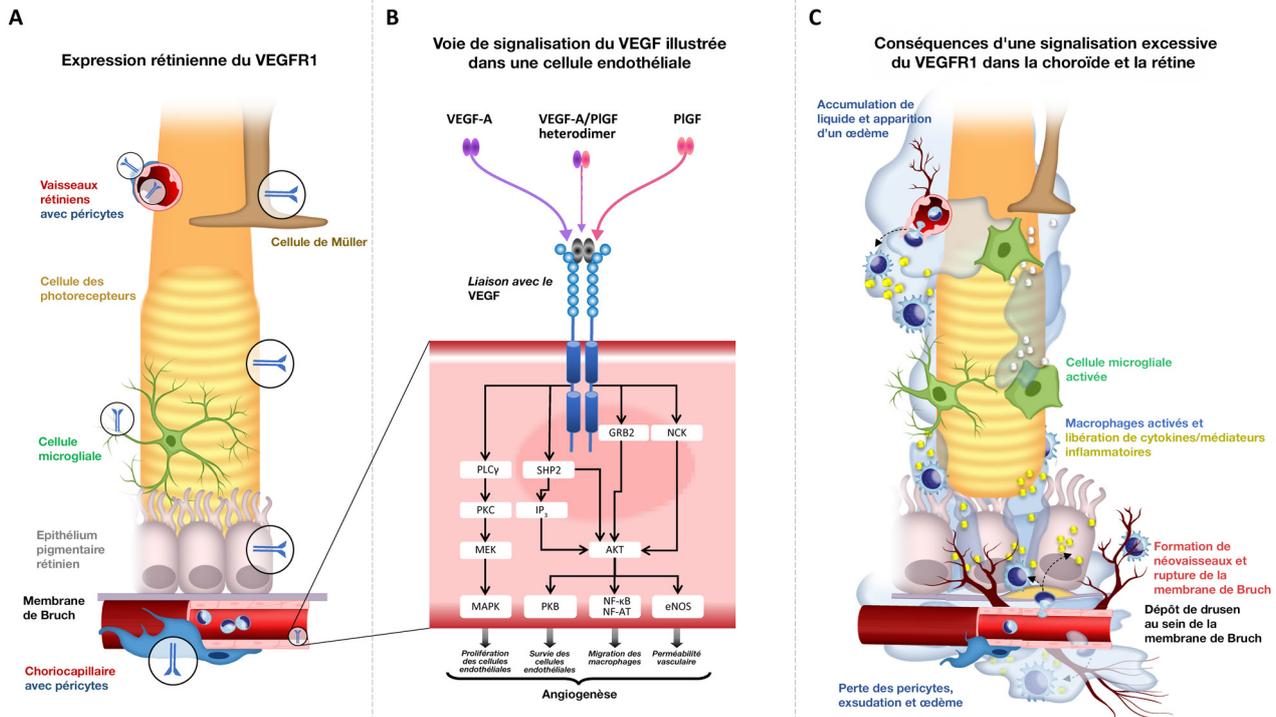


Figure reproduite à partir de Uemura A. et al. *Prog Retin Eye Res* 2021; 84: 100954. © 2021 The Authors. Publié par Elsevier Ltd. Sous licence CC BY 4.0.

## Les fonctions biologiques du VEGFR1

### 1. L'angiogénèse

La perte de vision dans les maladies rétinienne est due à une angiogénèse rétinienne pathologique.<sup>8</sup> Le VEGFR1 et VEGFR2 sont exprimés à la surface cellulaire de la plupart des cellules endothéliales sanguines<sup>9</sup> et l'angiogénèse rétinienne dépend à la fois du gradient de VEGF-A et de sa concentration.<sup>10</sup> Par conséquent, l'activité agoniste de VEGF-A sur VEGFR2 peut être équilibrée par la séquestration du ligand par VEGFR1.<sup>2</sup> Le rôle direct de la signalisation du VEGFR1 dans l'angiogénèse n'a pas été entièrement caractérisé et bien que des niveaux plus élevés des ligands de VEGFR1 puissent augmenter l'angiogénèse, les résultats dépendent souvent du contexte en raison de la nature complexe de la signalisation du VEGFR1.<sup>2</sup>

### 2. Perméabilité vasculaire

La rétine interne dépend de la vascularisation rétinienne et de la BHR interne, tandis que la rétine externe est maintenue par la vascularisation choroïdienne hautement perméable et la BHR externe.<sup>2</sup> Bien que largement attribuable aux actions de VEGF-A/VEGFR2, la perméabilité vasculaire peut être contrôlée par le VEGFR1 via l'activation de la synthèse endothéliale de l'oxyde nitrique (eNOS),<sup>2</sup> stimulée par le VEGF-A.<sup>11</sup>

### 3. Inflammation

Le VEGFR1 est exprimé par des MPs tels que les cellules de la microglie et les macrophages,<sup>7</sup> qui jouent des rôles immunologiques importants dans la rétine. Une micro-inflammation chronique peut être associée à des MPs<sup>2</sup> et peut contribuer à diverses pathologies rétinienne.<sup>12</sup> L'activation de VEGFR1 entraîne la production par les macrophages et les cellules de la microglie de médiateurs pro-inflammatoires et pro-angiogéniques (**Figure 1C**), y compris le VEGF-A.<sup>2</sup> Bien que les modes d'action des ligands de VEGF sur le signal du VEGFR1 dans les macrophages n'aient pas encore été élucidés, on pense que le VEGF dérivé des macrophages et/ou le PIGF activent le VEGFR1.<sup>13</sup>

## Le rôle de VEGFR1 dans les maladies rétinienne

### I. Rétinopathie diabétique et œdème maculaire diabétique

Le diabète peut affecter l'unité néovasculaire rétinienne et les cellules vasculaires, neuronales, gliales et immunitaires.<sup>14</sup> Les niveaux de PIGF sont plus élevés dans les échantillons d'humeur aqueuse prélevés chez des patients atteints d'œdème maculaire diabétique (OMD) et de RDP proliférative (RDP),<sup>15</sup> tandis que les niveaux de PIGF et de VEGF-A augmentent avec les niveaux d'ischémie (c'est-à-dire avec la sévérité de la rétinopathie, depuis l'état diabétique sans rétinopathie jusqu'à la RDP et son stade ultime de glaucome néovasculaire).<sup>16</sup> Dans une rétine déficiente en péricytes, le VEGFR1 facilite la mobilité des MPs (**Figure 1B**) qui surexpriment à la fois le VEGF-A et le PIGF.<sup>13</sup> Il a été démontré que la surexpression du PIGF provoque des microanévrismes et des bourgeons vasculaires dans la vascularisation rétinienne de rats, ainsi qu'une activation et une prolifération gliales,<sup>17</sup> que l'on retrouve dans la RD. De plus, l'absence de PIGF prévient la mort cellulaire rétinienne, la dégénérescence capillaire, la perte de péricytes et la rupture de la BHR, mettant en évidence l'implication de PIGF et de VEGFR1 dans la RD.<sup>2</sup> Les thérapies anti-VEGF ont montré des différences d'efficacité et de durabilité dans les études sur l'OMD,<sup>2</sup> ce qui pourrait être le résultat de différences en ce qui concerne la puissance ou l'affinité du VEGF-A entre les différents anti-VEGF, ou pourrait refléter la spécificité du VEGF-A vis-à-vis du blocage du VEGFR1 via l'inhibition des trois ligands (VEGF-A, PIGF et VEGF-B).<sup>18</sup>

### II. Occlusion veineuse rétinienne (OVR)

L'occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) et l'occlusion veineuse rétinienne centrale (OVRC) peuvent conduire à l'ischémie rétinienne,<sup>2</sup> ce qui peut provoquer une inflammation et un remodelage vasculaire associé.<sup>19</sup> L'œdème maculaire est un résultat supplémentaire de ces processus angiogéniques et inflammatoires, qui sont médiés par le VEGF.<sup>19</sup> Chez les patients atteints d'OVCR ou d'OBVR avec œdème maculaire, les niveaux de VEGFR1 soluble (sVEGFR1) étaient positivement corrélés aux niveaux de PIGF et de facteurs inflammatoires,<sup>19,20</sup> ce qui pourrait impliquer l'activation, médiée par le VEGFR1, des cellules de la microglie et les macrophages.<sup>2</sup>

Les thérapies anti-VEGF améliorent efficacement l'AV et réduisent l'œdème maculaire chez les patients atteints d'OVR et ont montré une bonne efficacité, qu'elles ciblent uniquement le VEGF-A ou à la fois le VEGF-A et le PIGF.<sup>2</sup> Une étude chez des patients atteints d'OVR a cependant démontré la nécessité d'un traitement moins fréquent<sup>21</sup> lors de l'utilisation d'agents anti-VEGF ciblant plusieurs ligands.<sup>22</sup> Cela est similaire à l'observation chez les patients atteints d'OMD, où les patients avec une AV plus faible au départ ont connu de plus grands gains d'AV lorsqu'ils étaient traités avec des agents anti-VEGF ciblant plusieurs ligands.<sup>23,24</sup>

### III. Dégénérescence maculaire liée à l'âge

Une caractéristique clé de la forme néovasculaire de la DMLA est l'angiogénèse non régulée de l'espace sous-rétinien dans la rétine, entraînant la formation de vaisseaux perméables.<sup>25</sup> Les modèles murins de néovascularisation choroïdienne (NVC), obtenus par lésion induite au laser, et qui sont utilisés pour mimer une DMLA exsudative, sont caractérisés par un recrutement rapide de MPs, et l'apparition de NVC en quelques jours,<sup>25</sup> le développement de ces derniers pouvant être inhibé par le blocage du VEGFR1.<sup>26</sup> Un ensemble croissant de preuves suggère que l'expression du VEGFR1 est supérieure à celle du VEGFR2 dans les monocytes et d'autres cellules associées à la DMLA.<sup>2</sup> De plus, il a été montré que l'inhibition de PIGF diminuait le volume des MPs sous-rétiniens activés et réduisait l'exsudation associée à la NVC.<sup>7</sup> Cet effet était plus important lors du blocage à la fois du VEGF-A et du PIGF par rapport au PIGF seul, suggérant une interaction du VEGF-A et du PIGF via le VEGFR1.<sup>7</sup> Il est donc probable que la signalisation du VEGFR1 dans le recrutement des monocytes et l'activation des MPs soit médiée à la fois par le VEGF-A et le PIGF, contribuant ainsi à l'inflammation rétinienne observée dans la DMLA.<sup>2</sup> On s'attend à ce que toute thérapie anti-VEGF inhibant le VEGFR1 puisse contrôler cette inflammation pathogène.

## Le rôle des ligands de VEGFR1

Les rôles fonctionnels des ligands du VEGFR1 dans diverses pathologies rétinienne ne sont pas clairs, mais ce résumé met en évidence qu'à la fois le PIGF et le VEGF contribuent à des processus pathologiques dans les maladies rétinienne. Il est important de noter que cela pourrait signifier que les interventions thérapeutiques ciblant un seul ligand ne seront pas aussi efficaces que celles ciblant tous les ligands du VEGFR1 (ce qui a été observé dans certaines études).<sup>2,7,18</sup>

Des études précliniques et cliniques ont examiné des mécanismes potentiels. Des études sur des modèles animaux ont mis en évidence l'importance du PIGF et du VEGFR1 : en plus de la surexpression mentionnée du PIGF provoquant des processus pathologiques associés à la RD,<sup>17</sup> le déficit en PIGF a empêché la mort cellulaire rétinienne induite par le diabète, la dégénérescence capillaire et la fuite vasculaire chez des souches de souris diabétiques.<sup>27</sup> De plus, les anticorps anti-VEGFR1 étaient plus efficaces pour prévenir la rupture de la BHR que ceux spécifiques au VEGFR2, indiquant que le blocage direct de la signalisation du VEGFR1 peut affecter la perméabilité vasculaire ou l'inflammation dans la rétinopathie du prématuré.<sup>28</sup> Des études cliniques ont également fourni des informations sur l'importance du VEGFR1 et

de ses ligands. Comme mentionné précédemment, les niveaux de PIGF étaient élevés chez les patients atteints d'OVV, mais cette étude a également démontré que les niveaux de ligands et de cytokines inflammatoires étaient corrélés aux niveaux aqueux de sVEGFR1 et non de sVEGFR2.<sup>19</sup> Cela suggère qu'une thérapie anti-VEGFR1 pourrait être plus efficace pour traiter l'œdème maculaire. De plus, il a été démontré que des niveaux accrus de sVEGFR1 et d'inflammation systémique au cours du premier mois postnatal augmentent le risque de rétinopathie du prématuré.<sup>29</sup>

Des perspectives précliniques et cliniques telles que celles-ci façonnent collectivement la compréhension des différences de résultats entre les médicaments qui ciblent un seul ligand par rapport à ceux qui ciblent plusieurs ligands. Les résultats des essais comparatifs pourraient fournir des informations sur les bénéfices de l'utilisation d'agents anti-VEGF spécifiques ayant des profils différents de cible thérapeutique. Pour comprendre les effets différenciés du blocage de PIGF par rapport à ceux du blocage du VEGF-A ou du VEGF-B, il est nécessaire de clarifier le rôle du VEGFR1/PIGF dans la pathobiologie des maladies vasculaires choroïdiennes.

## Autres considérations

Élucider le rôle du VEGFR1 dans le contexte des pathologies rétinienne est compliqué en raison de la complexité de ses voies biologiques, ainsi que de l'action de ses ligands et des interactions avec le VEGFR2. Il est donc important d'étudier l'ensemble des interactions moléculaires pertinentes entre le VEGF-A, le VEGF-B et le PIGF. À mesure que la recherche se poursuit, notre compréhension d'une part des contributions de ces ligands via le VEGFR1 dans les mécanismes de la maladie, et d'autre part de l'interaction entre la micro-inflammation et l'angiogenèse dans ces maladies devrait s'améliorer. Des recherches supplémentaires sur les processus sous-jacents aux pathologies rétinienne pourraient donc offrir un aperçu des bases mécanistiques expliquant les variations de l'efficacité des inhibiteurs de VEGF.

### Références

- Lanzetta P, Loewenstein A et The Vision Academy Steering Committee. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255 (7): 1259–1273.
- Uemura A, Fruttiger M, D'Amore PA et al. VEGFR1 signaling in retinal angiogenesis and microinflammation. *Prog Retin Eye Res* 2021; 8: 100954.
- Peach CJ, Mignone WW, Arruda MA et al. Molecular pharmacology of VEGF-A isoforms: binding and signalling at VEGFR2. *Int J Mol Sci* 2018; 19 (4): 1264.
- Koch S et Claesson-Welsh L. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2 (7): a006502.
- Carmeliet P, Moons L, Luttun A et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat Med* 2001; 7 (5): 575–583.
- Autiero M, Waltenberger J, Communi D et al. Role of PIGF in the intra- and intermolecular cross talk between the VEGF receptors Flt1 and Flk1. *Nat Med* 2003; 9 (7): 936–943.
- Crespo-García S, Corkhill C, Roubeix C et al. Inhibition of placenta growth factor reduces subretinal mononuclear phagocyte accumulation in choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58 (12): 4997–5006.
- Pierce EA, Avery RL, Foley ED et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in a mouse model of retinal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92 (3): 905–909.
- Ferrara N, Gerber H-P et LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9 (6): 669–676.
- Gerhardt H, Golding M, Fruttiger M et al. VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia. *J Cell Biol* 2003; 161 (6): 1163–1177.
- Bussolati B, Dunk C, Grohman M et al. Vascular endothelial growth factor receptor-1 modulates vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis via nitric oxide. *Am J Pathol* 2001; 159 (3): 993–1008.
- Rashid K, Akhtar-Schaefer I et Langmann T. Microglia in retinal degeneration. *Front Immunol* 2019; 10: 1975.
- Ogura S, Kurata K, Hattori Y et al. Sustained inflammation after pericyte depletion induces irreversible blood-retina barrier breakdown. *JCI Insight* 2017; 2 (3): e90905.
- Duh EJ, Sun JK et Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight* 2017; 2 (14): e93751.
- Ando R, Noda K, Namba S et al. Aqueous humour levels of placental growth factor in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2014; 92 (3): e245–e246.
- Kovacs K, Marra KV, Yu G et al. Angiogenic and inflammatory vitreous biomarkers associated with increasing levels of retinal ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56 (11): 6523–6530.
- Kowalczyk L, Touchard E, Omri S et al. Placental growth factor contributes to micro-vascular abnormalization and blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. *PLoS One* 2011; 6 (3): e17462.
- Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 2012; 15 (2): 171–185.
- Noma H, Mimura T, Yasuda K et al. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor signaling and other factors or cytokines in central retinal vein occlusion with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56 (2): 1122–1128.
- Noma H, Mimura T, Yasuda K et al. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptors-1 and -2, their ligands, and other factors in branch retinal vein occlusion with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55 (6): 3878–3885.
- Hykin P, Prevost AT, Vasconcelos JC et al. Clinical effectiveness of intravitreal therapy with ranibizumab vs aflibercept vs bevacizumab for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2019; 137 (11): 1256–1264.
- Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS et al. Effect of bevacizumab vs aflibercept on visual acuity among patients with macular edema due to central retinal vein occlusion: the SCORE2 randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 317 (20): 2072–2087.
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015; 372 (13): 1193–1203.
- Wells JA, Glassman AR, Ayala AR et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2016; 123 (6): 1351–1359.
- Akhtar-Schäfer I, Wang L, Krohne TU et al. Modulation of three key innate immune pathways for the most common retinal degenerative diseases. *EMBO Mol Med* 2018; 10 (10): e8259.
- Tarallo V, Iaccarino E, Cicatiello V et al. Oral delivery of a tetrameric tripeptide inhibitor of VEGFR1 suppresses pathological choroid neovascularization. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (2): 410.
- Huang H, He J, Johnson D et al. Deletion of placental growth factor prevents diabetic retinopathy and is associated with Akt activation and HIF1 $\alpha$ -VEGF pathway inhibition. *Diabetes* 2015; 64 (1): 200–212.
- Huang H, Shen J et Viores SA. Blockade of VEGFR1 and 2 suppresses pathological angiogenesis and vascular leakage in the eye. *PLoS One* 2011; 6 (6): e21411.
- Holm M, Morken TS, Fichorova RN et al. Systemic inflammation-associated proteins and retinopathy of prematurity in infants born before the 28th week of gestation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58 (14): 6419–6428.

Les résumés de la Vision Academy visent à sensibiliser aux sujets importants et fournir une ressource accessible pour engager une discussion approfondie.

Ils peuvent être téléchargés sur <https://www.visionacademy.org/resource-zone/resources/all>

La Vision Academy est parrainée par Bayer. Ce document a été préparé au nom de la Vision Academie par Akiyoshi Uemura, Marcus Fruttiger, Patricia A. D'Amore, Sandro De Falco, Antonia M. Jousseaume, Florian Sennlaub, Lynne R. Brunck, Kristian T. Johnson, George N. Lambrou, Kay D. Rittenhouse et Thomas Langmann. Se référer toujours aux directives locales de traitement et aux informations de prescription pertinentes. Les opinions exprimées dans ce document ne reflètent pas nécessairement celles de Bayer.