

Rôle du système angiopoïétine/Tie dans l'homéostasie vasculaire

Jean-Sébastien Silvestre

Inserm U970, Paris Cardiovascular Research Center – PARCC, Université Paris Descartes, UMR-S970, Paris

<Jean-Sebastien.Silvestre@inserm.fr>

Après la découverte du *vascular endothelial growth factor* (VEGF) et de ses récepteurs à la fin des années 1980, celle des récepteurs Tie, TIE1 et TIE2, a permis l'identification d'un second type de récepteurs à activité tyrosine kinase spécifique des cellules endothéliales. L'acronyme Tie correspond au domaine à activité tyrosine kinase, à un domaine immuno-globulin-like et à un domaine homologue à l'EGF ; il caractérise les propriétés structurales majeures du domaine extracellulaire du récepteur. L'angiopoïétine 1 (ANG1 ou ANGPT1) et l'ANG2 (ou ANGPT2) ont ensuite été clonées et identifiées comme les ligands de TIE2 exerçant des activités respectivement agoniste ou antagoniste. Le système Ang-Tie contrôle la quiescence vasculaire chez l'adulte et régule les dernières étapes de la cascade angiogénique liées à la maturation vasculaire. ANG3 et ANG4 ont par la suite été clonées comme des orthologues humain et murin. Bien qu'elles soient orthologues ces dernières partagent seulement 65 % d'homologie dans leur séquence en acide aminé et semblent exercer des effets pro- ou anti-angiogéniques en fonction des conditions expérimentales. Cette revue synthétise les dernières découvertes dans la biologie du système Ang/Tie et se focalise sur les deux récepteurs Tie et leur ligand ANG1 et ANG2.

Les récepteurs Tie et les molécules d'ANG

Structure et expression des récepteurs Tie

Les récepteurs Tie sont des monomères présentant un domaine extracellulaire de liaison au ligand, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire à activité tyrosine kinase. TIE1 et TIE2 affichent une structure générale similaire et notamment 73 % d'homologie dans leur partie intracellulaire. La partie extracellulaire est à 33 % identique ; elle est constituée successivement de deux domaines de type immunoglobuline, de trois domaines d'homologie à l'EGF, d'un troi-

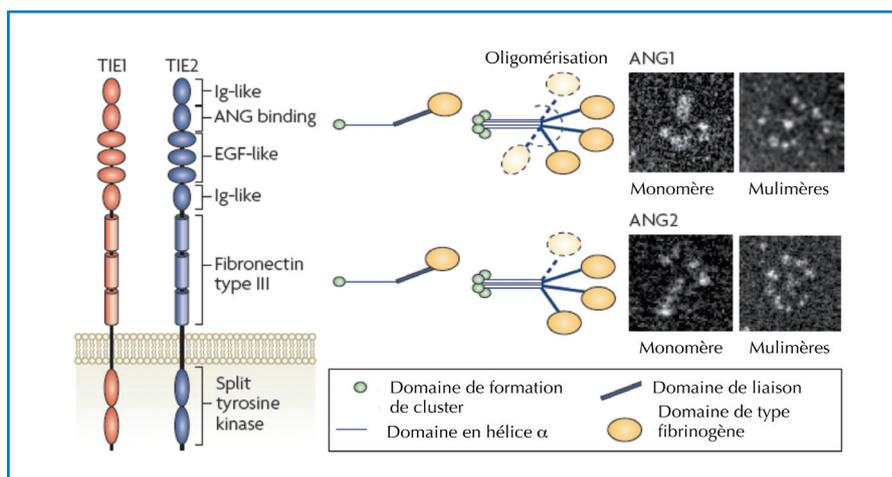


Figure 1. Propriétés structurales des récepteurs Tie et des ligands Ang.

A) Les récepteurs Tie sont des monomères présentant un domaine extracellulaire de liaison au ligand, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire à activité tyrosine kinase. TIE1 et TIE2 affichent une structure générale similaire et notamment 73 % d'homologie dans la partie intracellulaire. La partie extracellulaire est à 33 % identique et est constituée successivement de deux domaines de type immunoglobuline, trois domaines d'homologie à l'EGF, un troisième domaine de type immunoglobuline, et finalement trois domaines fibronectine de type III, adjacents au domaine transmembranaire. B) Les Ang sont constitués d'un domaine N-terminal comprenant deux résidus cystéine, suivi d'un domaine en hélice α , d'un peptide de liaison et d'un domaine homologue au fibrinogène dans leur partie N-terminale. Le domaine d'homologie au fibrinogène est impliqué dans la fixation au récepteur, les multiples hélices α forment des structures circulaires organisant les dimères en oligomères de tailles variables. D'après [2].

sième domaine de type immunoglobuline, et finalement de trois domaines fibronectine de type III, adjacents au domaine transmembranaire (figure 1). Les récepteurs Tie sont coexprimés dans les cellules endothéliales lymphatiques et vasculaires sanguines. Une expression différentielle des deux types de récepteurs n'a pas été révélée. Par contre, il apparaît que, contrairement à TIE2 dont la régulation transcriptionnelle est limitée, celle de TIE1 est fortement augmentée, par exemple dans les zones où le débit sanguin est turbulent ou au cours de la phase de progression d'un mélanome. Les récepteurs Tie sont aussi exprimés par les cellules hématopoïétiques circulantes et par les cellules souches hématopoïétiques localisées dans les niches médullaires. En particulier, l'expression de TIE2 par une sous-population de monocytes signe le phénotype pro-angiogénique des macrophages spécifiquement recrutés par les

tumeurs [1]. Enfin, les récepteurs Tie sont présents dans de nombreux autres types cellulaires, en particulier dans plusieurs types de cellules tumorales, constituant donc une cible cellulaire antitumorale potentielle. Enfin, une forme soluble de Tie, sTie, résultant de la protéolyse de l'ectodomaine, a également été détectée dans la circulation. Des taux élevés de sTIE2 ont d'ailleurs été mesurés dans des pathologies néoplastiques ou non néoplastiques conférant un potentiel de biomarqueurs certain à cette forme soluble.

Structure et expression des ANG

La séquence primaire en acides aminés des Ang prédit que celles-ci sont constituées d'un domaine N-terminal comprenant deux résidus cystéine, suivi d'un domaine en hélice α , d'un peptide de liaison et d'un domaine homologue au fibrinogène dans leur partie N-terminale. Le



domaine d'homologie au fibrinogène est impliqué dans la fixation au récepteur, les multiples hélices α forment des structures circulaires organisant les dimères en oligomères de tailles variables (figure 1). Les conséquences fonctionnelles de cette hétérogénéité structurale sur la fixation et l'activation du récepteur restent cependant à définir. Contrairement au pattern d'expression large des récepteurs Tie, les Ang ont un profil d'expression spécifique. Ainsi, ANG1 est exprimée par les cellules murales péri-endothéliales (cellules musculaires lisses et péricytes), les fibroblastes et plusieurs types de cellules non vasculaires normales ou tumorales [2]. ANG1, mais pas ANG2, se fixe sur la matrice extracellulaire par son peptide de liaison. Les cellules exprimant ANG1 sont présentes dans la circulation sanguine et l'expression d'ANG1 tend à être augmentée pendant la phase angiogénique. Cependant, même chez l'individu sain, ANG1 est produite à des niveaux considérables avoisinant les 40 à 50 ng/mL dans le sang. ANG2 est principalement produite par les cellules endothéliales et son expression est augmentée par l'hypoxie, l'augmentation des forces de cisaillement et le VEGF. À l'inverse, le facteur de transcription *Kruppel-like factor 2* (KLF2) diminue l'expression endothéliale d'ANG2 et active celle de TIE2, contribuant ainsi à la persistance d'un phénotype quiescent pour les cellules endothéliales. Les cellules endothéliales activées par des cytokines pro-inflammatoires ou présentant un phénotype angiogénique produisent de grandes quantités d'ANG2, aboutissant à des taux circulants de plusieurs dizaines de ng/mL, conférant également aux variations de la concentration sanguine d'ANG2 une valeur pronostique et diagnostique dans de nombreuses pathologies, cardiovasculaires en particulier. L'ANG2 est également circonscrite dans des granules de stockage, les corps de Weibel-Palade, spécifiques des cellules endothéliales et libérée sous l'effet de sécrétagogues comme la thrombine et la vasopressine. Des variations dans le stockage de l'ANG2, notamment dans la capacité de sa libération par les corps de Weibel-Palade, pourraient en définitive contrôler le degré de réponse et de sensibilité au système Ang-Tie à des agents inflammatoires ou angiogéniques des différents lits capillaires.

Conséquences intracellulaires de l'activation des récepteurs Tie

ANG1 agit comme un agoniste de TIE2. À l'inverse, les effets d'ANG2 sur le réseau vasculaire semblent circonstanciels. Ainsi,

ANG2 inhibe le système Ang-Tie pour déstabiliser l'endothélium d'un réseau vasculaire quiescent. Par contre, ANG2 stimule TIE2 dans l'endothélium activé [3]. Les similarités entre la capacité de fixation de ANG1 et ANG2 sur le récepteur TIE2 suggèrent que la structure du ligand ou le degré d'oligomérisation pourrait renseigner sur les propriétés agonistes ou antagonistes de ANG1 et ANG2 comme sur celles, circonstanciées, de ANG2. Des analyses biochimiques révèlent d'ailleurs que ANG1 migre sous la forme d'oligomères, alors que ANG2 migre sous forme de dimères dans un gel en conditions non dénaturantes. Enfin, il a été démontré que les oligomères hautement hiérarchisés fonctionnent comme des activateurs de TIE2 alors que les formes dimériques inhibent l'activation endothéliale de TIE2 [4].

Conséquences intracellulaires de l'activation de TIE2

L'activation de TIE2 conduit à la phosphorylation du récepteur et au recrutement de nombreuses protéines adaptatrices. Cela aboutit à l'activation de nombreuses voies de signalisation intracellulaire qui maintiennent le phénotype quiescent des cellules endothéliales ou transmettent le signal au cours de l'activation des cellules endothéliales.

Survie des cellules endothéliales

La phosphorylation de TIE2 induite par l'ANG1 induit le recrutement de protéines adaptatrices comme la *growth factor receptor bound protein-2* (GRB2), la phosphorylation de la sous-unité p85 de la phosphoinositide 3 kinase (PI3K) et l'activation de la protéine kinase AKT. AKT active des voies impliquées dans la survie comme l'enzyme de synthèse du monoxyde d'azote (NO) de type endothéliale ou la survivine ; AKT inhibe les voies pro-apoptotiques comme la caspase 9 et BAD. AKT induit également la phosphorylation et l'inactivation du facteur de transcription de type *forkhead* FOXO-1 qui contrôle l'expression de l'ANG2.

Migration des cellules endothéliales

De la même manière, l'activation de TIE2 stimule la migration des cellules endothéliales par l'activation de la voie dépendante de la PI3 kinase, qui inclut le recrutement des protéines adaptatrices GRB14 et SHP2 au récepteur TIE2. Le recrutement des protéines DOK-R et NCK2 ou GRB4 semble également jouer un rôle dans le contrôle de la migration des cellules endothéliales.

Perméabilité des cellules endothéliales

Les cellules endothéliales établissent des jonctions adhérentes plus ou moins serrées

qui définissent la perméabilité de la monocouche endothéliale. Les effets inhibiteurs de l'activation de TIE2 sur la perméabilité endothéliale impliquent la séquestration de la protéine à activité tyrosine kinase, SRC. SRC participe à l'augmentation de la perméabilité endothéliale induite par le VEGF en induisant la phosphorylation et donc la redistribution de la E-cadhérine, constituant majeur des jonctions adhérentes. La séquestration de SRC se fait grâce à la protéine *mammalian diaphenous* (mDia) une cible de la protéine GTPase RhoA ; elle est initiée par l'activation de TIE2. Au final, la séquestration de SRC par mDia prive les récepteurs du VEGF, un acteur essentiel de la perméabilité de la barrière endothéliale.

Quiescence et maturation des cellules endothéliales

Le maintien d'un phénotype quiescent pour les cellules endothéliales requiert une association étroite avec les cellules péri-endothéliales (péricytes et cellules musculaires lisses). L'activation de TIE2 augmente l'expression de l'*endothelial heparin-binding epidermal-like growth factor* (HB-EGF) qui stimule la migration des cellules musculaires lisses de manière paracrine. L'*hepatocyte growth factor* (HGF) ou encore la sérotonine semblent également constituer des cibles de l'ANG1 dans son effet sur la migration des cellules musculaires lisses. Bien qu'aucun lien formel n'ait été démontré entre le *platelet-derived growth factor- β* (PDGF β), son récepteur et le système Ang-Tie, il apparaît que l'activation de TIE2 par l'ANG1 suffit à restaurer la survie et une architecture adéquate du réseau vasculaire rétinien malgré l'absence complète des cellules péri-endothéliales induite par l'administration d'anticorps dirigés contre les récepteurs au PDGF de type β [5].

Conséquences intracellulaires de l'activation de TIE1

À l'inverse de la signalisation induite par TIE2, celle dépendante de TIE1 est méconnue. Des expériences utilisant des récepteurs chimères composés du domaine extracellulaire du récepteur pour le *colony-stimulating factor 1* (CSF1) et du domaine intracellulaire de TIE1 ont révélé que TIE1 peut activer la voie de signalisation dépendante de PI3K et de AKT. Ainsi, TIE1 pourrait transmettre des signaux identiques à ceux de TIE2. Cependant, aucun ligand de TIE1 n'a été identifié dessinant l'existence probable de mécanismes additionnels. Des travaux récents ont démontré que TIE1 subit une protéolyse consécutive à l'activation des cellules endothéliales, en particulier, l'exposition des cellules endothé-



les au VEGF ou aux forces de cisaillement induit le clivage de TIE1. La forme tronquée de TIE1 pourrait participer à la transduction du signal dépendante de TIE2. D'ailleurs, il a été suggéré que TIE1 pourrait moduler la phosphorylation de TIE2 dans les cellules endothéliales comme dans les cellules progénitrices endothéliales. Dans les cellules endothéliales, TIE1 modifie les caractéristiques d'association entre ANG1 et TIE2, aboutissant à une augmentation de la phosphorylation de TIE2. À l'inverse, dans les cellules progénitrices endothéliales, la phosphorylation de TIE1 inhibe celle de TIE2 et les voies de signalisation en aval. Par conséquent, le rôle précis de TIE1 dans la régulation de l'activité de TIE2 reste à définir.

Rôles physiologiques du système Ang-Tie

L'appareil cardiovasculaire est le premier système à se développer au cours de l'embryogenèse des vertébrés. Les cellules précurseurs mésodermiques, ou angioblastes, s'assemblent, *in situ*, pour former le plexus capillaire primitif, et suivent un enchaînement d'événements définissant le processus de vasculogenèse. Le bourgeonnement du réseau capillaire primitif, ou angiogenèse, permet l'expansion du réseau capillaire et devient un facteur limitant pour le développement embryonnaire dès 8,5 jours de vie embryonnaire. Le réseau capillaire ainsi formé se remodèle et subit une étape de maturation entre 9 et 12,5 jours de vie embryonnaire. Le remodelage et la maturation du réseau vasculaire impliquent le recrutement des cellules péri-endothéliales qui constituent la paroi vasculaire. Les péricytes gagnent les cellules endothéliales capillaires, alors que les cellules musculaires lisses entourent les cellules endothéliales dans les artères, les artérioles, les veines et les veinules. La séquence parfaitement définie du développement vasculaire chez l'embryon a permis, grâce à l'utilisation de souris génétiquement modifiées, de définir les fonctions des morphogènes vasculaires.

Ainsi, les souris déficientes pour TIE2 meurent entre 10,5 et 12,5 jours de vie embryonnaire. Le réseau vasculaire ne se développe pas au-delà du réseau capillaire primitif et ce dernier reste peu organisé, immature présentant un déficit marqué en péricytes et cellules musculaires lisses [6]. TIE2 a également un rôle majeur dans l'hématopoïèse et le développement de l'endothélium cardiaque. Les souris invalidées pour TIE1 meurent plus tardivement vers 13,5 jours de vie embryonnaire ou à la naissance. L'angiogenèse est normale, mais

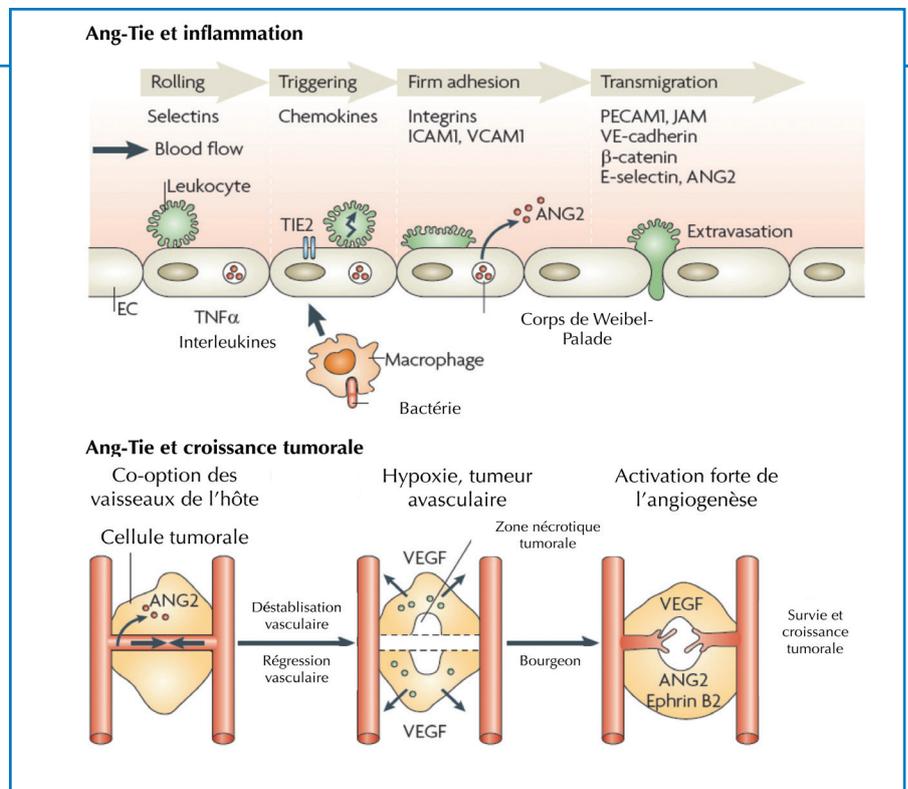


Figure 2. Les effets du système Ang-Tie au cours de l'adaptation vasculaire pathologique. Au cours de l'inflammation, ANG2 pourrait augmenter indirectement l'expression de molécules d'adhésion comme ICAM1 et VCAM1 et ainsi l'adhésion ferme et la migration transendothéliale. Au cours du développement tumoral, le système Ang-Tie pourrait jouer un rôle initial dans la survie des cellules endothéliales et induire une régression vasculaire mais également participer à l'angiogenèse exagérée au cours des stades tardifs. D'après [2].

les vaisseaux perdent leur intégrité entraînant un œdème tissulaire important [7]. Les souris déficientes pour ANG1 présentent un phénotype identique à celui observé après l'inactivation de TIE2 [8]. Enfin, l'angiogenèse développementale est normale chez les souris invalidées pour ANG2 ; celles-ci naissent normalement ou avec une mortalité postnatale de moins de 10 % [9]. L'ensemble des modèles de souris génétiquement modifiées a permis de révéler les différents rôles du système Ang-Tie dans le contrôle du bourgeonnement angiogénique, le remodelage vasculaire et la transition d'un endothélium quiescent vers un état activé :

1) le bourgeonnement vasculaire est un des mécanismes du processus angiogénique. Il est initié par la migration des cellules endothéliales spécifiques, les cellules Tip, en réponse à un gradient de VEGF. Au contact des cellules Tip, les cellules endothéliales de type Stalk prolifèrent et se différencient ; elles sont, à ce stade, peu associées aux péricytes ou aux cellules musculaires lisses. À l'inverse, les cellules endothéliales de type Phalanx sont en étroite interaction avec les péricytes et les cellules musculaires lisses et restent ainsi dans un état quiescent. Les cellules endothéliales de type Stalk et Phalanx expriment les récepteurs Tie et pourraient également stocker l'ANG2 dans les corps de Weibel-

Palade. L'ANG2 est fortement produite par les cellules endothéliales angiogéniques. L'ANG1, par un mécanisme paracrine, pourrait faciliter la formation d'agrégats de TIE2 ;

2) la surexpression d'ANG1 induit un remodelage vasculaire qui aboutit à la formation de vaisseaux de diamètre important. L'activation des cellules endothéliales consécutive à la stimulation de TIE2 contrôle l'expression endothéliale d'apéline qui, via son récepteur de type APJ couplé aux protéines G, initie les voies de signalisation impliquées dans le contrôle du diamètre vasculaire ;

3) le phénotype quiescent des cellules endothéliales est maintenu par la signalisation intracellulaire continue résultant de l'interaction d'ANG1 avec TIE2. ANG1 forme des associations de plusieurs molécules de TIE2 au niveau des jonctions cellulaires inter-endothéliales et participe à la survie de l'endothélium. Au cours de la transition entre le phénotype quiescent et le phénotype activé, les cellules endothéliales libèrent les stocks intracellulaires d'ANG2 qui dès lors inhibe les effets de l'interaction entre l'ANG1 et TIE2 pour conférer aux cellules endothéliales une sensibilité accrue aux cytokines exogènes. Ainsi, la présence ou l'absence d'ANG2 contribue à la plasticité adaptative de l'endothélium vasculaire.



Rôles pathologiques du système Ang-Tie

Le système Ang-Tie est un régulateur fin du phénotype quiescent des cellules endothéliales. De fait, il peut être impliqué dans des processus pathologiques qui impliquent la paroi vasculaire, s'échelonnant de processus adaptatifs à court terme comme l'inflammation à des phénomènes vasculaires prolongés comme l'angiogenèse tumorale.

Le système Ang-Tie et l'inflammation

Le recrutement des leucocytes inflammatoires à travers l'endothélium des veinules post-capillaires implique une succession d'événements. Il débute par le roulement des cellules inflammatoires le long de l'endothélium et leur interaction avec celui-ci contrôlée par les sélectines ; intervient alors la chimioattraction des leucocytes dépendante des chimiokines et enfin l'adhésion ferme des cellules inflammatoires résultant de l'activité des molécules de la superfamille des intégrines et des immunoglobulines. Les souris déficientes pour l'ANG2 présentent une réponse inflammatoire altérée et une incapacité à augmenter l'expression des molécules d'adhésion en réponse au TNF α (pro-inflammatoire). ANG2 inhibe l'interaction ANG1 - TIE2, et contrôle l'adhésion ferme des leucocytes et leur migration transendothéliale. En réalité, l'ANG2 seule n'a pas d'effet sur le programme inflammatoire des cellules endothéliales, mais potentialise les effets du TNF α sur la transcription des gènes induits par les cytokines pro-inflammatoires comme les molécules d'adhésion ICAM1 et VCAM1 (figure 2).

Le système Ang-Tie et l'angiogenèse tumorale

Le système Ang-Tie exerce un rôle crucial au cours des premières étapes de la vascularisation tumorale. Parmi celles-ci, la tumeur détourne à son profit le réseau vasculaire du tissu hôte. Cela aboutit à l'activation des cellules endothéliales et à une expression marquée d'ANG2. En retour, l'ANG2 induit la mort cellulaire des cellules endothéliales et la régression du réseau capillaire détourné. Il en résulte une phase avasculaire et une profonde hypoxie locale à l'origine de l'activation de l'expression de VEGF et du déclenchement d'une angiogenèse massive de la zone péri-tumorale. Après le switch angiogénique, le système Ang-Tie contribue de concert avec le VEGF à l'angiogenèse tumorale (figure 2). ANG1 est exprimée modérément par les tumeurs et une expression soutenue de TIE2 est obser-

vée dans le réseau vasculaire tumoral. La transcription d'ANG2 est augmentée dans l'endothélium des zones tumorales et le niveau d'ANG2 est un biomarqueur important de la progression tumorale dans de nombreux types de tumeurs. La surexpression d'ANG1 dans différents modèles tumoraux induit une réduction variable de la croissance tumorale. Des résultats contradictoires soulignent même que l'ANG1 est stimulatrice de la croissance tumorale, par exemple dans un modèle du gliome chez le rat. L'ANG1 induit une stimulation de la couverture péricytaire à l'origine d'une normalisation du réseau vasculaire. De même, la normalisation du réseau vasculaire observée après un traitement par des anticorps dirigés contre le VEGF ou les récepteurs du VEGF pourrait être catalysée par l'ANG1. À l'inverse des effets globalement anti-tumoraux de l'ANG1, la surexpression d'ANG2 par les tumeurs a produit des résultats divers. Le blocage, à des fins thérapeutiques, du système Ang-Tie a été réalisé à partir de l'utilisation de sTIE2. L'ectodomaine de sTIE2 se fixe avec tous les ligands de TIE2 et fonctionne comme un récepteur appât pour inhiber le système Ang-Tie. Le sTIE2 a été utilisé pour inhiber l'angiogenèse et la croissance tumorale. De la même manière, le transfert adénoviral d'un fragment d'anticorps dirigé contre la partie intracellulaire de TIE2 diminue l'expression de TIE2 et inhibe la croissance tumorale et l'angiogenèse. D'autres approches pour inhiber la signalisation associée à l'ANG2 incluent l'utilisation d'anticorps

neutralisant dirigé contre la protéine ou de petites molécules qui inhibe l'activité kinase de TIE2.

Conclusion

La complexité du système Ang-Tie, les caractéristiques dépendantes du contexte de la fonction de ligand et le statut de récepteur orphelin de TIE1 continuent de constituer un défi considérable pour le biologiste vasculaire. De même, les multiples effets et les différentes voies de signalisation associés au système Ang-Tie et impliqués dans le contrôle de la quiescence des cellules endothéliales, dans le remodelage vasculaire adaptatif et dans l'angiogenèse tumorale représentent un domaine de recherche particulièrement intéressant dont le potentiel thérapeutique est très prometteur.

Références

1. De Palma M, *et al. Nat Med* 2003 ; 9 : 789-95.
2. Augustin HG, *et al. Nat Rev Mol Cell Biol* 2009 ; 10 : 165-77.
3. Daly C, *et al. Proc Natl Acad Sci U S A* 2006 ; 103 : 15491-6.
4. Davis S, *et al. Nat Struct Biol* 2003 ; 10 : 38-44.
5. Uemura A, *et al. J Clin Invest* 2002 ; 110 : 1619-28.
6. Sato TN, *et al. Nature* 1995 ; 376 : 70-4.
7. Rodewald HR, *et al. Oncogene* 1996 ; 12 : 397-404.
8. Suri C, *et al. Cell* 1996 ; 87 : 1171-80.
9. Fiedler U, *et al. Nat Med* 2006 ; 12 : 235-9.

Points forts

La voie de signalisation ouverte par les angiopoïétines ANG et leur récepteur TIE2 commence à être décryptée. De même que celle des VEGF et de leurs récepteurs, l'invalidation de la voie ANG-TIE2 est incompatible avec la vie ; elle joue pourtant un rôle spécifique dans la physiologie vasculaire. Son statut de nouvelle cible pour le développement de thérapies anti-angiogènes est en cours de validation.

Les récepteurs TIE font partie de la grande famille des récepteurs à activité tyrosine kinase et sont présents sur les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins et lymphatiques, les péricytes ainsi que dans les cellules hématopoïétiques du sang et de la moelle. L'angiopoïétine ANG1 est produite par des cellules péri-endothéliales et circulantes et elle active le récepteur TIE2, alors que l'angiopoïétine ANG2, produite par les cellules endothéliales, a un rôle tantôt inhibiteur et tantôt activateur du récepteur TIE2. L'activation du récepteur TIE2 conduit, comme pour tout récepteur à activité tyrosine kinase, à la mise en route des voies de prolifération et de survie : voie des MAP kinases et voie de la PI3 kinase.

L'hypoxie est le principal signal activant la voie des angiopoïétines ; le rôle ambivalent d'ANG2 lui permettrait, dans un premier temps, de supprimer la vascularisation tumorale précoce, créant une phase d'hypoxie permettant une stimulation massive de l'angiogenèse, à laquelle contribuent ANG et ANG2 dans sa version activatrice de TIE2.

Quant au récepteur TIE1, son rôle semble limité à l'inactivation de TIE2 lors de son hétérodimérisation avec ce dernier.