

## 【文献综述】

刘春梦 丁 珊 刘雪英 周 静 黄 鹏 周雨欣 张富文

在成人中, Tie2 在静止的血管以及参与血管生成的内皮细胞中被激活, 这表明它可能在血管稳定和血管重塑中发挥作用。在静止的内皮细胞中, Ang1 在细胞连接处形成 Ang1/Tie2 复合物, 产生以下效应: (1) 激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 途径, 激活内皮型一氧化氮合酶, 促进血管扩张<sup>[20-22]</sup>; 且蛋白激酶 B 激活后还抑制转录因子叉头盒蛋白 O1 转录 Ang2 基因<sup>[23]</sup>, 从而促进内皮细胞存活; (2) 抑制核因子  $\kappa$ B 的激活, 减轻炎症<sup>[24]</sup>; (3) 通过 GTP 酶途径使肌动蛋白细胞骨架稳定, 降低血管通透性<sup>[25]</sup>。在

移动的内皮细胞中,Ang1在血管内皮细胞-细胞外基质界面激活Tie2,介导内皮细胞迁移<sup>[20-21]</sup>。总体而言,在生理条件下,Ang1/Tie2信号轴在促进血管稳定和静止过程中发挥重要作用。

如前所言,Ang2的弱激动剂/拮抗剂活性是环境依赖性的。血管在正常状态下,Ang2是Tie2的弱激动剂;在炎症状态下,由于Tie1胞外域的切割,Ang2是Tie2的拮抗剂<sup>[11]</sup>。研究表明,血管内皮-酪氨酸磷酸酶(VE-PTP)可将Ang2转变为拮抗剂,抑制VE-PTP可以恢复Ang2的激动剂属性<sup>[26]</sup>。然而,目前对Ang2的激动和拮抗活性转换机制仍未完全清楚。综上,在不同的细胞微环境,Ang/Tie信号轴激活不同的下游信号通路。

**1.2.2 Ang/Tie信号轴与整合素的相互作用** 整合素是由异源二聚体构成的膜受体家族,经 $\alpha$ 和 $\beta$ 两个亚基通过非共价键连接而成,是细胞间黏附分子<sup>[27]</sup>。Ang1通过星形胶质细胞表达的 $\alpha v \beta 5$ 整合素刺激产生纤维连接蛋白,从而引导发育中的视网膜血管内皮细胞出现定向迁移<sup>[28]</sup>。在内皮细胞中, $\alpha 5 \beta 1$ 整合素能促进Tie1、Tie2在内皮细胞连接处形成复合物并使Tie2磷酸化,促进血管稳定<sup>[11]</sup>。Ang2与整合素结合,诱导周细胞凋亡、内皮细胞迁移以及血管生成。在尖端细胞中,Ang2与整合素相互作用,引导血管萌发<sup>[16]</sup>;Ang2还可通过 $\alpha 2 \beta 1$ 整合素依赖的方式降低内皮细胞与细胞外基质的黏附力<sup>[29]</sup>。在Tie2沉默的内皮细胞中,Ang2诱导 $\beta 1$ 整合素移位并激活,刺激肌动蛋白应激纤维形成,导致内皮细胞失稳及细胞间连接破坏<sup>[17]</sup>。在高糖条件下, $\alpha 3 \beta 1$ 整合素与Ang2表达增加,通过p53途径导致周细胞凋亡,下调Ang2和 $\alpha 3 \beta 1$ 整合素表达可作为糖尿病早期预防周细胞丢失及防止血管病变的治疗策略<sup>[30]</sup>。综上,Ang1、Ang2和Tie2与整合素一起对血管内皮细胞及细胞外基质进行调节。此外,在Tie2表达水平低的内皮细胞以及非内皮细胞中,整合素也可能作为Ang的受体。

### 1.2.3 Ang/Tie信号轴与VE-PTP的相互作用

VE-PTP是一种酪氨酸磷酸酶,仅在内皮细胞中表达,通过使Tie2去磷酸化而下调Tie2信号<sup>[31]</sup>。抑制VE-PTP后可以激活Tie2,稳定内皮细胞肌动蛋白细胞骨架,从而稳定内皮细胞连接<sup>[25]</sup>。然而,VE-PTP也可在Ang1诱导下与血管内皮钙黏着蛋白(VEC)在细胞连接处结合,维持内皮细胞黏附和连接的完整性<sup>[32]</sup>。本质上,Ang2和VE-PTP都是负性调节因子,在缺氧状态下表达增加,使Tie2失活。

### 1.2.4 Ang/Tie2信号轴与VEGF的相互作用

VEGF是促血管生成因子<sup>[33]</sup>。其家族包括VEGFA/B/C/D/E和胎盘生长因子等成员,它们与跨膜酪氨酸激酶受体VEGFR-1/2/3结合<sup>[34]</sup>。在Ang1与VEGFA双转基因小鼠的研究中,Ang1抑制了VEGFA诱导的新生血管形成<sup>[35]</sup>。此外,Ang1还从多方

面抑制VEGF引起的血管渗漏:(1)VEGF通过刺激VE-PTP与VEC发生解离以及诱导VEC重新分布并随后被内化,从而破坏内皮细胞连接,引起血管渗漏<sup>[36-37]</sup>。在这个过程中,Src是连接VEGF受体和VEC内化途径的最上游分子,Ang1抑制VEGF激活Src,阻断了VEGF诱导的VEC重新分布,从而保护内皮细胞连接并防止血管渗漏<sup>[36,38]</sup>;(2)Ang1通过调节细胞内钙及NO的释放从而抑制VEGF诱导的内皮细胞通透性增高<sup>[24]</sup>。与Ang1相反,Ang2与VEGFA共表达加速了新生血管形成<sup>[35]</sup>,Ang2还可以增强VEGF的作用。在Ang2存在时,VEGF诱导的血管通透性增加了3倍<sup>[39]</sup>。不仅如此,VEGF还刺激Weibel Palade小体释放Ang2,与Ang1竞争结合Tie2并降低血管稳定性<sup>[40]</sup>。综上,VEGF与Ang/Tie2信号轴都对内皮细胞具有特异性作用。VEGF可以促进病理性新生血管形成并降低血管通透性,而Ang1和Ang2在这方面展现出完全相反的作用;Ang1维持血管成熟和稳定,Ang2和VEGF协同作用破坏血管稳态。

## 2 Ang/Tie信号轴在nAMD发病中的作用

nAMD的典型特征是黄斑下CNV的形成,CNV常引起液体渗漏积聚在视网膜内或视网膜下,进而导致视网膜色素上皮损伤、硬性渗出、出血及晚期纤维化瘢痕形成等,这些病理改变会导致视网膜感光细胞逐渐丧失,致使患者视力损害<sup>[41]</sup>。此外,炎症与nAMD密切相关<sup>[42]</sup>。Ang1和Ang2与Tie2结合发挥截然相反的调节作用,导致血管稳定性改变,影响nAMD的发生发展。

**2.1 Ang2是nAMD的危险因素** 在针对中国和日本人群的调查中发现,Ang2是nAMD发生的易感基因<sup>[42]</sup>。研究表明,nAMD患者房水中Ang2水平升高,且与疾病严重程度相关<sup>[43]</sup>。在nAMD患者手术切除的CNV膜上,Ang1、Ang2、Tie2以及VEGF都有表达,而高水平的Ang2和VEGF来自血管化程度最高的区域<sup>[44]</sup>。此外,增生型糖尿病视网膜病变患者玻璃体中Ang2水平升高<sup>[45]</sup>。这些研究表明,眼部新生血管部分是由Ang2驱动的。

**2.2 Ang/Tie信号轴与病理性新生血管形成及渗漏** CNV是nAMD的标志。Ang1可以激活Tie2抑制病理性新生血管生长,并促进细胞膜上Tie2/VE-PTP/VEC复合物的形成,加强内皮细胞连接,降低血管通透性<sup>[21]</sup>。在激光诱导的CNV小鼠模型中,腺病毒介导的Ang1基因治疗显著减少了CNV的形成以及渗漏<sup>[46]</sup>。同样,抑制VE-PTP对Tie2的抑制作用可减少nAMD模型小鼠CNV的形成<sup>[26]</sup>。与之相反,Ang2可增加VEGF的表达并增强其作用。在Ang2存在下,VEGF诱导的内皮细胞通透性增加了3倍。此外,Ang2还与整合素相互作用,诱导内皮细胞迁移以及血管生成。在激光诱导的CNV小鼠模型中,



抗 Ang2 和激活 Tie2 联合治疗可抑制 CNV 的生长和渗漏,甚至还能促进脉络膜毛细血管稳态,缓解缺氧<sup>[9]</sup>。在自发性 CNV 小鼠模型(JR5558 小鼠)中,抗 Ang2 治疗或抗 VEGFA/Ang2 联合治疗均可减少 CNV 数和血管渗漏,其中抗 VEGFA/Ang2 联合治疗效果更加显著<sup>[47]</sup>。上述研究表明,靶向 Ang/Tie 信号轴可能在抑制 nAMD 患者视网膜 CNV 形成和渗漏中起到关键作用,而抗 VEGFA/Ang2 联合治疗可起到协同作用。

**2.3 Ang/Tie 信号轴与炎症** nAMD 的发生同时与血管生成和炎症相关。在疾病状态下,Ang1、Ang2 表达失衡,可导致炎症的发生。在糖尿病啮齿动物模型中,过表达的 Ang1 激活 Tie2,显著降低视网膜细胞间黏附分子-1 和 VEGF 蛋白水平,抑制白细胞黏附<sup>[48]</sup>。相反,在炎性刺激下,Ang2 拮抗 Tie2 活性,而且 Ang2 增加细胞间黏附分子的表达,增加血管对 VEGF 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  的敏感性,促进白细胞黏附以及导致内皮细胞损伤<sup>[49]</sup>。在金黄色葡萄球菌诱导的腹膜炎动物模型中,Ang2 基因缺陷的小鼠不能产生炎症反应<sup>[49]</sup>。在自发性 CNV 小鼠模型中,抗 VEGFA/Ang2 联合治疗可显著减少白细胞的浸润<sup>[50]</sup>。总而言之,靶向 Ang/Tie 信号轴不仅可以抑制病理性血管生成,还能抑制炎症,其作用全面,可弥补抗 VEGF 治疗的不足。

**2.4 Ang/Tie 信号轴与纤维化** 纤维化是 nAMD 不可逆性视力丧失的原因之一<sup>[51]</sup>,转基因小鼠模型证实了 Ang1 可抑制心肌组织的血管纤维化<sup>[52]</sup>。此外,对增生型糖尿病视网膜病变患者玻璃体切除物的蛋白质谱分析发现,Ang2 浓度与患者的纤维化程度以及纤维血管膜的形成密切相关<sup>[53]</sup>。但目前关于 Ang/Tie 信号通路对视网膜下纤维化的影响,仍然知之甚少,值得进一步研究。

### 3 靶向 Ang/Tie 信号轴治疗 nAMD 的药物

Ang/Tie 信号轴与 nAMD 的发生发展密切相关,有几种方法可以通过调控 Ang/Tie 信号轴治疗 nAMD,包括:增加 Ang1 水平,抑制 VE-PTP,抑制 Ang2 或者将其转化为激动剂。到目前为止,针对 Ang/Tie 信号轴的三个药物已经在 nAMD 或糖尿病性黄斑水肿(DME)的Ⅱ期临床试验中进行了研究<sup>[54-57]</sup>,即 VE-PTP 抑制剂 AKB-9778、抗 Ang2 抗体 Nesvacumab 和阿柏西普联合疗法以及抗 Ang2/VEGFA 双特异性抗体 Faricimab,当前仅对 Faricimab 进行了Ⅲ期临床试验<sup>[58]</sup>,其他如 ABTAA 和 AXT107 仍处在临床前期研究中<sup>[9,59]</sup>。

**3.1 Faricimab** Faricimab, 曾称 RO6887461 或 RG7716,是一种相对分子质量为 150 000 的抗 Ang2/VEGFA 双特异性抗体。在临床前期研究中,VEGFA 和 Ang2 双重抑制在减少 CNV 数,降低血管通透性,减轻视网膜水肿、视网膜神经元损伤和炎症方面比

单独抑制 VEGFA 更有效<sup>[35,50]</sup>。在Ⅰ期临床试验中, Faricimab 可改善 nAMD 患者的最佳矫正视力和中央视网膜厚度<sup>[60]</sup>。随后,Ⅱ期临床试验 STAIRWAY 表明,每 12 周和 16 周给予 nAMD 患者一次 Faricimab 和每月使用雷珠单抗治疗的临床疗效相当<sup>[54]</sup>。一项Ⅲ期临床试验<sup>[58]</sup>将 Faricimab 与阿柏西普进行了对比,结果表明,与目前的标准疗法相比, Faricimab 可以减少注射频率并提高患者视力,证实了 Faricimab 对 DME 和 nAMD 患者有效且疗效持久。此外, Faricimab 还具有良好的安全性,发生严重不良反应的比例非常低<sup>[54-55]</sup>。抗 Ang2/VEGFA 联合治疗不论在临床前期还是临床研究中都展示了其优越性, Faricimab 有可能成为治疗视网膜脉络膜血管性疾病的一线药物。

**3.2 AKB-9778** AKB-9778 是一种 VE-PTP 抑制剂,通过皮下注射给药,具有同时治疗双眼以及支持患者自我给药的优势<sup>[56]</sup>。在临床前期研究中,每天两次皮下注射 AKB9778 可抑制 nAMD 模型小鼠视网膜新生血管和 Bruch 膜破裂部位的 CNV 形成<sup>[26]</sup>。在针对 DME 的两项临床试验中,AKB-9778 与雷珠单抗联合治疗前后患者中央视网膜厚度的平均变化和视力提高均明显优于单独用药组<sup>[56]</sup>。这提示激活 Tie2 联合抗 VEGF 治疗比单独使用抗 VEGF 药物效果更好。目前该药的研究主要是针对 DME,其在 nAMD 中的作用还需要临床试验验证。

**3.3 Nesvacumab** Nesvacumab 是一种完全人源性 IgG 单克隆抗 Ang2 抗体, Nesvacumab 与阿柏西普联合用于治疗 nAMD 和 DME。在 nAMD 和 DME 的Ⅰ期临床试验中,该联合疗法显著提高了患者最佳矫正视力,但在Ⅱ期临床试验中该疗法未能显示出在提高视力方面的优越性<sup>[57]</sup>。

**3.4 其他** ABTAA 是一种可以结合 Ang2 和激活 Tie2 的双功能抗体,在激光诱导的 CNV 小鼠模型中,ABTAA 可诱导 CNV 消退,抑制血管渗漏,而且 ABTAA 还可促进健康的脉络膜毛细血管再生,使微环境发生有利转变,缓解缺氧,防止 nAMD 复发。ABTAA 有可能成为抗 VEGF 治疗的一种替代药物。

AXT107 是一种Ⅳ型胶原衍生肽,具有抑制 VEGF 和激活 Tie2 的双重作用。一方面,AXT107 可以结合并破坏整合素  $\alpha v \beta 3$  和  $\alpha 5 \beta 1$ , 阻断 VEGF 的作用,抑制血管生成<sup>[59]</sup>。另一方面,Ang2 在 DME、nAMD 等疾病患者视网膜组织中表达水平较高,而 AXT107 可以将 Ang2 转化为 Tie2 激动剂,促进血管稳定。在临床前期研究中,AXT107 可以抑制视网膜新生血管形成,降低血管通透性,减轻炎症反应<sup>[61]</sup>。AXT107 可能成为治疗 DME 和 nAMD 的一种新的有效方法。

### 4 展望

nAMD 的发病机制极其复杂,抗 VEGF 治疗仍有

很多局限性。随着 nAMD 患病人数的增加,临床急需研究出新的多靶点的替代疗法,Ang/Tie 信号轴是当前研究的焦点。随着研究的日益深入,nAMD 的治疗目标可能会改变,即从单纯的抑制 CNV 向抑制新生血管渗漏,诱导新生血管成熟且产生具有正常生理功能的血管转变。当现有的血管系统受损时,成熟的 CNV 可能会起到“替代脉络膜毛细血管”的作用,缓解缺血缺氧,减少促血管生成因子的产生,进而抑制血管生成,这可能会比单纯的抗 VEGF 治疗具有更好的临床效果。但 Ang/Tie 信号轴在促进血管成熟和稳定方面的作用尚未有合适的临床及影像学评估方法,这可能需要更长周期的临床试验以及研发出能更全面地阐明血管功能的检测方法才能解决。

目前正在研发的药物中 Faricimab 前景最好,最新的Ⅲ期临床试验数据证实了 Faricimab 在 nAMD 和 DME 患者中的有效性、持久性和安全性<sup>[58]</sup>,但 Faricimab 在临床上对这些疾病的治疗效果是否优于标准的抗 VEGF 药物仍需要进一步研究。总之,临床前期以及临床试验的数据表明,靶向 Ang/Tie 信号轴或者 Ang2/VEGFA 双重抑制可能是抑制 CNV 形成及渗漏的理想方法,其中抗 Ang2/VEGFA 联合治疗可产生协同作用,疗效更显著。

## 参考文献

- [1] CHEN Z J, MA L, BRELEN M E, CHEN H, TSUJIKAWA M, LAI T Y, *et al.* Identification of TIE2 as a susceptibility gene for neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy[J]. *Br J Ophthalmol*, 2021, 105 (7): 1035-1040.
- [2] WONG W L, SU X, LI X, CHEUNG C M, KLEIN R, CHENG C Y, *et al.* Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Glob Health*, 2014, 2(2): e106-e116.
- [3] YANG S, ZHAO J, SUN X. Resistance to anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration: a comprehensive review[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 1857-1867.
- [4] ROSENFELD P J, BROWN D M, HEIER J S, BOYER D S, KAISER P K, CHUNG C Y, *et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(14): 1419-1431.
- [5] Group Research CATT, MARTIN D F, MAGUIRE M G, YING G S, GRUNWALD J E, FINE S L, *et al.* Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(20): 1897-1908.
- [6] HEIER J S, BROWN D M, CHONG V, KOROBNILNIK J F, KAISER P K, NGUYEN Q D, *et al.* Intravitreal aflibercept (VEGF Trap-Eye) in wet age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(12): 2537-2548.
- [7] OTSUJI T, NAGAI Y, SHO K, TSUMURA A, KOIKE N, TSUDA M, *et al.* Initial non-responders to ranibizumab in the treatment of age-related macular degeneration (AMD)[J]. *Clin Ophthalmol*, 2013, 7: 1487-1490.
- [8] SUZUKI M, NAGAI N, IZUMI-NAGAI K, SHINODA H, KOTO T, UCHIDA A, *et al.* Predictive factors for non-response to intravitreal ranibizumab treatment in age-related macular degeneration[J]. *Br J Ophthalmol*, 2014, 98(9): 1186-1191.
- [9] KIM J, PARK J R, CHOI J, PARK I, HWANG Y, BAE H, *et al.* Tie2 activation promotes choriocapillary regeneration for alleviating neovascular age-related macular degeneration[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(2): eaau6732.
- [10] AUGUSTIN H G, KOH G Y, THURSTON G, ALITALO K. Con-

- trol of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10 (3): 165-177.
- [11] KORHONEN E A, LAMPINEN A, GIRI H, ANISIMOV A, KIM M, ALLEN B, *et al.* Tie1 controls angiopoietin function in vascular remodeling and inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(9): 3495-3510.
- [12] HEIER J S, SINGH R P, WYKOFF C C, CSAKY K G, LAI T, LOEWENSTEIN A, *et al.* The angiopoietin/tie pathway in retinal vascular diseases: a review[J]. *Retina*, 2021, 41(1): 1-19.
- [13] LEE J, PARK D Y, PARK DYFAU-PARK D Y, PARK I, CHANG W, NAKAOKA Y, *et al.* Angiopoietin-1 suppresses choroidal neovascularization and vascular leakage[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(4): 2191-2199.
- [14] NAMBU H, NAMBU R, OSHIMA Y, HACKETT S F, OKOYE G, WIEGAND S, *et al.* Angiopoietin 1 inhibits ocular neovascularization and breakdown of the blood-retinal barrier[J]. *Gene Ther*, 2004, 11(10): 865-873.
- [15] ZIEGLER T, HORSTKOTTE J, SCHWAB C, PFETSCH V, WEINMANN K, DIETZEL S, *et al.* Angiopoietin 2 mediates microvascular and hemodynamic alterations in sepsis[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(8): 3436-3445.
- [16] FELCHT M, LUCK R, SCHERING A, SEIDEL P, SRIVASTAVA K, HU J H, *et al.* Angiopoietin-2 differentially regulates angiogenesis through TIE2 and integrin signaling[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(6): 1991-2005.
- [17] HAKANPAA L, SIPILA T, LEPPANEN V M, GAUTAM P, NURMI H, JACQUEMET G, *et al.* Endothelial destabilization by angiopoietin-2 via integrin  $\beta$ 1 activation[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 5962.
- [18] VALENZUELA D M, GRIFFITHS J A, ROJAS J, ALDRICH T H, JONES P F, ZHOU H, *et al.* Angiopoietins 3 and 4: diverging gene counterparts in mice and humans[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(5): 1904-1909.
- [19] ELAMAA H, KIHLESTRÖM M, KAPIAINEN E, KAAKINEN M, MIINALAINEN I, RAGAUSKAS S, *et al.* Angiopoietin-4-dependent venous maturation and fluid drainage in the peripheral retina[J]. *Elife*, 2018, 7: e37776.
- [20] FUKUHARA S, SAKO K, MINAMI T, NODA K, KIM H Z, KODAMA T, *et al.* Differential function of Tie2 at cell-cell contacts and cell-substratum contacts regulated by angiopoietin-1[J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(5): 513-526.
- [21] SAHARINEN P, EKLUND L, MIETTINEN J, WIRKKALA R, ANISIMOV A, WINDERLICH M, *et al.* Angiopoietins assemble distinct Tie2 signalling complexes in endothelial cell-cell and cell-matrix contacts[J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(5): 527-537.
- [22] KIM I, KIM H G, SO J N, KIM J H, KWAK H J, KOH G Y. Angiopoietin-1 regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signal transduction pathway[J]. *Circ Res*, 2000, 86(1): 24-29.
- [23] DALY C, WONG V, BUROVA E, WEI Y, ZABSKI S, GRIFFITHS J, *et al.* Angiopoietin-1 modulates endothelial cell function and gene expression via the transcription factor FOXO1[J]. *Genes Dev*, 2004, 18(9): 1060-1071.
- [24] KOH G Y. Orchestral actions of angiopoietin-1 in vascular regeneration[J]. *Trends Mol Med*, 2013, 19(1): 31-39.
- [25] FRYE M, DIERKES M, KÜPPERS V, VOCKEL M, TOMM J, ZEUSCHNER D, *et al.* Interfering with VE-PTP stabilizes endothelial junctions in vivo via Tie-2 in the absence of VE-cadherin[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(13): 2267-2287.
- [26] SHEN J, FRYE M, LEE B L, REINARDY J L, MCCLUNG J M, DING K, *et al.* Targeting VE-PTP activates TIE2 and stabilizes the ocular vasculature[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(10): 4564-4576.
- [27] 钱程, 郑维维, 邹伟, 杨春媚, 张珊, 吴媛媛, 等. Ang/Tie 轴对肿瘤血管生成和转移作用的研究进展[J]. *药理学报*, 2020, 55(10): 2291-2297.
- [28] QIAN C, ZHENG W W, ZOU W, YANG C M, ZHANG S, WU Y Y, *et al.* Research progress on the role of Ang/Tie axis in angiogenesis and metastasis[J]. *Acta Pharm Sin*, 2020, 55(10): 2291-2297.
- [28] LEE J, KIM K E, CHOI D K, JY J, JUNG J J, KIYONARI H, *et al.* Angiopoietin-1 guides directional angiogenesis through integrin  $\alpha$ v $\beta$ 5 signaling for recovery of ischemic retinopathy

- [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(203):203ra127.
- [29] PIETILÄ R, NÄTYNKI M, TAMMELA T, KANGAS J, PULKKI K H, LIMAYE N, *et al.* Ligand oligomerization state controls Tie2 receptor trafficking and angiopoietin-2-specific responses[J]. *J Cell Sci*, 2012, 125(Pt 9):2212-2223.
- [30] PARK S W, YUN J H, KIM J H, KIM K W, CHO C H, KIM J H. Angiopoietin 2 induces pericyte apoptosis via  $\alpha 3 \beta 1$  integrin signaling in diabetic retinopathy[J]. *Diabetes*, 2014, 63(9):3057-3068.
- [31] WINDERLICH M, KELLER L, CAGNA G, BROERMANN A, KAMENYEVA O, KIEFER F, *et al.* VE-PTP controls blood vessel development by balancing Tie-2 activity[J]. *J Cell Biol*, 2009, 185(4):657-671.
- [32] CARRA S, FOGLIA E, CERMENATI S, BRESCIANI E, GIAMPIETRO C, LORA L C, *et al.* Ve-ptp modulates vascular integrity by promoting adherens junction maturation[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12):e51245.
- [33] THURSTON G, DALY C. The complex role of angiopoietin-2 in the angiopoietin-tie signaling pathway[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(9):a006550.
- [34] BIEL N M, SIEMANN D W. Targeting the angiopoietin-2/Tie-2 axis in conjunction with VEGF signal interference[J]. *Cancer Lett*, 2016, 380(2):525-533.
- [35] NAMBU H, UMEDA N, KACHI S, OSHIMA Y, AKIYAMA H, NAMBU R, *et al.* Angiopoietin 1 prevents retinal detachment in an aggressive model of proliferative retinopathy, but has no effect on established neovascularization[J]. *J Cell Physiol*, 2005, 204(1):227-235.
- [36] GAVARD J, GUTKIND J S. VEGF controls endothelial-cell permeability by promoting the beta-arrestin-dependent endocytosis of VE-cadherin[J]. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(11):1223-1234.
- [37] BROERMANN A, WINDERLICH M, BLOCK H, FRYE M, ROSSAINT J, ZARBOCK A, *et al.* Dissociation of VE-PTP from VE-cadherin is required for leukocyte extravasation and for VEGF-induced vascular permeability in vivo[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(12):2393-2401.
- [38] GAVARD J, PATEL V, GUTKIND J S. Angiopoietin-1 prevents VEGF-induced endothelial permeability by sequestering Src through mDia1[J]. *Dev Cell*, 2008, 14(1):25-36.
- [39] PETERS S, CREE I A, ALEXANDER R, TUROWSKI P, OCKRIM Z, PATEL J, *et al.* Angiopoietin modulation of vascular endothelial growth factor: effects on retinal endothelial cell permeability[J]. *Cytokine*, 2007, 40(2):144-150.
- [40] NGUYEN Q D, HEIER J S, DO D V, MIRANDO A C, PANDEY N B, SHENG H, *et al.* The tie2 signaling pathway in retinal vascular diseases: a novel therapeutic target in the eye[J]. *Int J Retina Vitreous*, 2020, 6:48.
- [41] NGUYEN Q D, DAS A, DO D V, DUGEL P, GOMES A, HOLZF G, *et al.* Brolucizumab: evolution through preclinical and clinical studies and the implications for the management of neovascular age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(7):963-976.
- [42] MA L, BRELEN M E, TSUJIKAWA M, CHEN H, CHU W K, LAI T Y, *et al.* Identification of ANGPT2 as a new gene for neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in the Chinese and Japanese populations[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(2):1076-1083.
- [43] NG D S, YIP Y W, BAKTHAVATSALAM M, CHEN L J, NG T K, LAI T Y, *et al.* Elevated angiopoietin 2 in aqueous of patients with neovascular age related macular degeneration correlates with disease severity at presentation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:45081.
- [44] OTANI A, TAKAGI H, OH H, KOYAMA S, MATSUMURA M, HONDA Y. Expressions of angiopoietins and Tie2 in human choroidal neovascular membranes[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999, 40(9):1912-1920.
- [45] HUBER M, WACHTLIN J. Vitreous levels of proteins implicated in angiogenesis are modulated in patients with retinal or choroidal neovascularization[J]. *Ophthalmologica*, 2012, 228(3):188-193.
- [46] LAMBERT N G, ZHANG X, RAI R R, UEHARA H, CHOI S, CARROLL L S, *et al.* Subretinal AAV2. COMP-Ang1 suppresses choroidal neovascularization and vascular endothelial growth factor in a murine model of age-related macular degeneration[J]. *Exp Eye Res*, 2016, 145:248-257.
- [47] REGULA J T, LUNDH P, FOXTON R, BARATHI V A, CHEUNG C M, BO S B, *et al.* Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAB optimized for neovascular eye diseases[J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8(11):1265-1288.
- [48] JOUSSEN A M, POULAKI V, TSUJIKAWA A, QIN W, QAUM T, XU Q, *et al.* Suppression of diabetic retinopathy with angiopoietin-1[J]. *Nat Med*, 2002, 160(5):1683-1693.
- [49] FIEDLER U, REISS Y, SCHARPFENECKER M, GRUNOW V, KOIDL S, THURSTON G, *et al.* Angiopoietin-2 sensitizes endothelial cells to TNF-alpha and has a crucial role in the induction of inflammation[J]. *Nat Med*, 2006, 12(2):235-239.
- [50] FOXTON R H, UHLES S, GRÜNER S, REVELANT F, ULLMER C. Efficacy of simultaneous VEGF-A/ANG-2 neutralization in suppressing spontaneous choroidal neovascularization[J]. *EMBO Mol Med*, 2019, 11(5):e10204.
- [51] FRIEDLANDER M. Fibrosis and diseases of the eye[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(3):576-586.
- [52] VISCONTI R P, RICHARDSON C D, SATO T N. Orchestration of angiogenesis and arteriovenous contribution by angiopoietins and vascular endothelial growth factor (VEGF)[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(12):8219-8224.
- [53] KLAASSEN I, DE VRIES E W, VOGELS I, VAN KAMPEN A, BOSSCHA M, STEEL D, *et al.* Identification of proteins associated with clinical and pathological features of proliferative diabetic retinopathy in vitreous and fibrovascular membranes[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11):e0187304.
- [54] KHANANI A M, PATEL S S, FERRONE P J, OSBORNE A, SAHNI J, GRZESCHIK S, *et al.* Efficacy of every four monthly and quarterly dosing of faricimab vs ranibizumab in neovascular Age-Related macular degeneration; the STAIRWAY phase 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2020, 138(9):964-972.
- [55] SAHNI J, PATEL S S, DUGEL P, KHANANI A M, JHAVERI C D, WYKOFF C C, *et al.* Simultaneous inhibition of angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor-A with faricimab in diabetic macular edema: BOULEVARD phase 2 randomized trial[J]. *Ophthalmology*, 2019, 126(8):1155-1170.
- [56] CAMPOCHIARO P A, KHANANI A, SINGER M, PATEL S, BOYER D, DUGEL P, *et al.* Enhanced benefit in diabetic macular edema from AKB-9778 tie2 activation combined with vascular endothelial growth factor suppression[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(8):1722-1730.
- [57] BROWN D M, BOYER D S, CSAKY K, VITTI R, PERLEE L, CHU K W, *et al.* Intravitreal Nesvacumab (anti-angiopoietin 2) plus aflibercept in diabetic macular edema: the phase 2 RUBY randomized trial[J]. *Retina*, 2022, *Epub ahead of print*.
- [58] HEIER J S, KHANANI A M, QUEZADA RUIZ C, BASU K, FERRONE P J, BRITTAIN C, *et al.* Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials[J]. *Lancet*, 2022, 399(10326):729-740.
- [59] MIRANDO A C, SHEN J, SILVA R, CHU Z, SASS N C, LORENC V E, *et al.* A collagen IV-derived peptide disrupts  $\alpha 5 \beta 1$  integrin and potentiates Ang2/Tie2 signaling[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(4):122043.
- [60] CHAKRAVARTHY U, BAILEY C, BROWN D, CAMPOCHIARO P, CHITTM M, CSAKY K, *et al.* Phase I trial of anti-vascular endothelial growth factor/anti-angiopoietin 2 bispecific antibody RG7716 for neovascular age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmol Retina*, 2017, 1(6):474-485.
- [61] SILVA R L E, KANAN Y, MIRANDO A C, KIM J, SHMUELI R B, LORENC V E, *et al.* Tyrosine kinase blocking collagen IV-derived peptide suppresses ocular neovascularization and vascular leakage[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(373):eaai8030.



## Role of Ang/Tie signaling axis in the pathogenesis and treatment of neovascular age-related macular degeneration

LIU Chunmeng<sup>1</sup>, DING Shan<sup>1</sup>, LIU Xueying<sup>1</sup>, ZHOU Jing<sup>1</sup>, HUANG Peng<sup>1</sup>, ZHOU Yuxin<sup>1</sup>, ZHANG Fuwen<sup>1,2</sup>

1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

2. Ineye Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610084, Sichuan Province, China

**Corresponding author:** ZHANG Fuwen, E-mail: zfwen333@163.com

**[Abstract]** The angiopoietin (Ang)/tyrosine kinase receptor Tie signaling axis (Ang/Tie signaling axis) plays an important role in regulating vascular stability, angiogenesis and inflammation. Ang1 supports quiescent and mature vascular phenotype, while Ang2 is often associated with the formation of abnormal vascular structure, vascular leakage and inflammation. Neovascular age-related macular degeneration (nAMD) is a disease that can cause severe visual impairment in patients, which is pathologically characterized by the choroidal neovascularization and inflammatory reaction. Ang/Tie signaling axis is a new target for the treatment of nAMD. The therapy targeting Ang/Tie signaling axis can promote vascular stability, inhibit leakage and inflammation, and generate a synergistic effect with anti-angiogenic drugs. This article reviews the role of Ang/Tie signaling axis in the pathogenesis and treatment of nAMD, in order to provide new ideas for the treatment of nAMD.

**[Key words]** angiopoietin; tyrosine kinase receptor; angiogenesis; neovascular age-related macular degeneration