



L'angiogenèse

Présentée par: Dr. Dahmani

Introduction

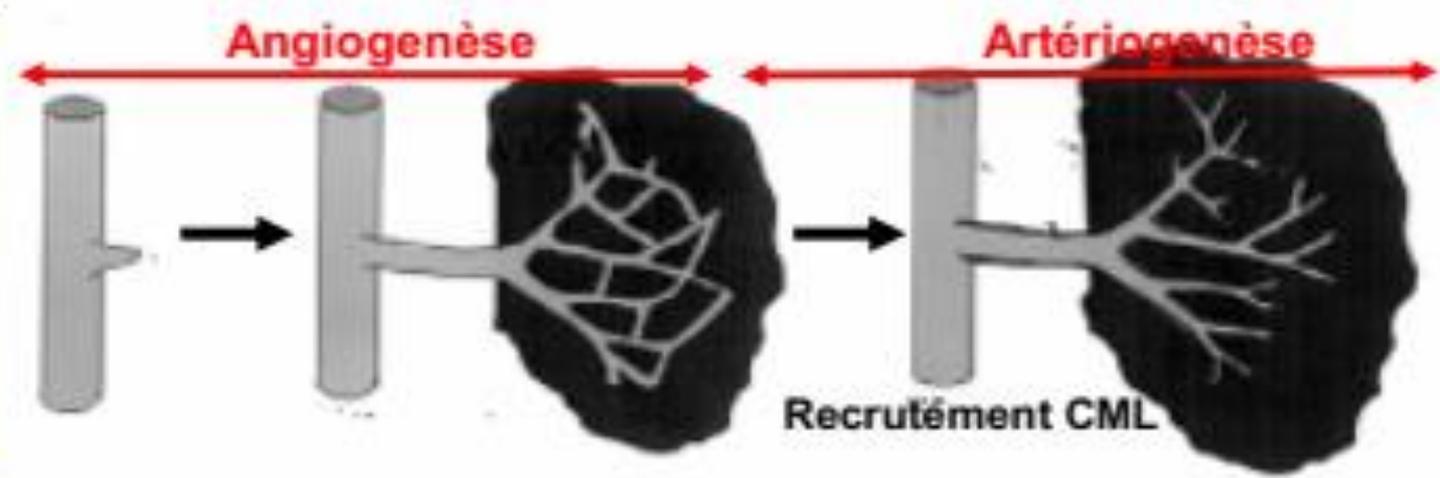
Définition :

- **Vasculogenèse:** migration, différenciation et association des cellules progénitrices vasculaires pour former des vaisseaux sanguins primitifs. (foie, cœur, poumon)
- **Angiogenèse:** croissance, extension de l'arbre vasculaire préexistant pour former un réseau de type essentiellement capillaire. (cerveau, rein)
- **Artériogenèse:** épaissement pariétal, prolifération CML, péricytes pour former un réseau vasculaire mature
- **Collatéralisation:** (Remodelage artériel): modification de la structure du vaisseau (diamètre du vaisseau et épaisseur de la paroi artérielle) en réponse à un stimulus (augmentation du débit sanguin)

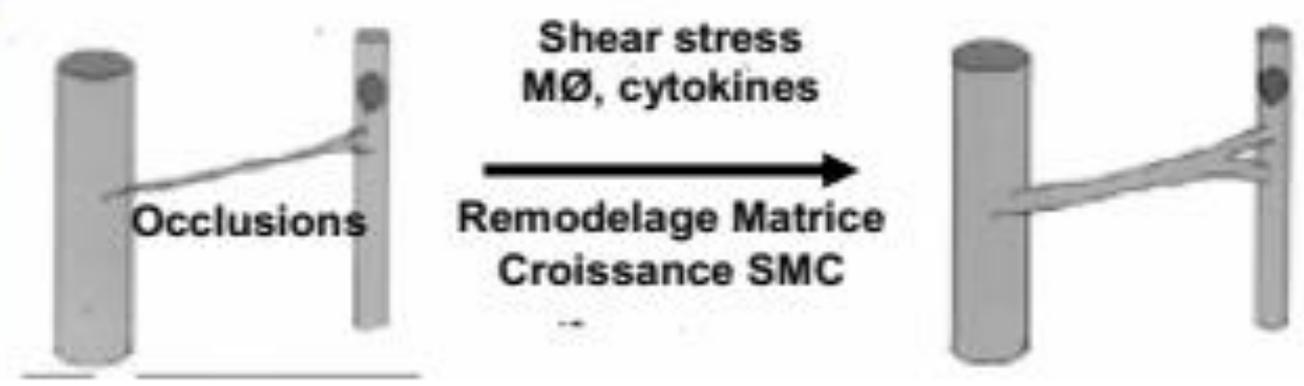
Vasculogénèse



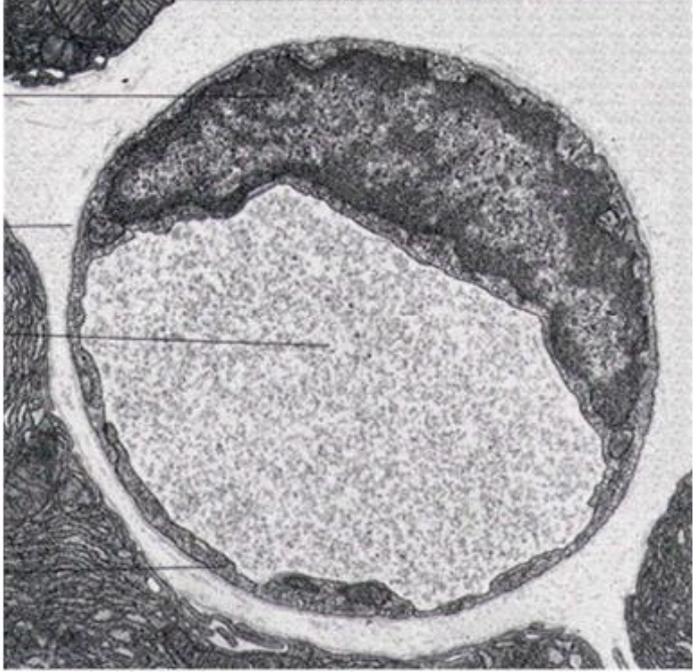
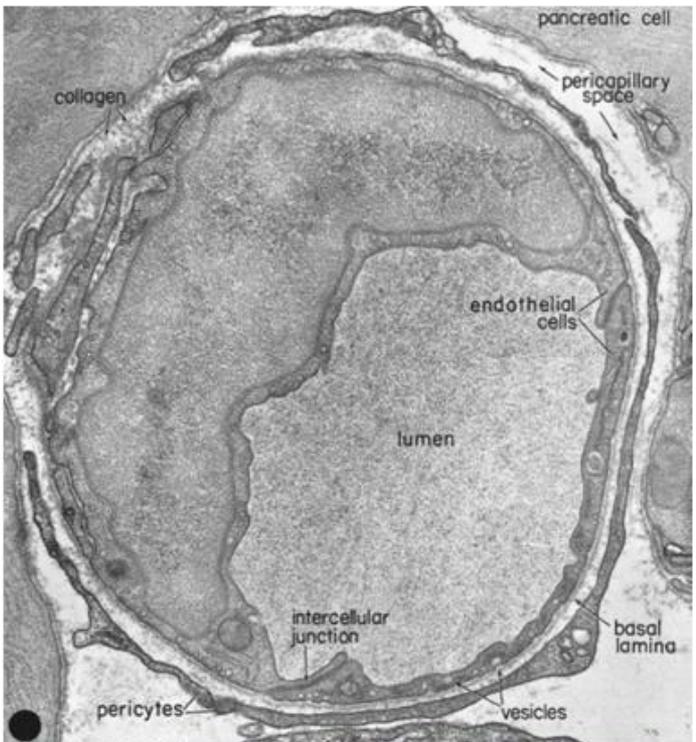
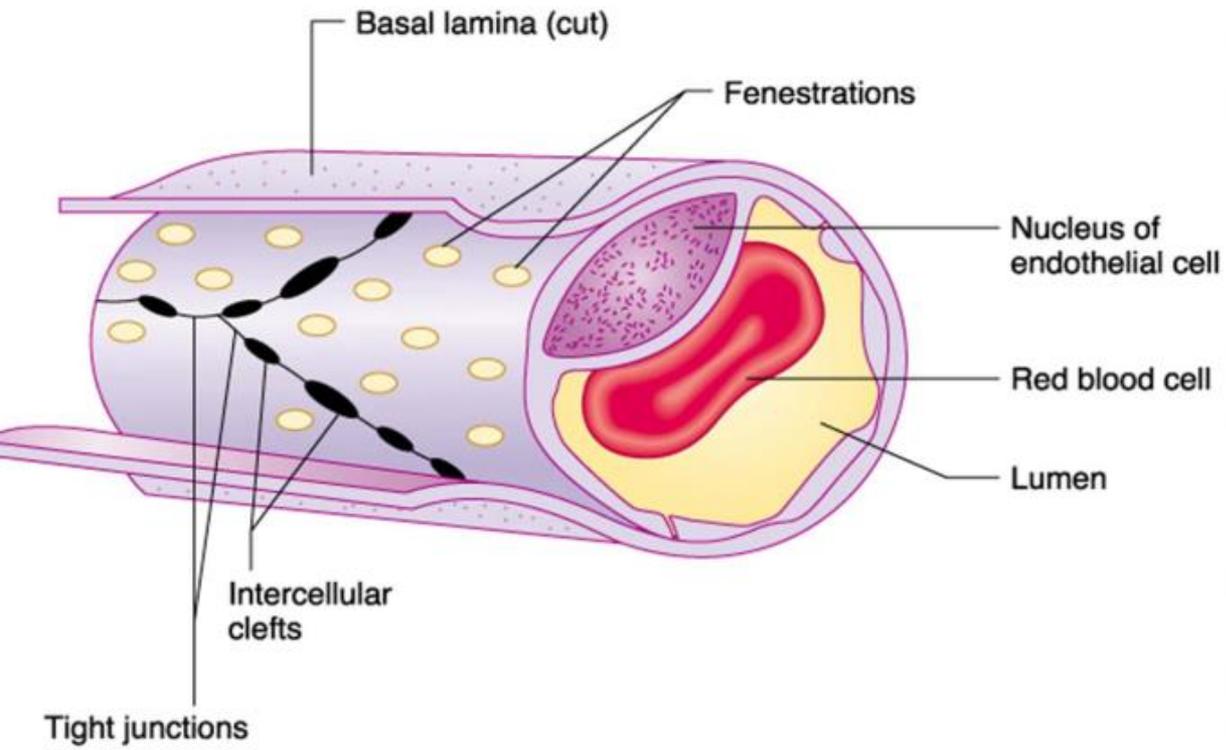
Angiogenèse/ Artériogénèse



Collatéralisation

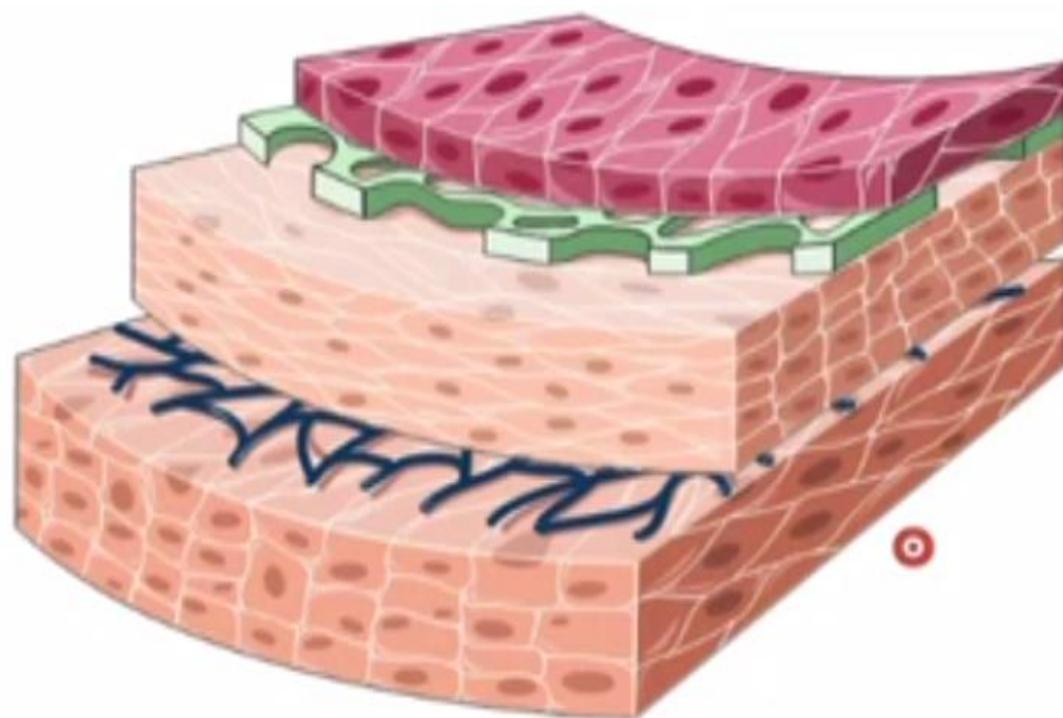


Structure d'un capillaire



Structure de la paroi vasculaire

Endothélium



Intima

Media (cellules musculaires lisses)

Adventice

Rôle dans perméabilité vasculaire, transport de cellules et métabolites, régulation du flux circulatoire, protection contre la thrombose, hématopoïèse etc...

La formation des vaisseaux

Embryon

1. Vasculogenèse

2. Angiogenèse

Croissance

Adulte

Cellules endothéliales **quiescentes**

Angiogenèse
physiologique

- Endomètre, corps jaune
- Placenta
- Cicatrisation
- Reperméabilisation thrombose
- Muscle – exercice physique

Angiogenèse
pathologique

- Tumeurs
- Patho. non tumorales :
rétinopathie diabétique, DMLA,
psoriasis, PR

Chez l'embryon

La formation des vaisseaux va se faire via trois mécanisme consécutifs :

- ❑ **1ère étape** : vasculogenèse via les précurseur, et aboutit à la formation d'un réseau vasculaire primitif

- ❑ **2ème étape** : angiogenèse qui se forme sur la base du réseau vasculaire primitif. Elle se fait sur 2 mécanismes :
 - 1- Vaisseaux qui se forment par le bourgeonnement endothéliale.
 - 2- Vaisseaux qui se divisent en plusieurs vaisseaux de plus petit calibre = l'intussusception.

Une fois que l'angiogenèse est mise en place, on obtient un réseau vasculaire très ramifiés.

- ❑ **3ème étape** : recrutement des cellules que l'on retrouve dans la paroi vasculaire et qui participent à sa formation.
 - ⇒ Dans les vaisseaux de petit et moyen calibre → cellules qui vont donner les péricytes

 - ⇒ Dans les grands vaisseaux → cellules qui vont donner des cellules musculaires lisses.
- A partir du moment où le recrutement des cellules à été fait, le réseau vasculaire est fonctionnel, on y retrouve des artères, veines et capillaires.



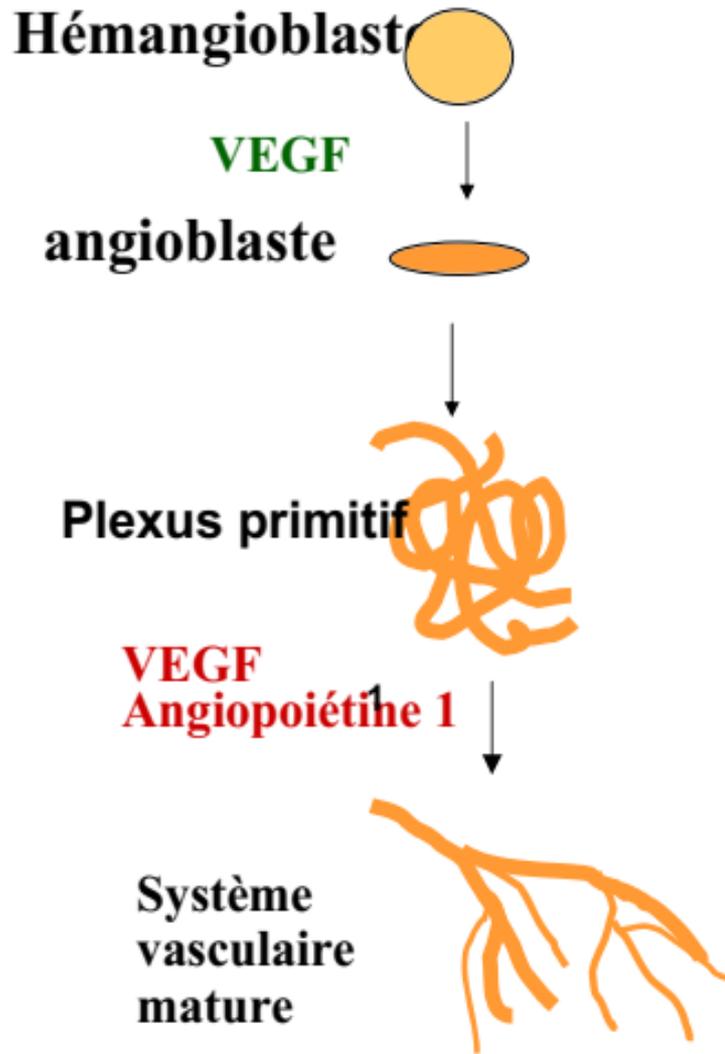
Phase de croissance

C'est-à-dire, nourrisson, enfant, adolescence, etc. La formation de vaisseaux ce fait par angiogenèse.

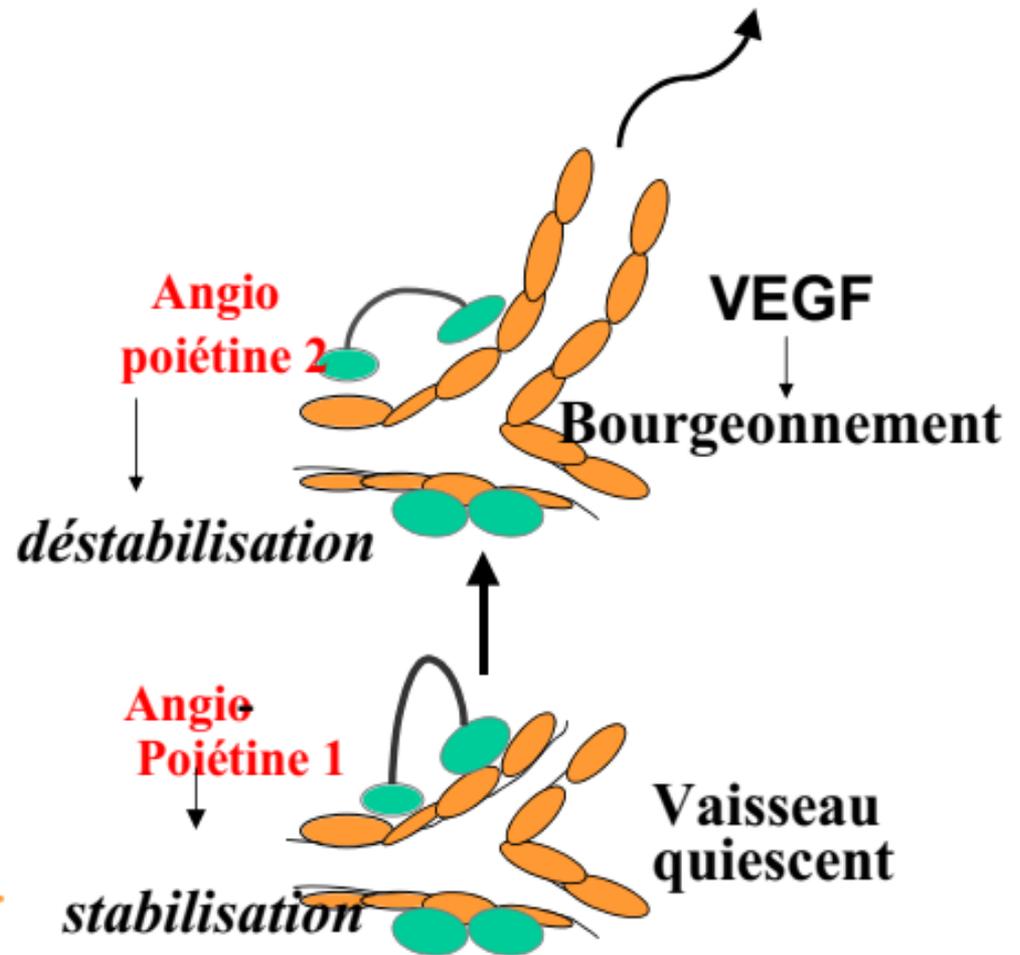
Chez l'adulte

- ❑ Les cellules endothéliales sont quiescentes (renouvellement très lent), la durée de vie des cellules est de 1000 jours = 3 ans.
- ❑ L'angiogenèse persiste toute la vie, chez l'adulte on distingue deux types d'angiogenèse, une physiologique et une pathologique.

Vasculogénèse



Angiogenèse tumorale



Développement embryonnaire

Adulte

Angiogenèse physiologique

Formation de néo vaisseaux dans des circonstances normales.

On la retrouve au niveau:

- de l'endomètre, corps jaunes (plus généralement au niveau de tissus soumis au cycle menstruels chez la femme),
- le placenta,
- la cicatrisation,
- en cas de reperméabilisation de thrombose (quand lumière d'un vaisseau est obstrué par une thrombose, la reperméabilisation se fait par la formation de vaisseaux au sein du thrombus (ils le perforent)),
- au niveau du muscle en cas d'exercices physique le muscle doit s'adapter aux efforts

0.1% des cellules endothéliales sont en activité de prolifération. En cas de besoin en oxygène ou en nutriments



Angiogenèse pathologique

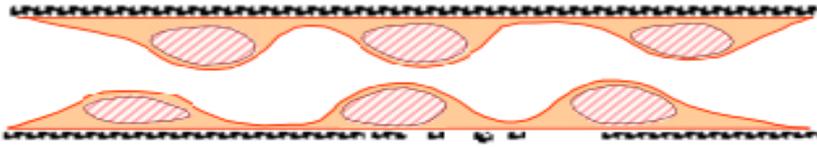
pour lesquelles se développent des thérapies ciblées qui visent les vaisseaux formés -> thérapies anti-angiogéniques.

Elle se retrouve dans deux sortes de situations :

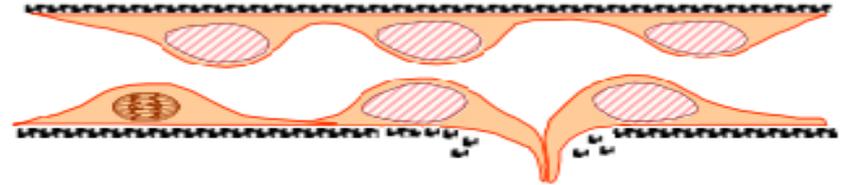
1- Les tumeurs au sens large (bénignes ou malignes)

2- Les pathologies non-tumorales (ex : rétinopathie diabétique, DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge), psoriasis, polyarthrite rhumatoïde.

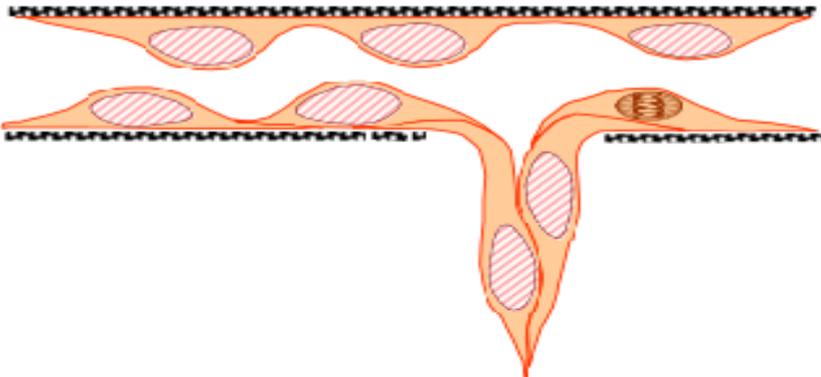
Etapes de l'angiogenèse



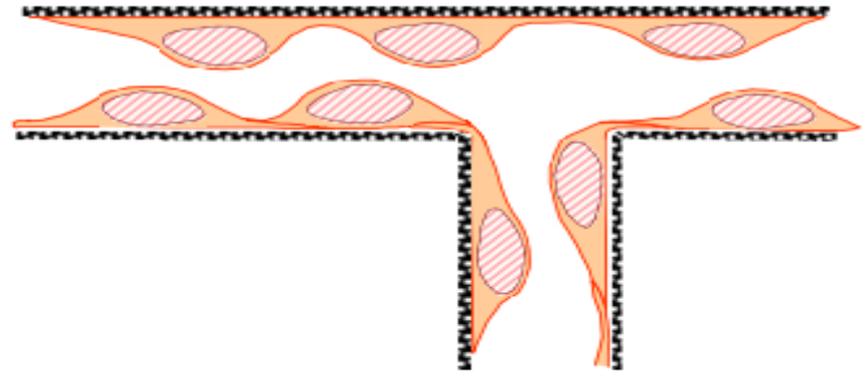
- 1, 2** - Réception stimulus
- Dégradation de la lame basale



- 3** - Protrusion des cellules endothéliales



- 4** - Migration des CE
- Division des CE en retrait

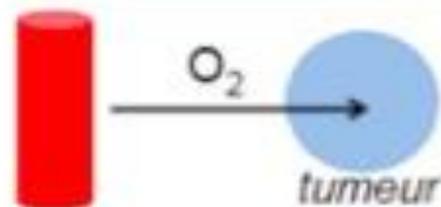


- 5** - Réorganisation des CE en capillaire
- Reconstitution de la lame basale (stabilisation de la structure)

Lors de l'angiogenèse pathologique ou physiologique, le mécanisme moléculaire est le même ce sont des mécanismes complexes et qui impliquent de multiples voies de signalisation

Un processus multi-étapes

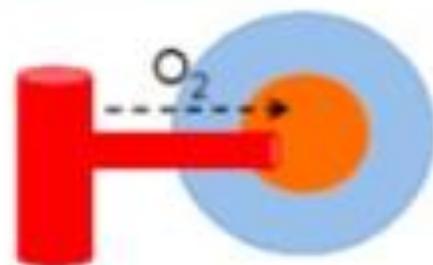
1. Phase avasculaire



Diffusion O_2
à partir des vaisseaux sanguins
péritumoraux

Volume tumoral > 2-3 mm

2. Angiogenèse tumorale



Diffusion O_2 insuffisante

↓
Hypoxie intratumorale

↓
Sécrétion VEGF / cellules tumorales

↓
Switch angiogénique

↓
Angiogenèse tumorale

↓
Apports O_2

La régulation de l'angiogénèse



ACTIVATEURS

VEGFs, Angiopoïétines
Eph, PlGF, bFGF, PDGF,
HGF, IGF-1, CSF, EPO, EGF
TNF, TGF, IL8
Ang II, ETI, ADM, BK
Intégrines, Cadhérine
tPA, uPA, MMP



INHIBITEURS

Thrombospondines
Angiostatine, Endostatine
TIMPs
PEDF, Anti-Thrombine III,
Maspine, AGT
IL-12, INF
PF4

Notion de « switch angiogénique »

Facteurs pro angiogéniques

VEGFs, sa famille et ses Récepteurs

VEGF-A,

VEGF-B

VEGF-C

VEGF-D

PIGF (placental growth factor)

Vaisseaux sanguins

Vaisseaux lymphatiques

Cofacteur de VEGF-A

VEGFR-1 (flt-1)

VEGFR-2 (flk-1,KDR)

VEGFR-3 (flt-4)

Perméabilité

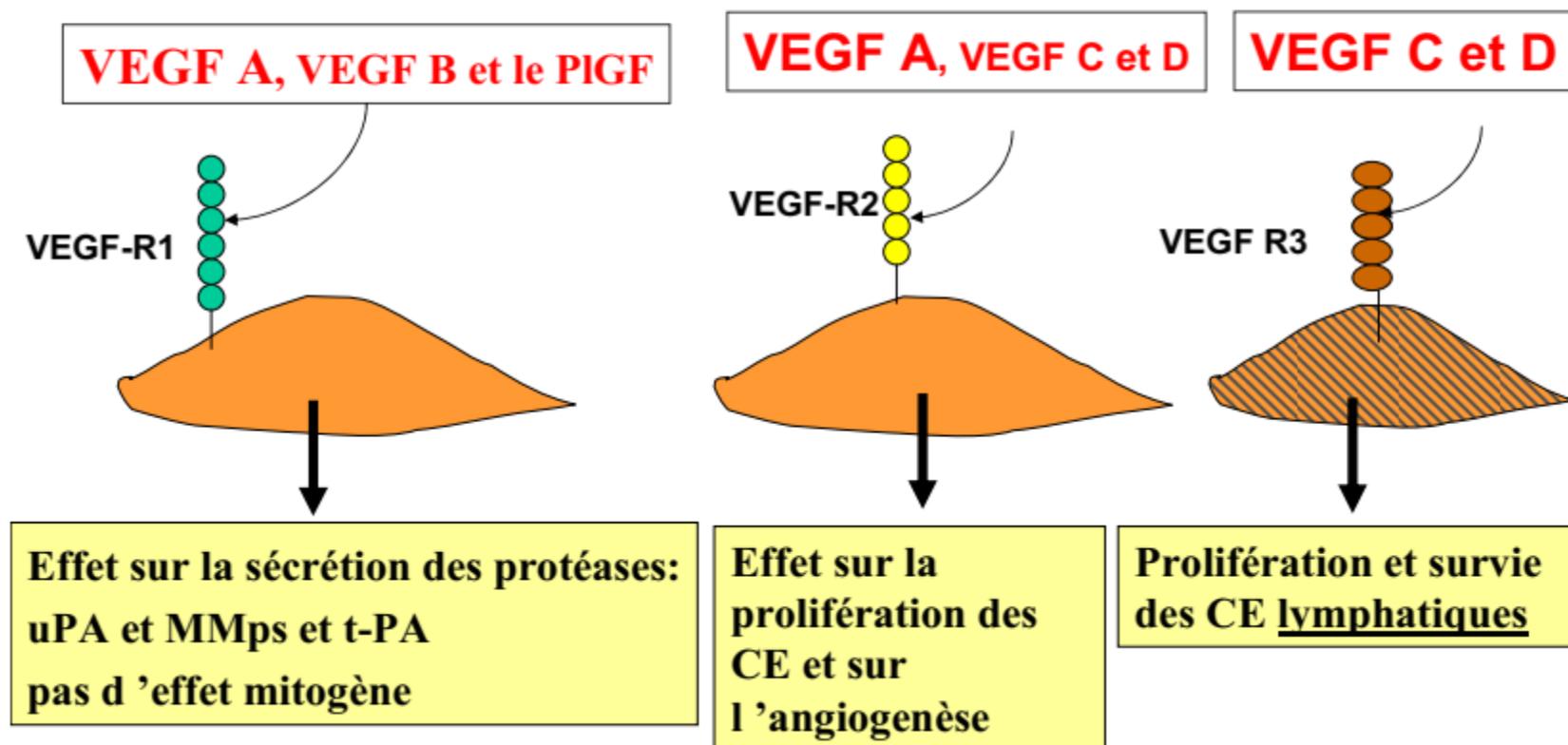
Prolifération et Migration

Lymphangiogenèse

Pourquoi VEGF-A est si important : **Cytokine régulée par l'hypoxie**

- **est un agent mitogène** pour les cellules endothéliales
- **est un facteur de survie des cellules endothéliales** en induisant l'expression des molécules anti-apoptotiques comme le bcl-2
- **induit la sécrétion et l'activation des enzymes** qui dégradent la matrice extracellulaire nécessaires à la migration des cellules endothéliales
- **induit la migration dirigée** vers les sites où l'angiogenèse doit avoir lieu.
- **permet la mobilisation des précurseurs endothéliaux** de la moelle, qui induisent la vascularisation

Action des différents types de récepteurs du VEGF sur les fonctions de la cellule endothéliale



Basic FGF

Synthétisé par les cellules tumorales et par les monocytes, Macrophages

Se fixe sur b-FGF R à la surface des cellules endothéliales

Stimule toutes les étapes de l'angiogénèse

•sur les cellules endothéliales,

il favorise

- la migration,

- la prolifération ,

- l'organisation en tubules

•sur les cellules musculaires lisses et les péricytes

il favorise la prolifération

Fixé dans la matrice extra cellulaire : liaison avec les Héparane-sulfate

= réservoir.

Angiopoïétines 1 et 2

Se fixent sur les CE par un récepteur commun le récepteur Tie2.

Angiopoïétine 1

Produit par les cellules de soutien périvasculaires

Rôle dans le remodelage et la stabilisation du réseau vasculaire.

Permet le bourgeonnement des CE et la stabilisation des vaisseaux

Angiopoïétine 2

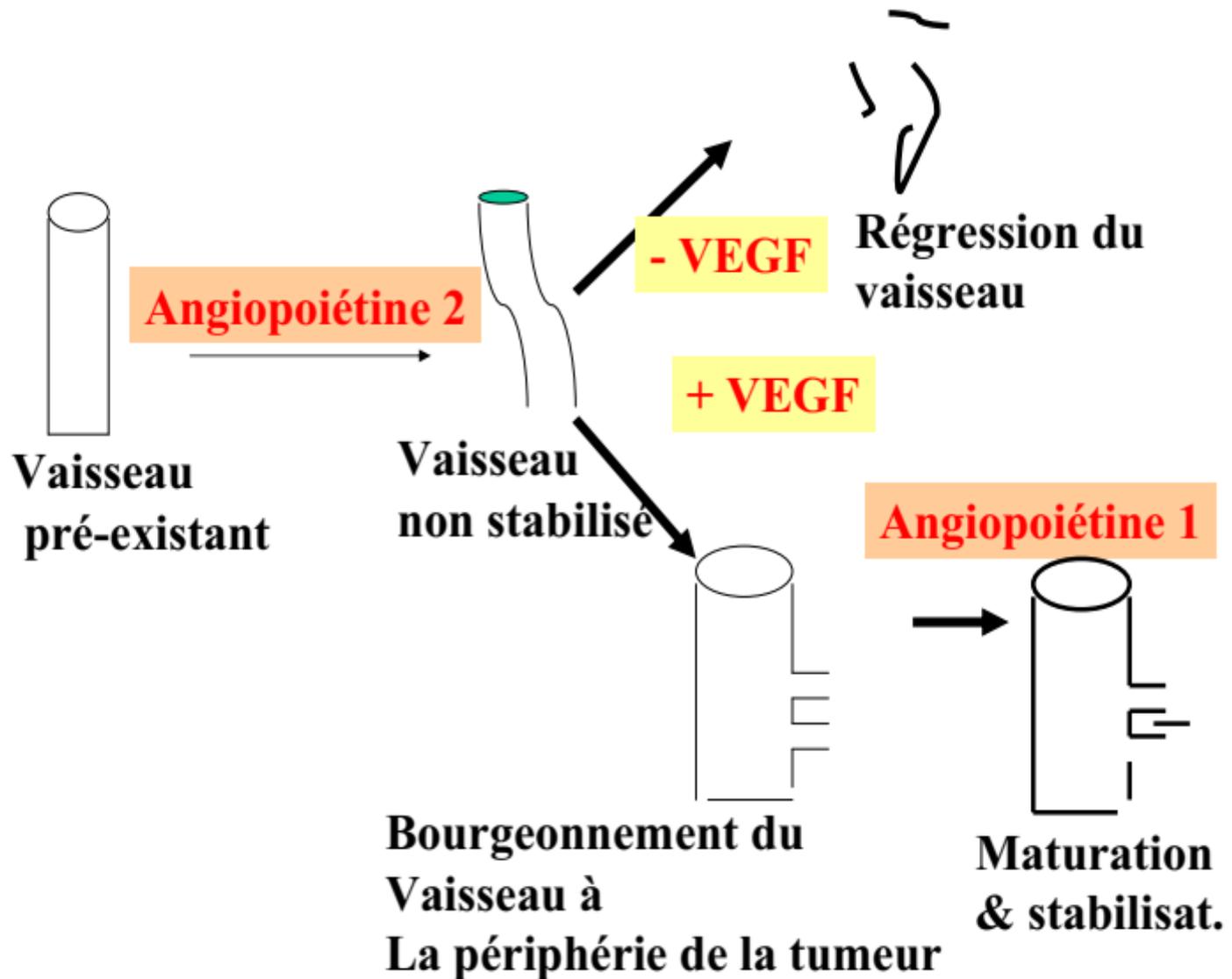
Se lie à Tie2 sans l'activer

Rôle dans

- la Prolifération et la migration des CE
- le bourgeonnement des CE si VEGF

Elle bloque le rôle stabilisateur d'Ang-1 aux sites de prolifération vasculaire.

Rôle de l'angiopoïétine 1 et 2



Autres facteurs impliqués dans l'angiogenèse

PDGF-BB

Formation de tubes in vitro

Prolifération des CML et des péricytes. Stabilisation des vaisseaux

TGF- β

Formation de tubes - Stabilisation des vaisseaux

TNF- α ,

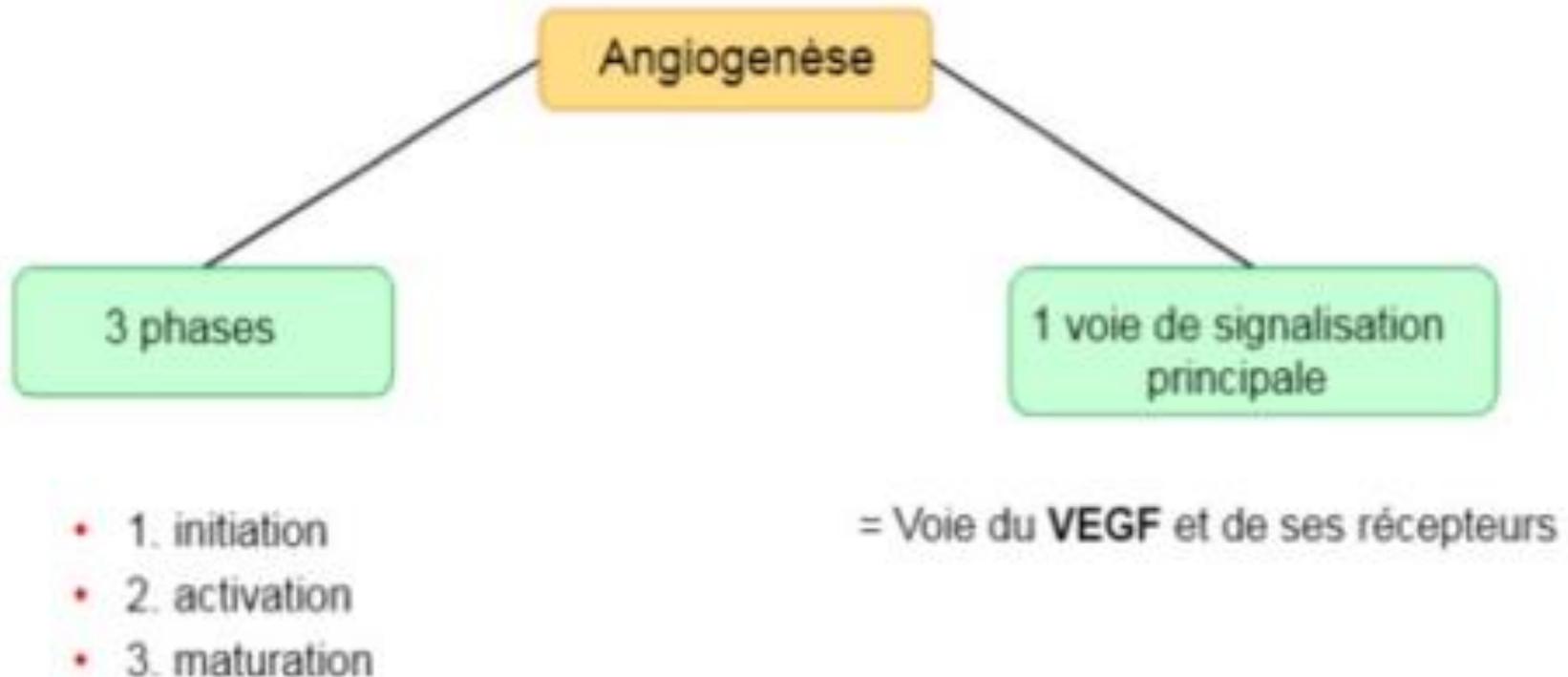
Migration des CE- Formation de tubes

HGF :

Il se lie à un récepteur membranaire (c-met) à activité tyrosine-kinase

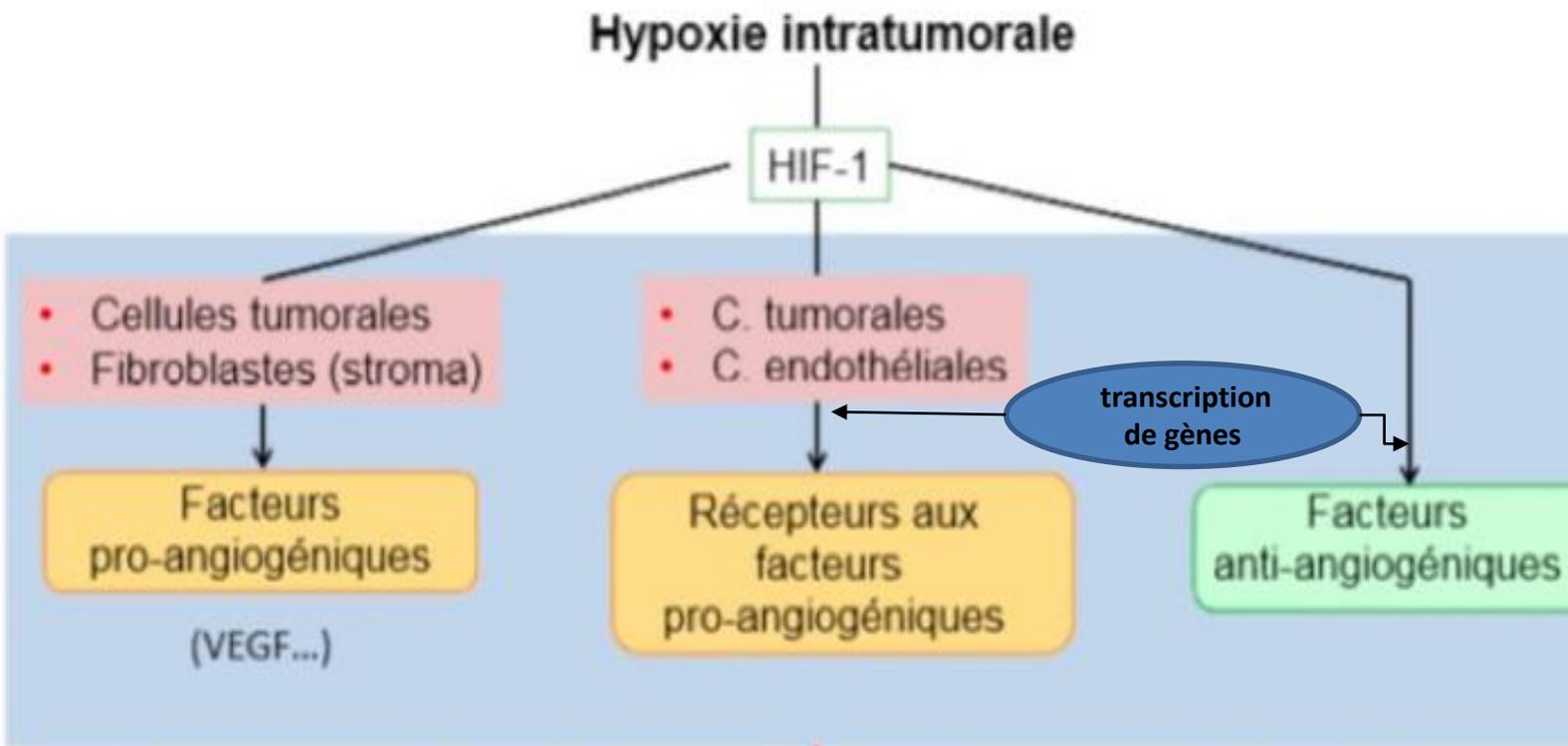
Migration et Prolifération des CE et des CML

Un processus multi-étapes



Au niveau tumoral, le modèle de l'angiogenèse par bourgeonnement est le principal.

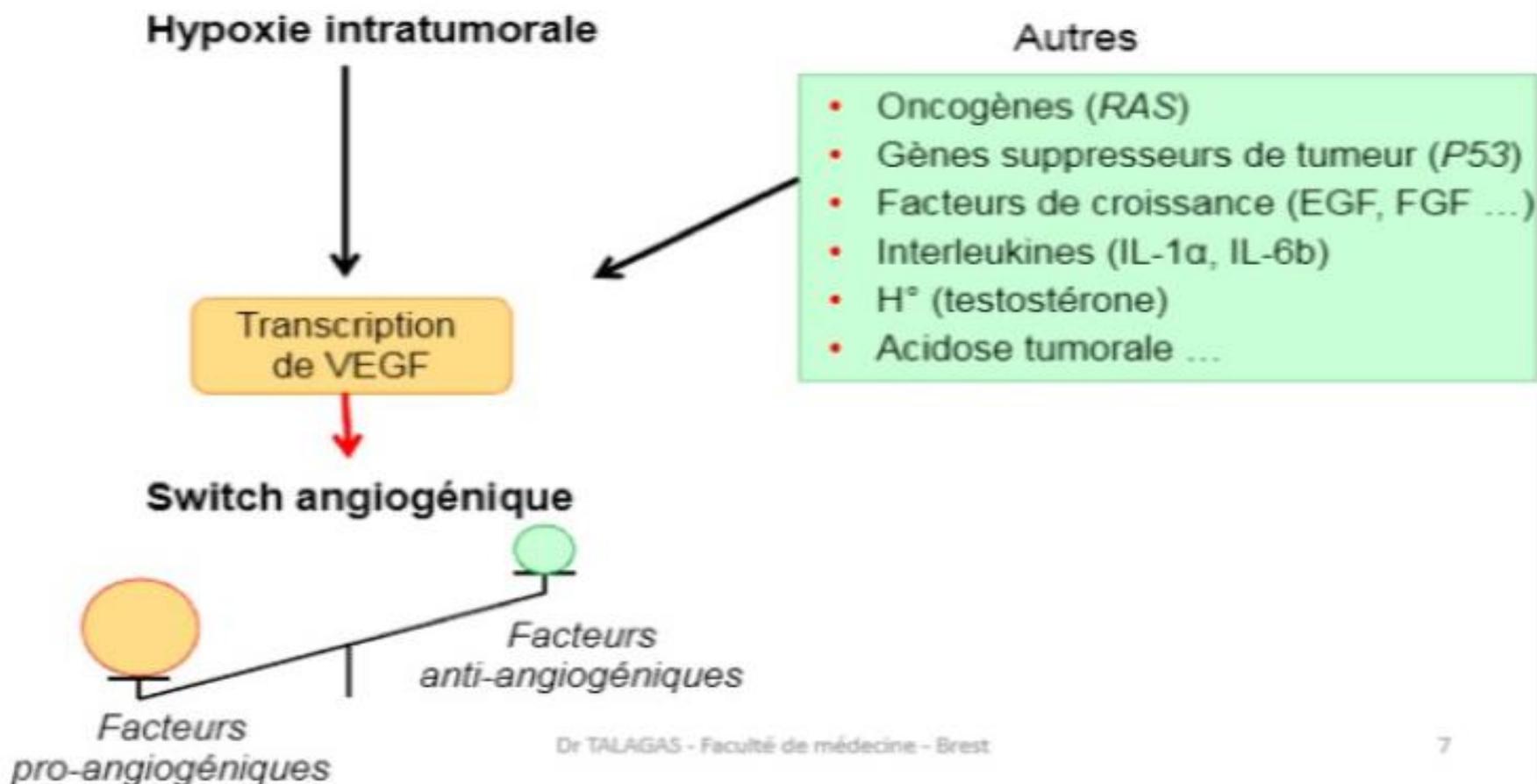
1. Phase d'initiation



Parmi les facteurs proangiogéniques dont l'expression augmente il y a aussi l'angiopoïétine 2

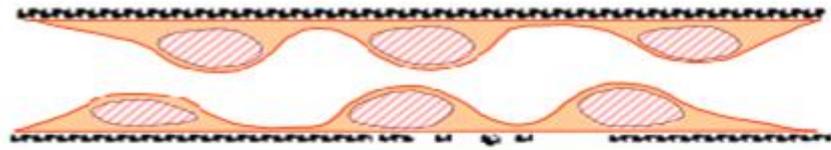
Switch angiogénique
↓
Cellules endothéliales

1. Phase d'initiation

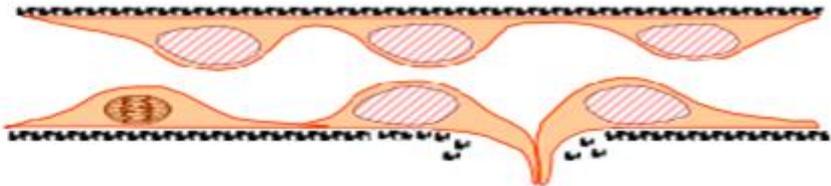


il existe aussi d'autres facteurs ci-dessous qui vont prouvoier le switch angiogénique

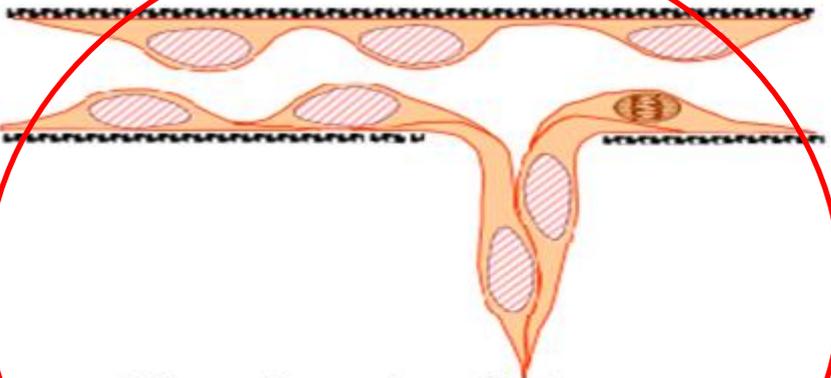
A l'issu de cette phase d'initiation on va avoir une activation des cellules endothéliales c'est-à-dire qu'elles sont capable de dégrader la membrane basale sur laquelle elles reposent, elles vont être capable de migrer et de proliférer.



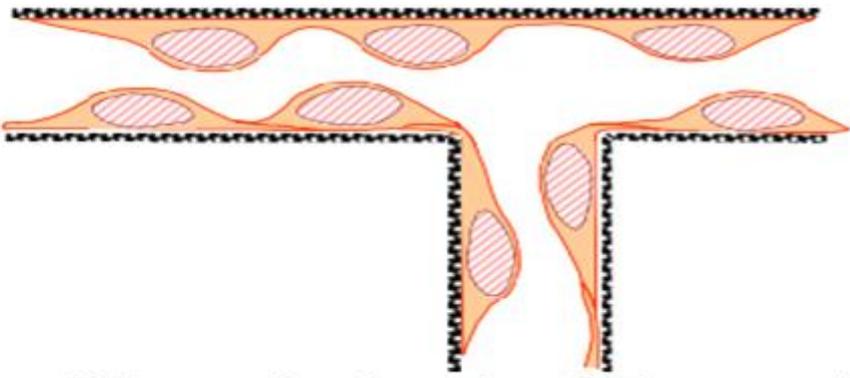
1, 2 - Réception stimulus
- Dégradation de la lame basale



3 - Protrusion des cellules endothéliales



4 - Migration des CE
- Division des CE en retrait



5 - Réorganisation des CE en capillaire
- Reconstitution de la lame basale (stabilisation de la structure)

B – Phase d'activation

2 étapes :

1) Déstabilisation des vaisseaux:

Pour que les cellules endothéliales puissent migrer et proliférer, il faut d'abord que les vaisseaux soient destabilisés, c'est-à-dire que les jonctions interendothéliales soient dissociée, que les péricytes se décollent, cela se fait sous l'influence de l'angiopoiétine 2.

2) Activation des cellules endothéliales:

Une fois que les vaisseaux sont déstabilisés et les péricytes décollés, les cellules vont être pleinement activées via le VEGF et vont ainsi produire des protéases :

Deux grandes familles de protéases :

- Les activateurs du plasminogène (uPA et tPA)
- Les métalloprotéases de la matrice (MMP-2, MMP-9).

La conséquence de ses protéases est qu'elles vont dégrader la mb basale sur laquelle reposent les cellules endothéliales et aussi dégrader la matrice extra cellulaire. -> Ainsi les cellules endothéliales vont pouvoir migrer et proliférer.

B – Phase d'activation

2. Phase d'activation

1. Déstabilisation des vaisseaux

Angiopoïétine 2 → Décollement péricytes

2. Activation des cellules endothéliales

VEGF → + Cellules endothéliales

Protéases

- Activateurs du plasminogène (uPA, tPA)
- Métalloprotéases de la matrice (MMP-2, MMP-9)

Dégradation
mb basale vasculaire

Dégradation
MEC

Différentes étapes de l'angiogenèse

1ère étape de l'angiogenèse:

Activation de la NO synthase par le VEGF

- Vasodilatation des vaisseaux pré-existants :
- Relaxation des CML
- ↗ de la perméabilité des cellules endothéliales

Passage des protéines plasmatiques dans le tissu sous jacent qui servent de matrice pour la migration des CE .

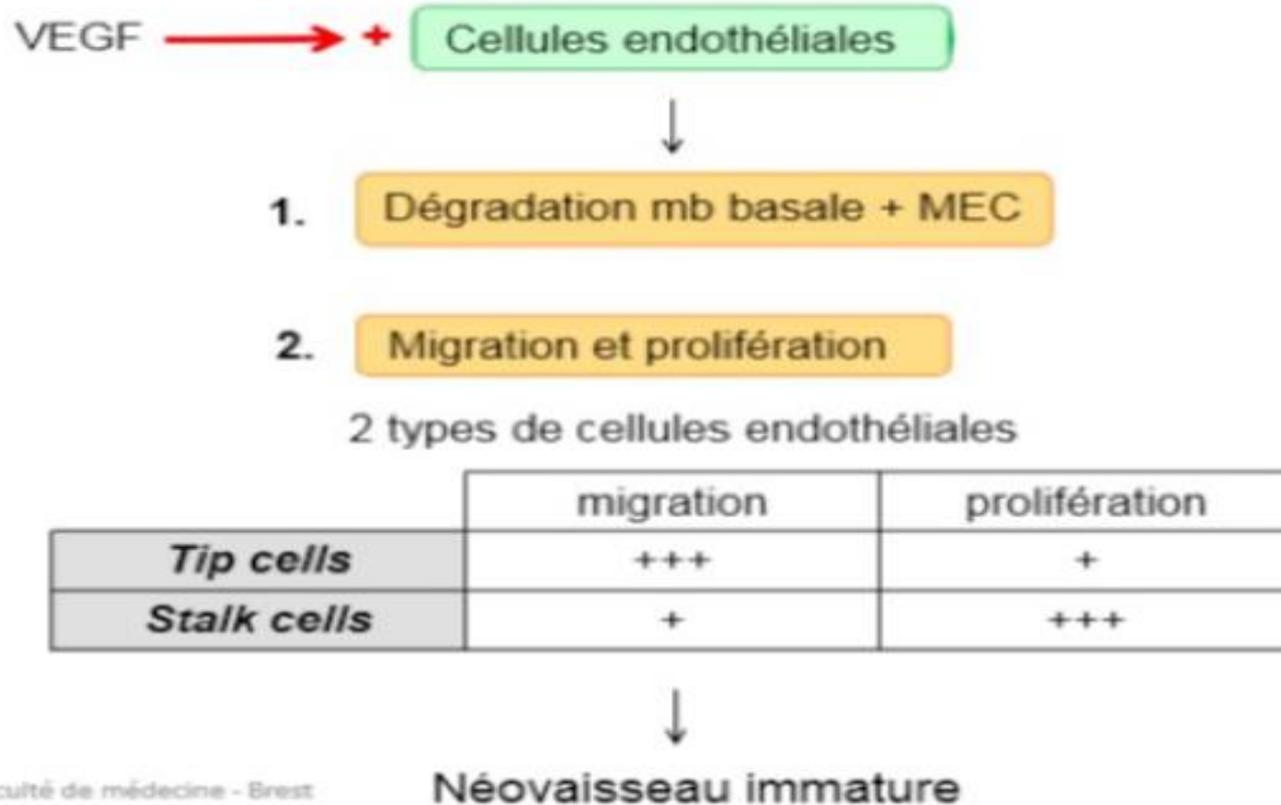
2ème étape de l'angiogenèse

Déstabilisation des vaisseaux:

Dégradation de la membrane basale

- Rôle de l'angiopoïétine 2
- MMP MT-MMP1(fibrine)
MMP-2 (collagène)

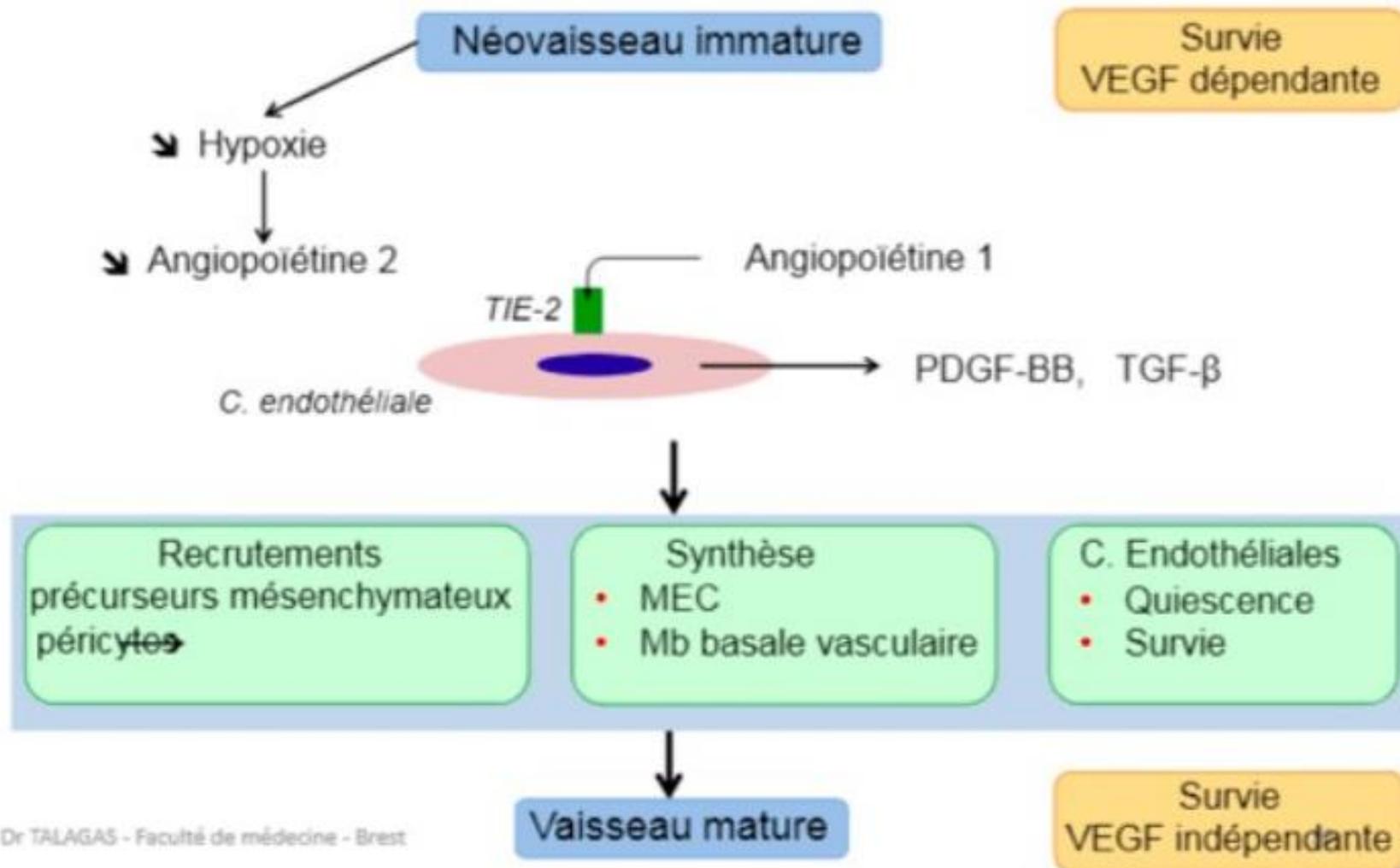
2. Phase d'activation



Tout cela permet la formation de néo vaisseaux imatures.

Il va falloir une phase de maturation, où va s'achever l'angiogenèse

3. Phase de maturation



3ème étape de l'angiogenèse

Prolifération et migration des cellules endothéliales

Rôle de différents facteurs de croissance :

VEGF, FGF, Angiopoïétines 1 et 2, EGF, IGF

Les cellules endothéliales qui prolifèrent migrent dans une direction donnée qui part de la MB détériorée.

4ème étape de l'angiogenèse

Formation des vaisseaux et leur stabilisation

Principalement dans la zone où il y a peu de vaisseaux.

Rôle important des VEGF.

Implication des facteurs intervenant dans ces différentes étapes de l'angiogenèse

1- Activation de la NO synthase par le VEGF

Vasodilatation & / Perméabilité

2- Déstabilisation des vaisseaux:

Rôle de l'angiopoïétine 2/Tie2, du TGF- β , des MMP

- Dégradation de la membrane basale
- Détachement des CML-

3- Prolifération des CE sous l'influence du VEGF

4- Migration des CE et Formation de tubes

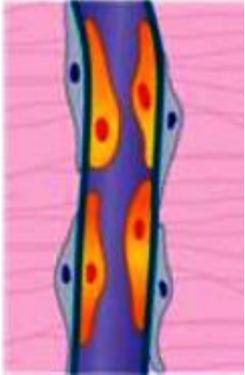
Rôle des Intégrines et du VEGF, de l'angiopoïétine 1&2, EGF

5- Stabilisation des vaisseaux

- Différenciation des cel. Mésenchymateuses en pericytes et CM qui prolifèrent (rôle du FGF, TNF- α , PDGF)
- Formation d'un vaisseau stabilisé avec reformation de la MB (rôle du TGF- β , PDGF, Angio-1/Tie2)

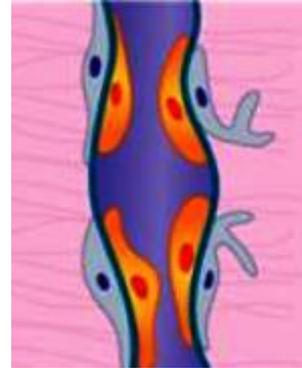
MECANISME GENERAL

1. Stimulation des cellules endothéliales



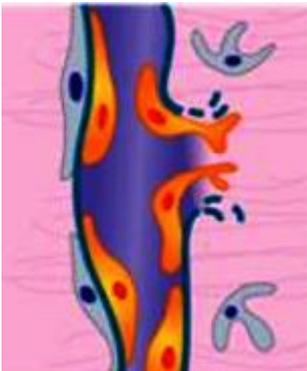
**Facteurs
Pro-angiogéniques**

2. Augmentation de la perméabilité vasculaire



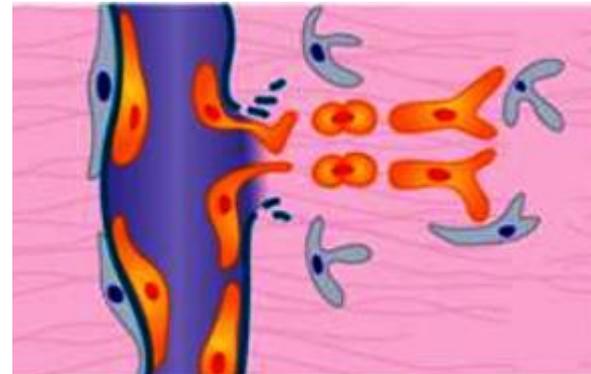
**NO ;
Angiopoïétine 2**

3. Protéolyse matricielle



**MMPs ;
Activateurs
du plasminogène**

4. Migration des cellules endothéliales



Intégrines

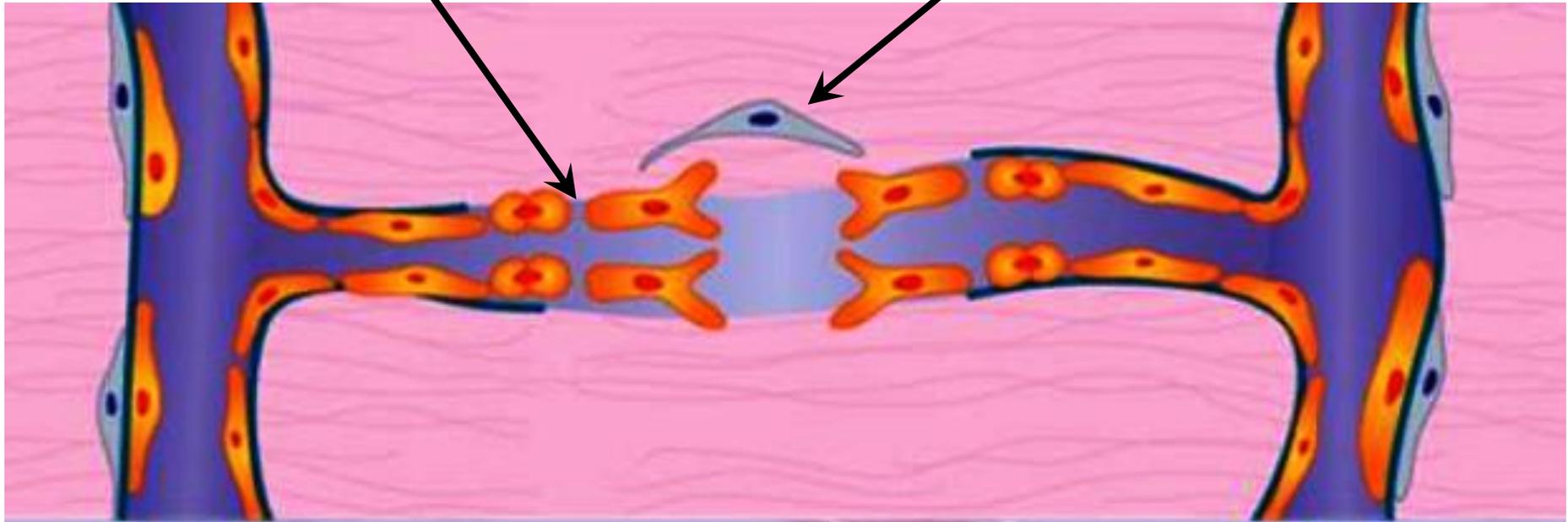
MECANISME GENERAL

5. Prolifération cellulaire

6. Stabilisation des vaisseaux

VEGF, bFGF, PDGF, EGF, ...

Angiopoïétine 1



I. Régulation

A. Facteurs de croissance

VEGF

bFGF

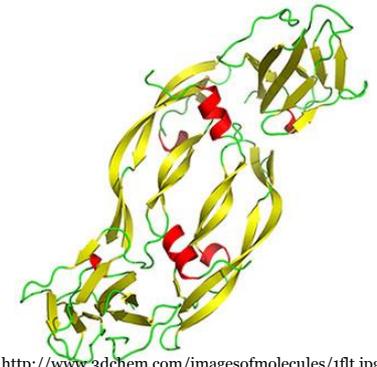
EGF

PDGF

PERMEABILITE
VASCULAIRE
MIGRATION

PROLIFERATION

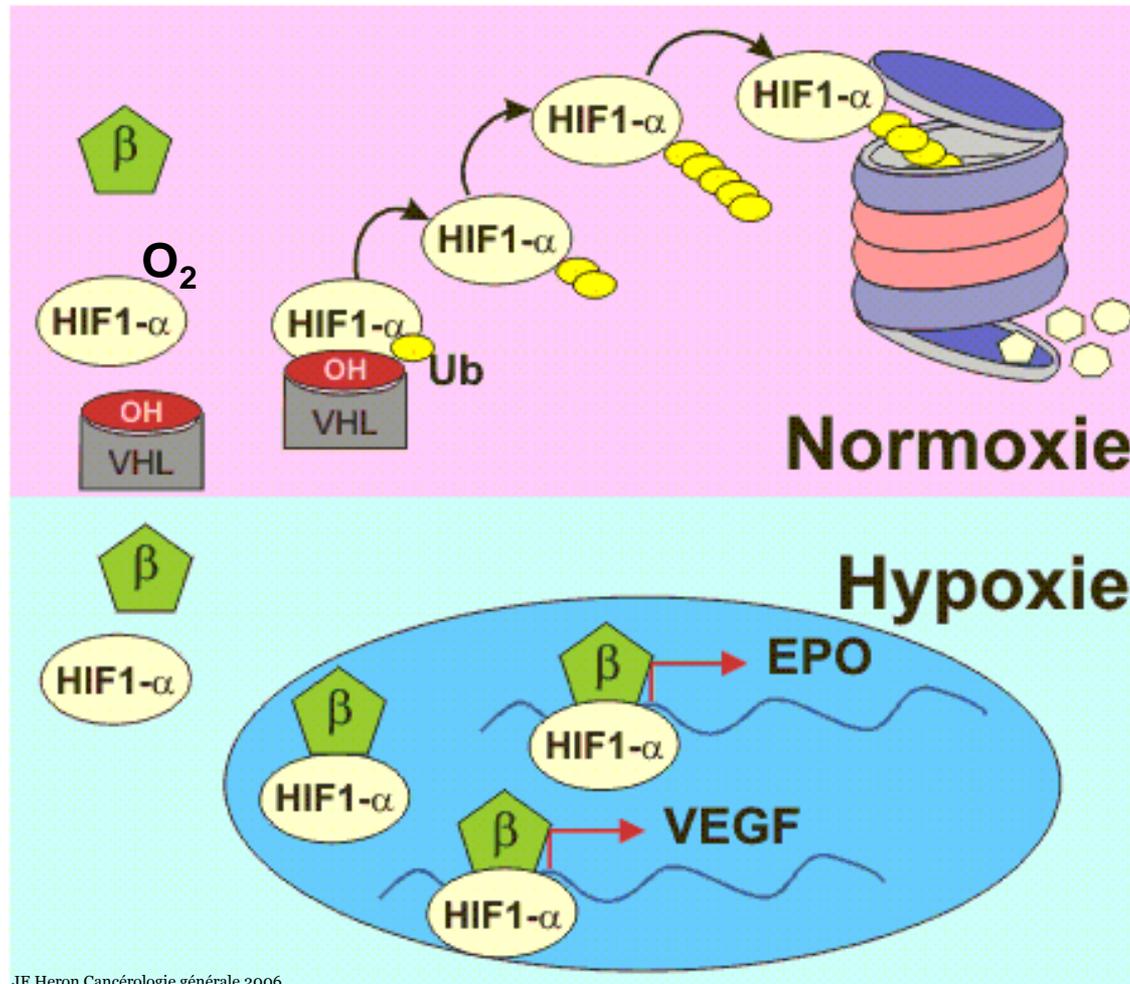
STABILISATION
DES
NEOVAISSEAUX



<http://www.3dchem.com/imagesofmolecules/1ftt.jpg>

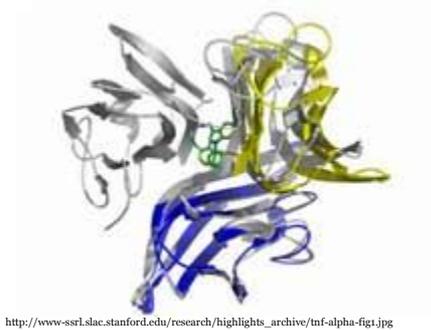
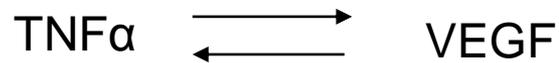
1. Activation du VEGF

❖ Le facteur de l'hypoxie HIF



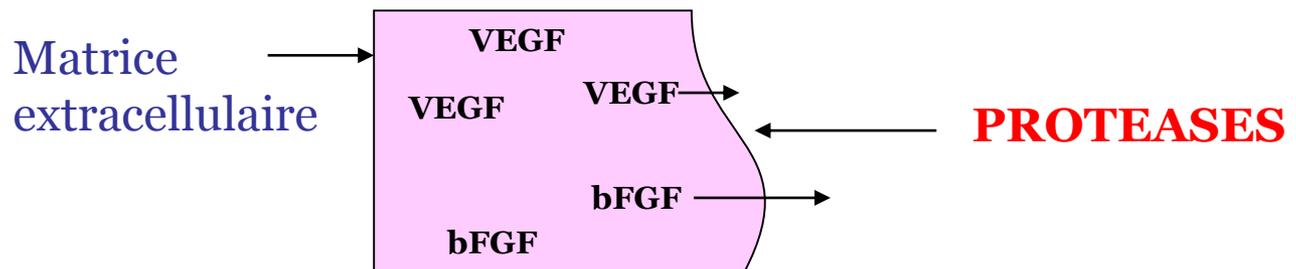
1. Activation du VEGF

❖ Les cytokines pro-inflammatoires : TNF α



❖ Activation par d'autres facteurs : IL8, bFGF, EGF, PDGF

❖ Les protéases matricielles

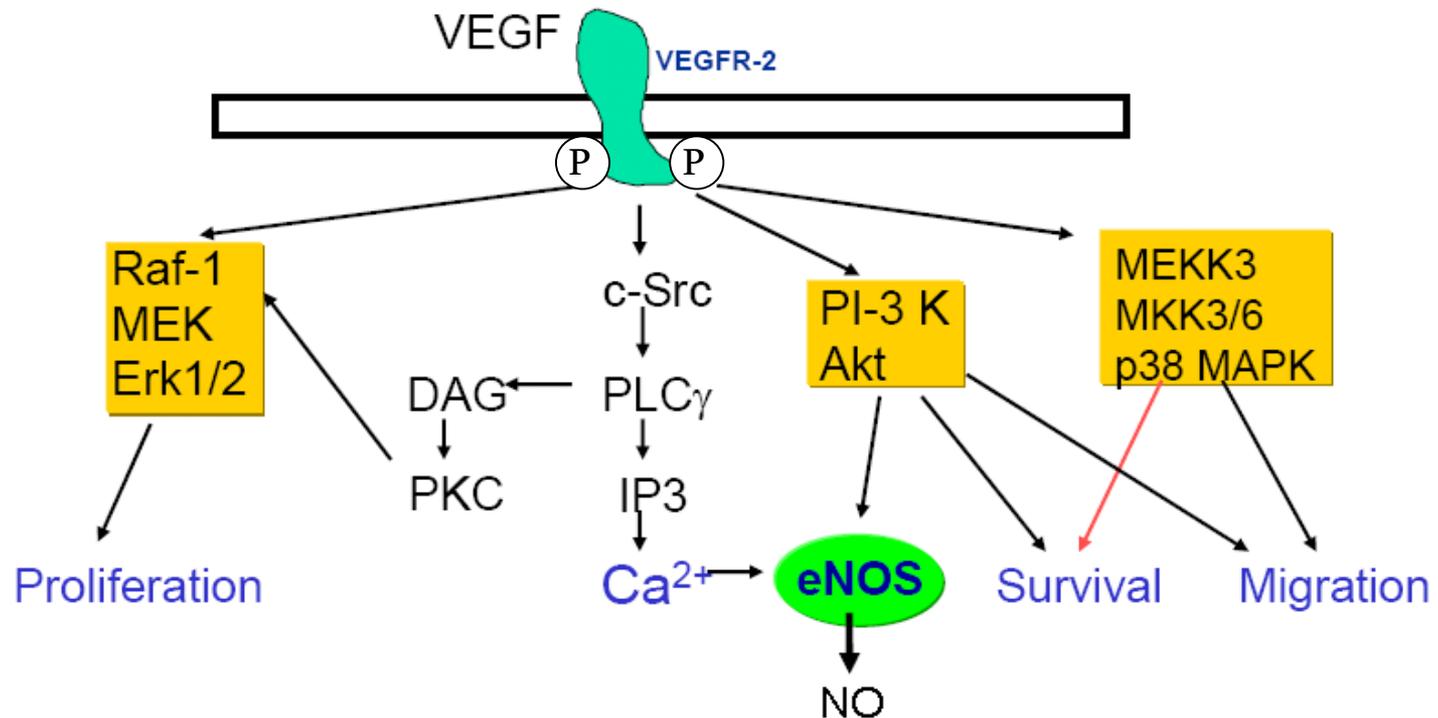


2. Récepteurs à activité tyrosine kinase

Voies de signalisation induites par l'activation des récepteurs à activité tyrosine kinase



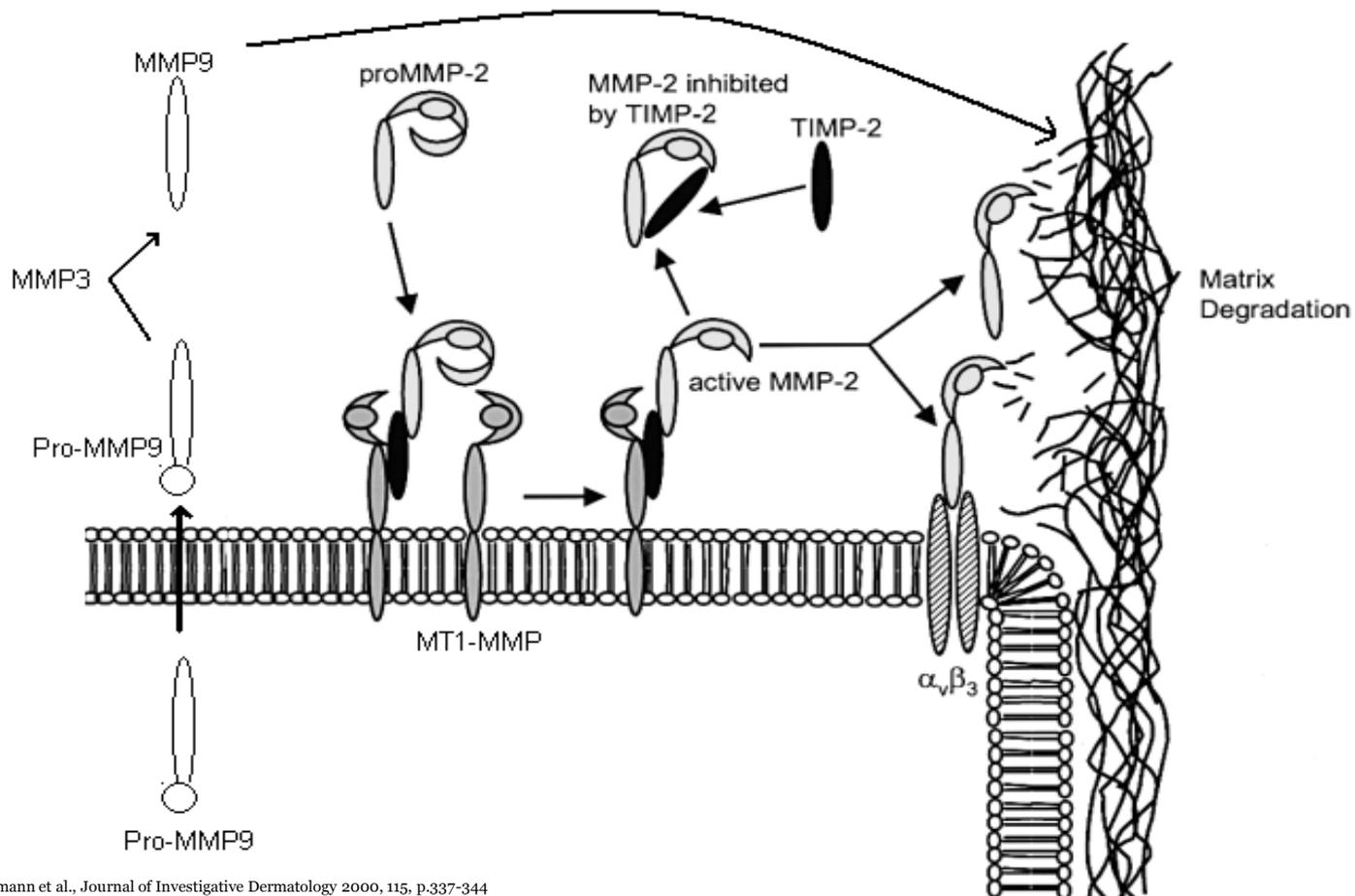
VEGF signaling in endothelial cells



B. La protéolyse extracellulaire

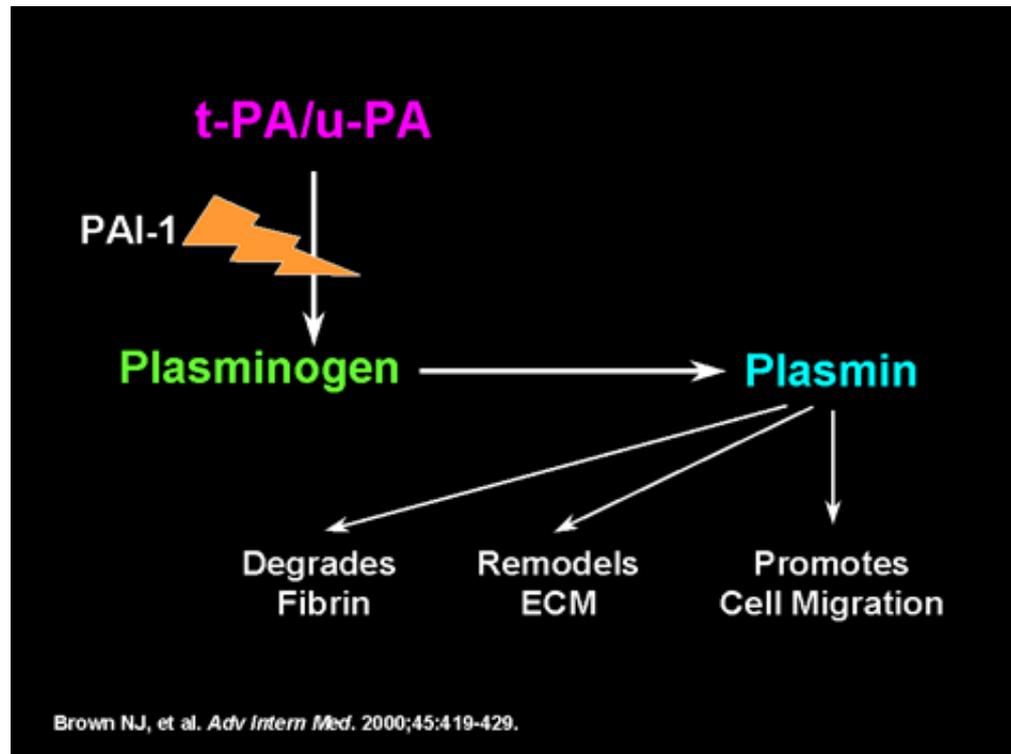
- ❖ Dégradation de la membrane basale et de la matrice extracellulaire
- ❖ Libération des facteurs séquestrés dans la matrice extracellulaire (VEGF, FGF)

1. Les métalloprotéinases matricielles (MMP)



2. Les activateurs du plasminogène

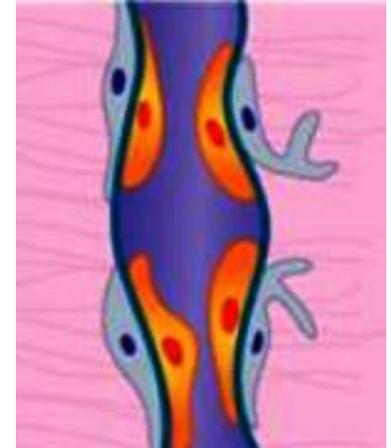
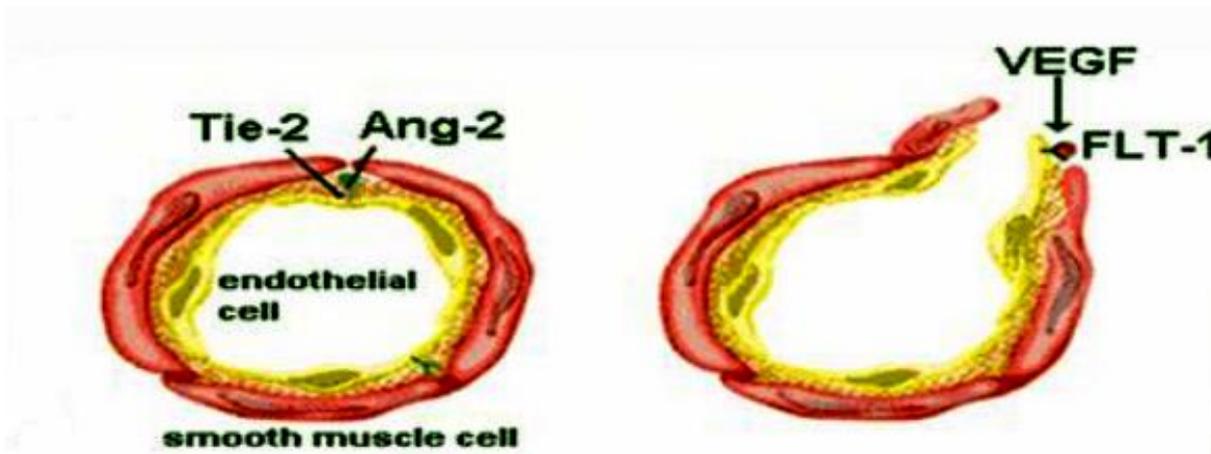
- ❖ Production de plasmine qui dégrade la fibrine
- ❖ t- PA (activateur tissulaire) et u - PA (urokinase)



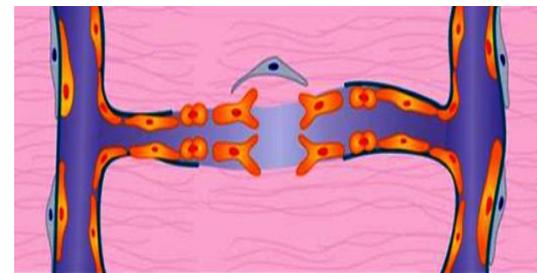
C. Autres éléments mis en jeu

1. Angiopoïétine

❖ **Angiopoïétine 2** : déstabilisation des cellules endothéliales



❖ Angiopoïétine 1 : stabilisation des néovaisseaux



SIA de l' IVS, Angiogenèse normale, NORD - NORMANDIE - PICARDIE, 1 ET 2 DÉCEMBRE 2006, diapositive 15

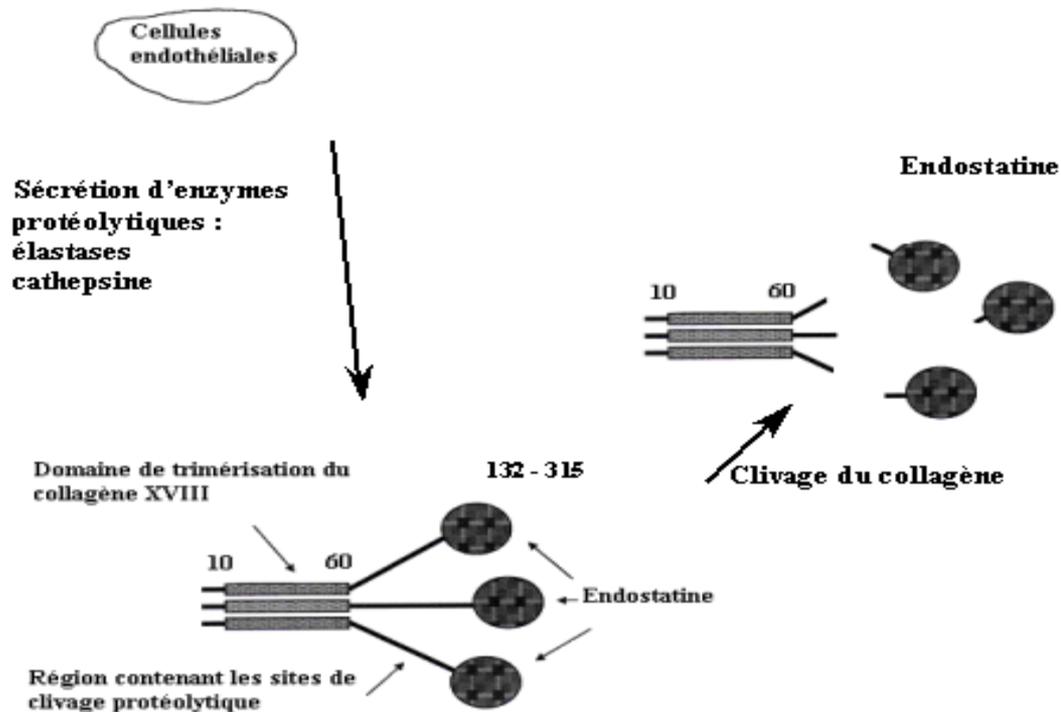
2. Molécules d'adhésion cellulaire

❖ **Intégrine $\alpha v \beta 3$** : perméabilité vasculaire et migration

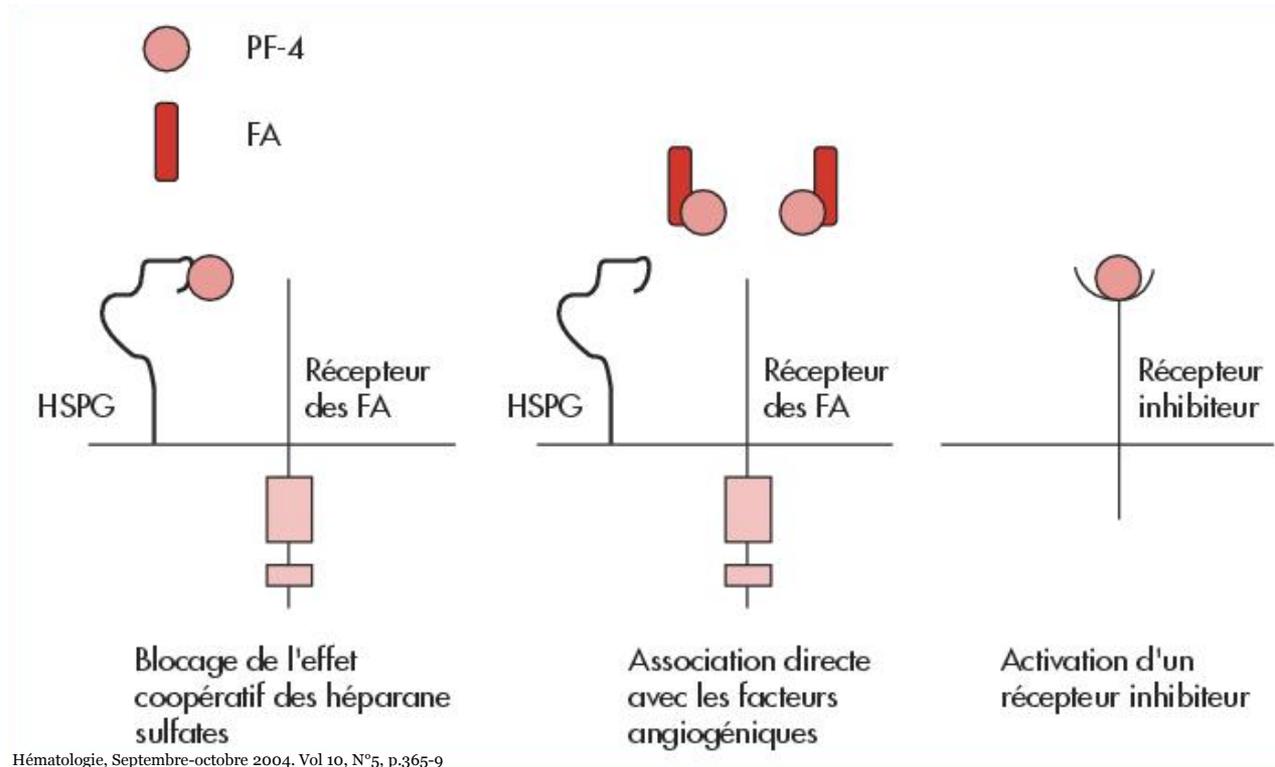
❖ **Autres intégrines**

D. Les inhibiteurs endogènes

- ❖ **Angiostatine** : diminution de l'expression du VEGF
- ❖ **Endostatine** : diminution des protéines anti-apoptotiques (encore mal connu !)



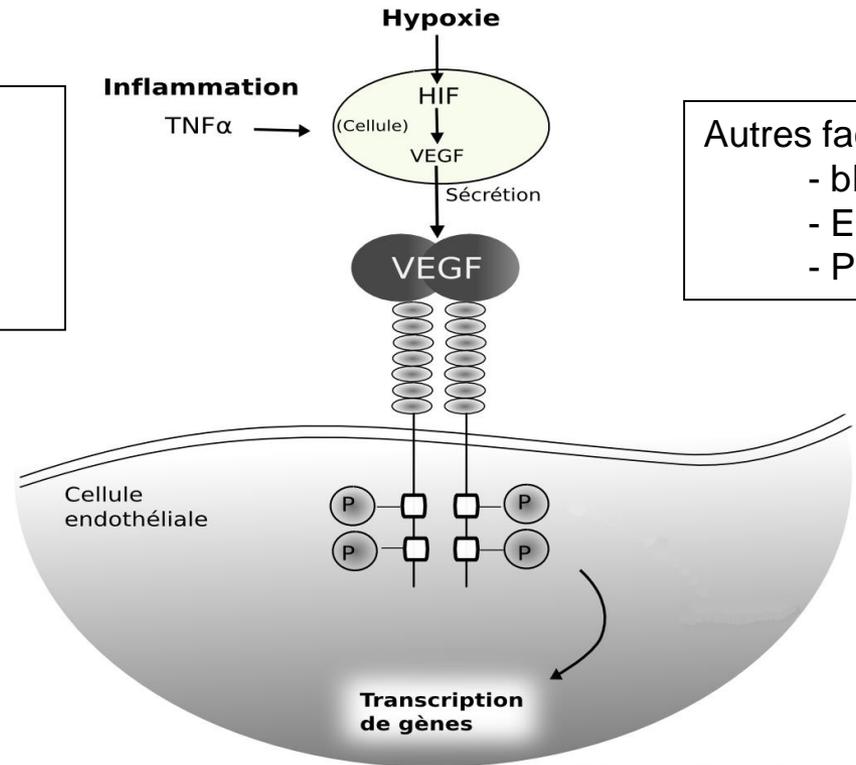
❖ **Facteur plaquettaire (pF-4) : inhibe la prolifération et la migration cellulaire**



❖ **Thrombospondine : inhibe la prolifération et la motilité cellulaire, induit l'apoptose empêche mobilisation VEGF**

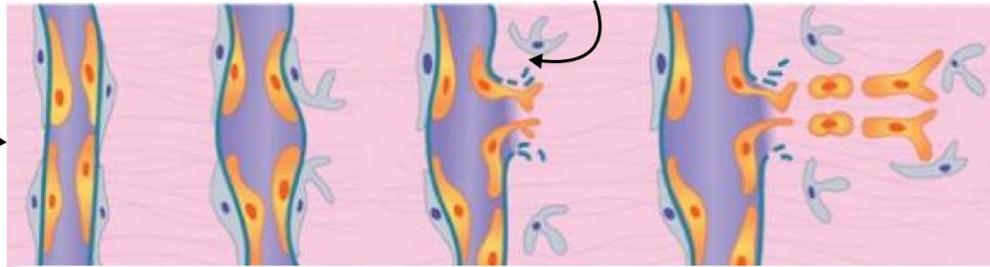
Schéma général de la régulation de l'angiogenèse

- Inhibiteurs endogènes :
- Angiostatine
 - Endostatines
 - Thrombospondines
 - Facteur plaquettaire



- Autres facteurs de croissance :
- bFGF
 - EGF
 - PDGF

Conséquences sur le réseau vasculaire



MMP
Activateurs du plasminogène en plasmine
Protéolyse matricielle

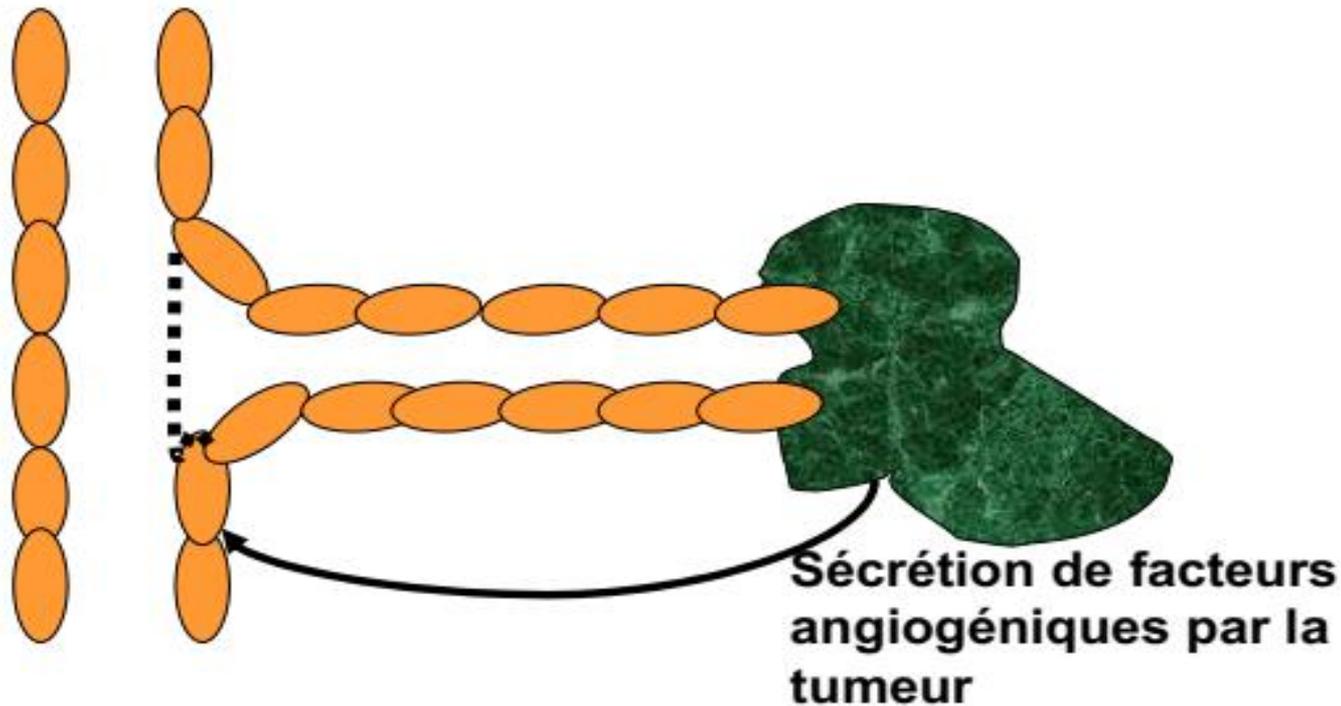
Ang 2 → Augmentation de la perméabilité des vaisseaux

migration - Prolifération

Ang 1 → Stabilisation

Formation des vaisseaux dans les tumeurs

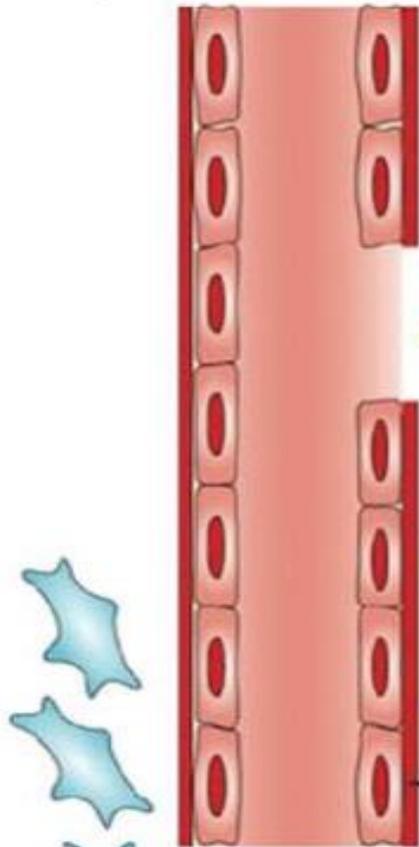
Processus de l'angiogenèse



- 1 - Dégradation de la Membrane basale
- 2 - Prolifération des cellules endothéliales
- 3 - Migration des cellules endothéliales
- 4 - Organisation sous forme de tubes capillaires

a Induction

Dégradation de la MB (MMP)



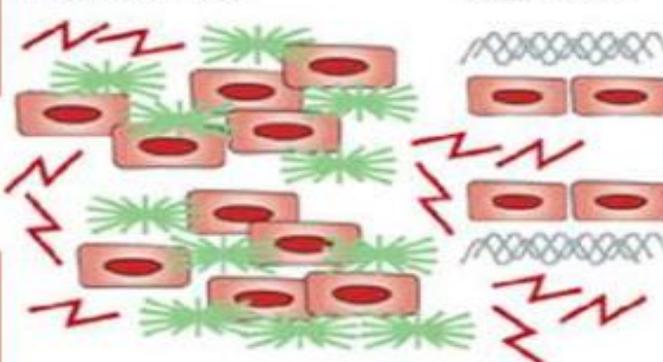
Détachement des péricytes

b Resolution

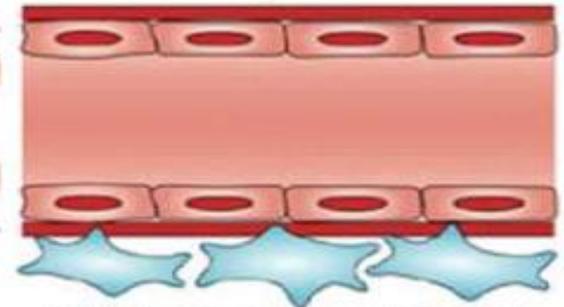
Inhibition de la prolifération et de la migration
Reformation de la MB

Prolifération

Migration



Assemblage de la MB



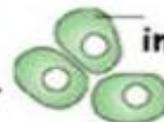
Attachement des péricytes

MMPs,
VEGF,
bFGF,
PDGF

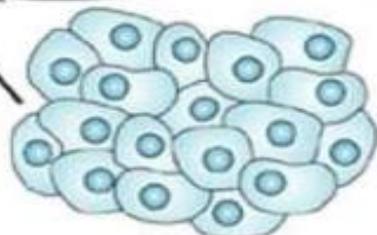
Fibroblastes



Cellules immunitaires



Dans vaisseaux tumoraux, Péricytes absents



Cellules tumorales

	Matrice provisoire
	Matrice intermédiaire
	MB mature
	MB dégradée

Rôle déterminant de l'angiogenèse dans l'agressivité des cancers

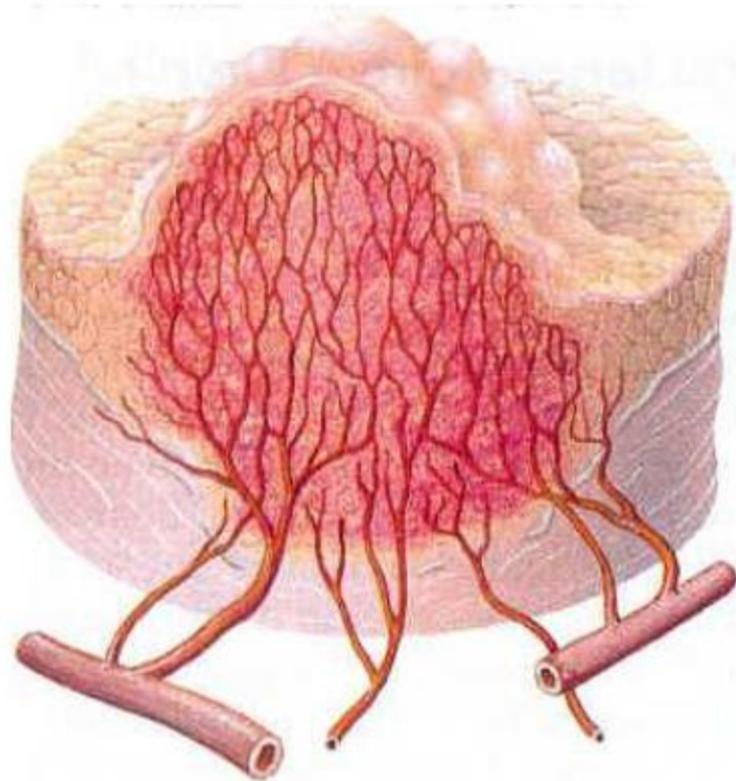
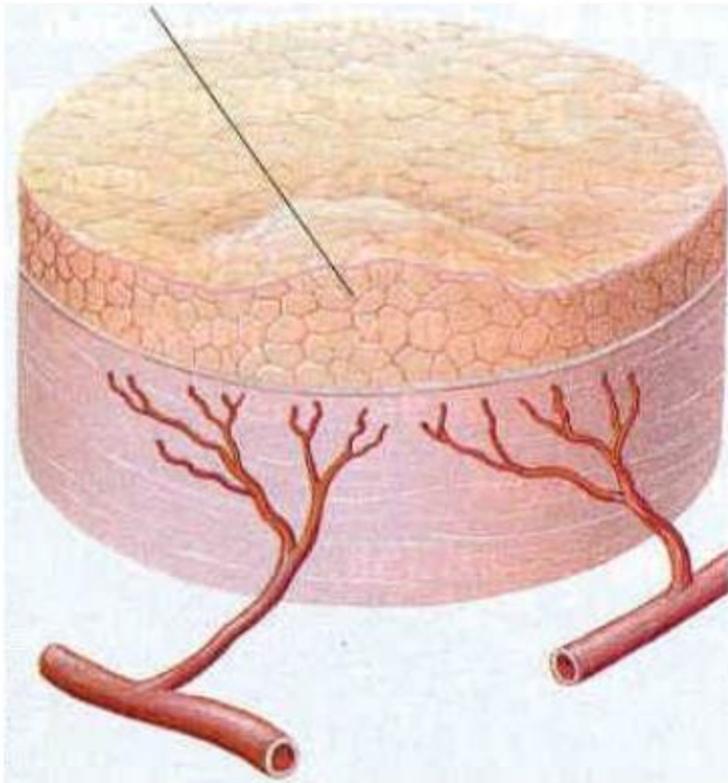
Rôle déterminant de l'angiogenèse dans l'agressivité des cancers

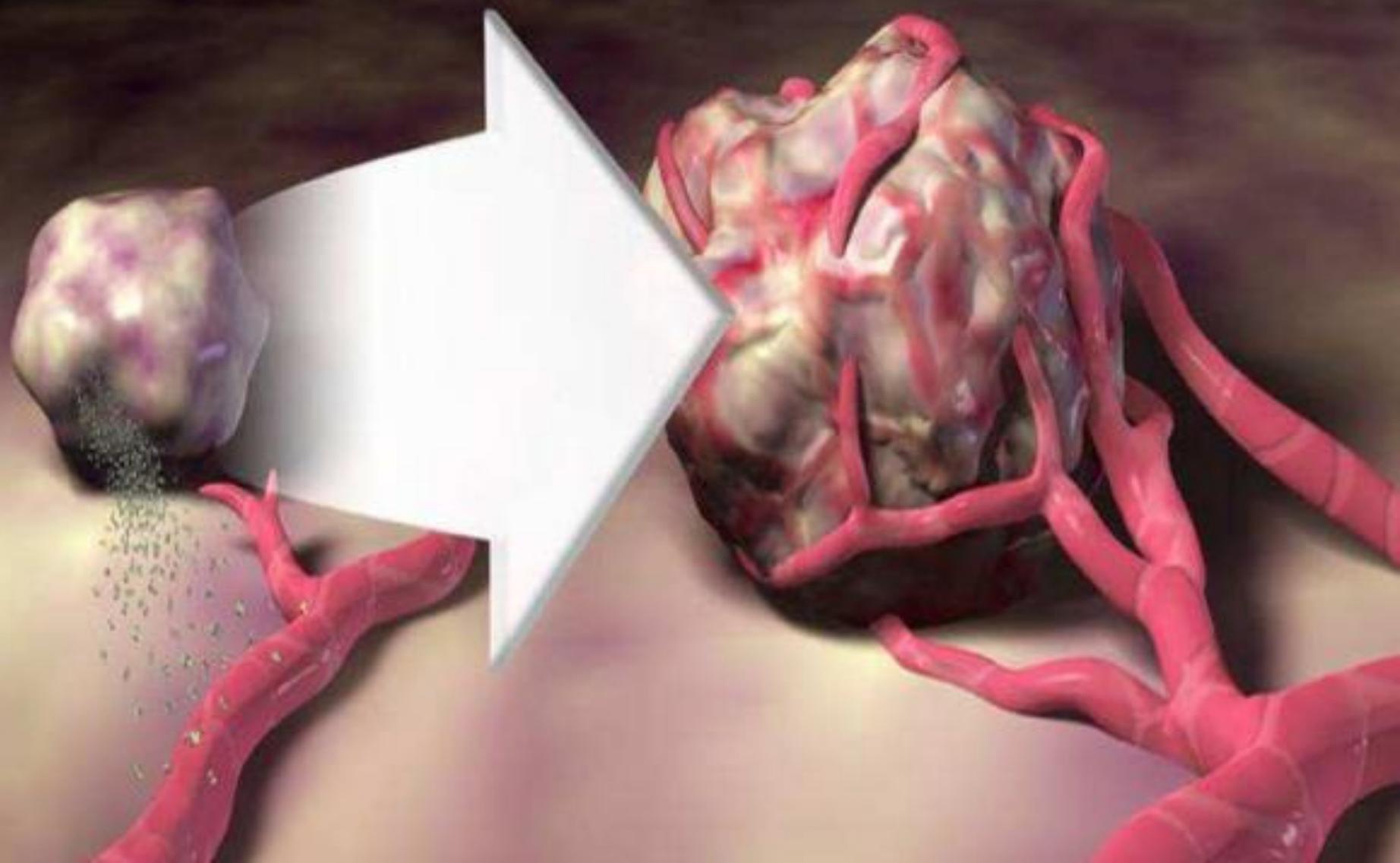
- pour la croissance tumorale: au dessus de 2 mm³ (apport de f. de croissance)
- pour la dissémination métastatique qui se fait par voie hématogène

D'où le développement de substances anti angiogéniques dans le traitement des cancers: véritable embargo car:

- on prive le cancer des apports nutritifs
- et on empêche la fuite vers les métastases

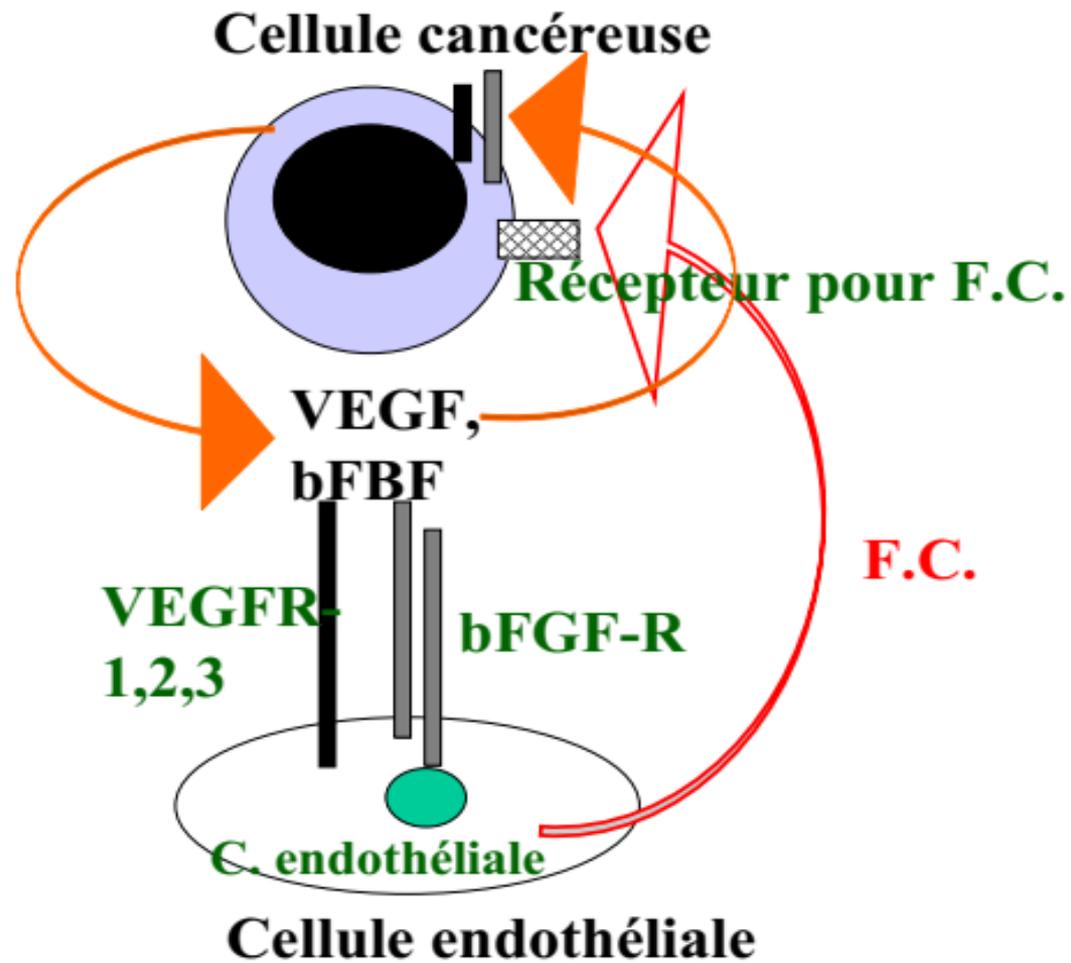
Angiogenèse et tumeur





Le VEGF: rôle majeur dans l'angiogenèse tumorale
Participation des autres facteurs angiogéniques

Boucles d'activation paracrine et autocrine cellule cancéreuse/cellule endothéliale



Interaction cellule endothéliale - cellule cancéreuse

Effet paracrine de la néo-vascularisation

