

# Angiogenesi e vasculogenesi

# Angiogenesi e vasculogenesi

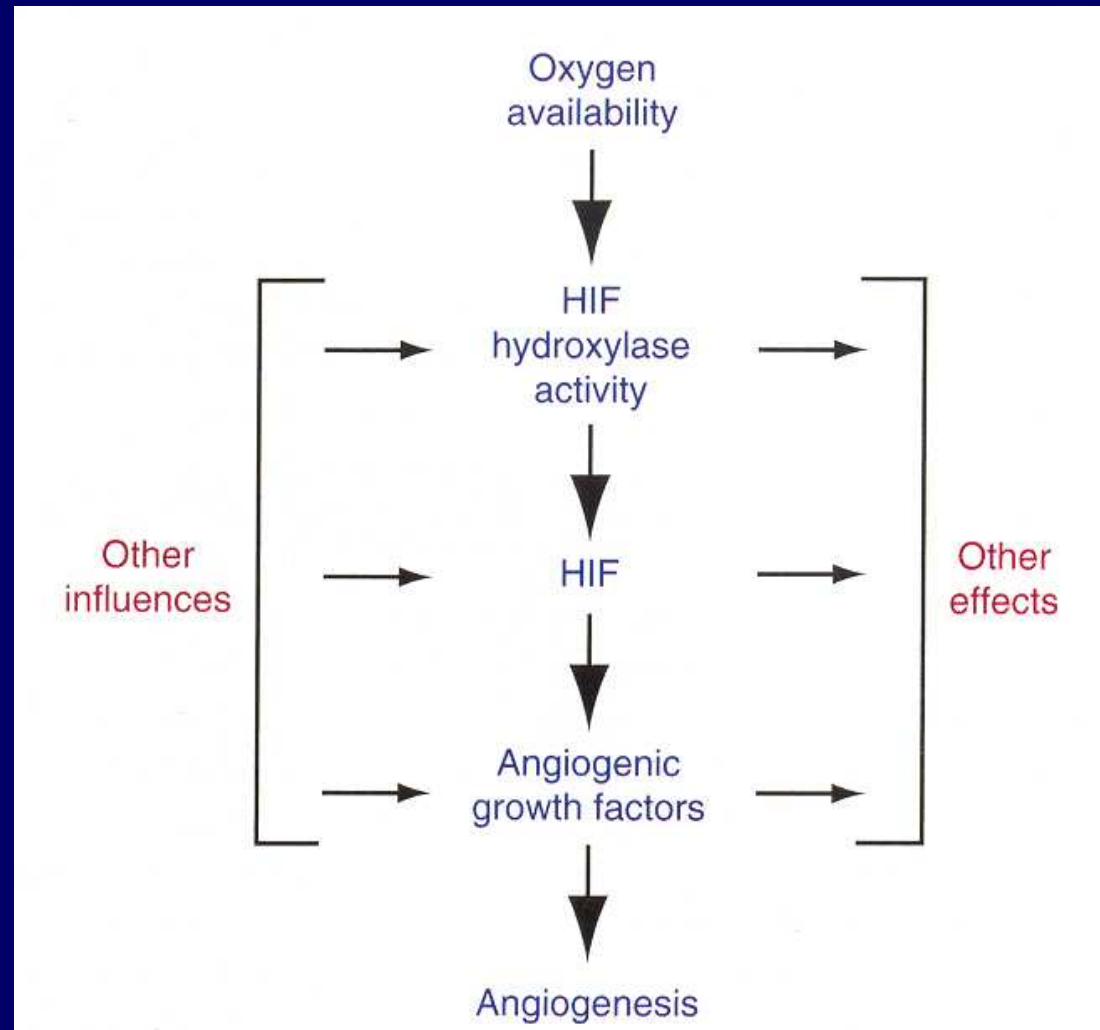
---

- Fisiologica
  - sviluppo embrionale
  - ciclo dell'apparato riproduttore femm
  - gravidanza
  - riparazione di una ferita
  - ossificazione encondrale
- Patologica
  - emangioblastoma
  - retinopatie
  - psoriasi
  - artrite reumatoide
  - crescita del tumore

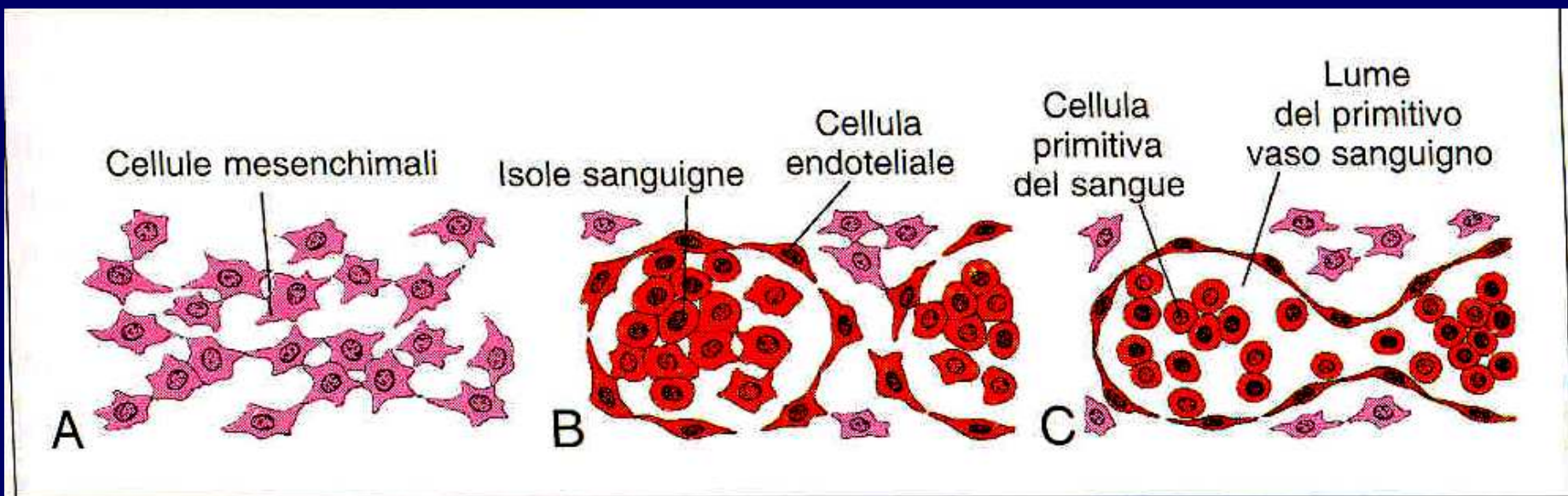
# L'ipossia induce angiogenesi

---

VEGF/SDF-1

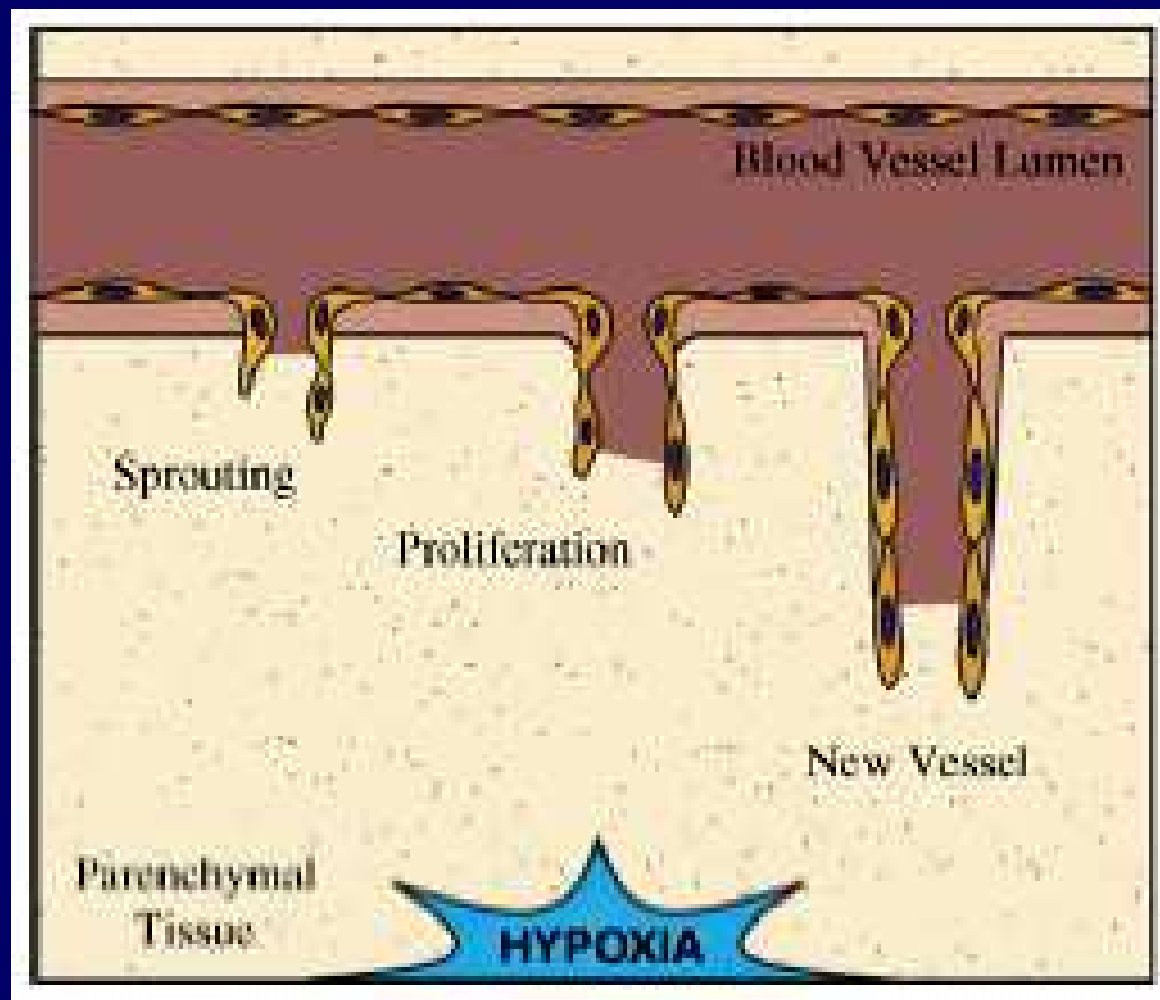


# Vasculogenesi e emopoiesi fetale

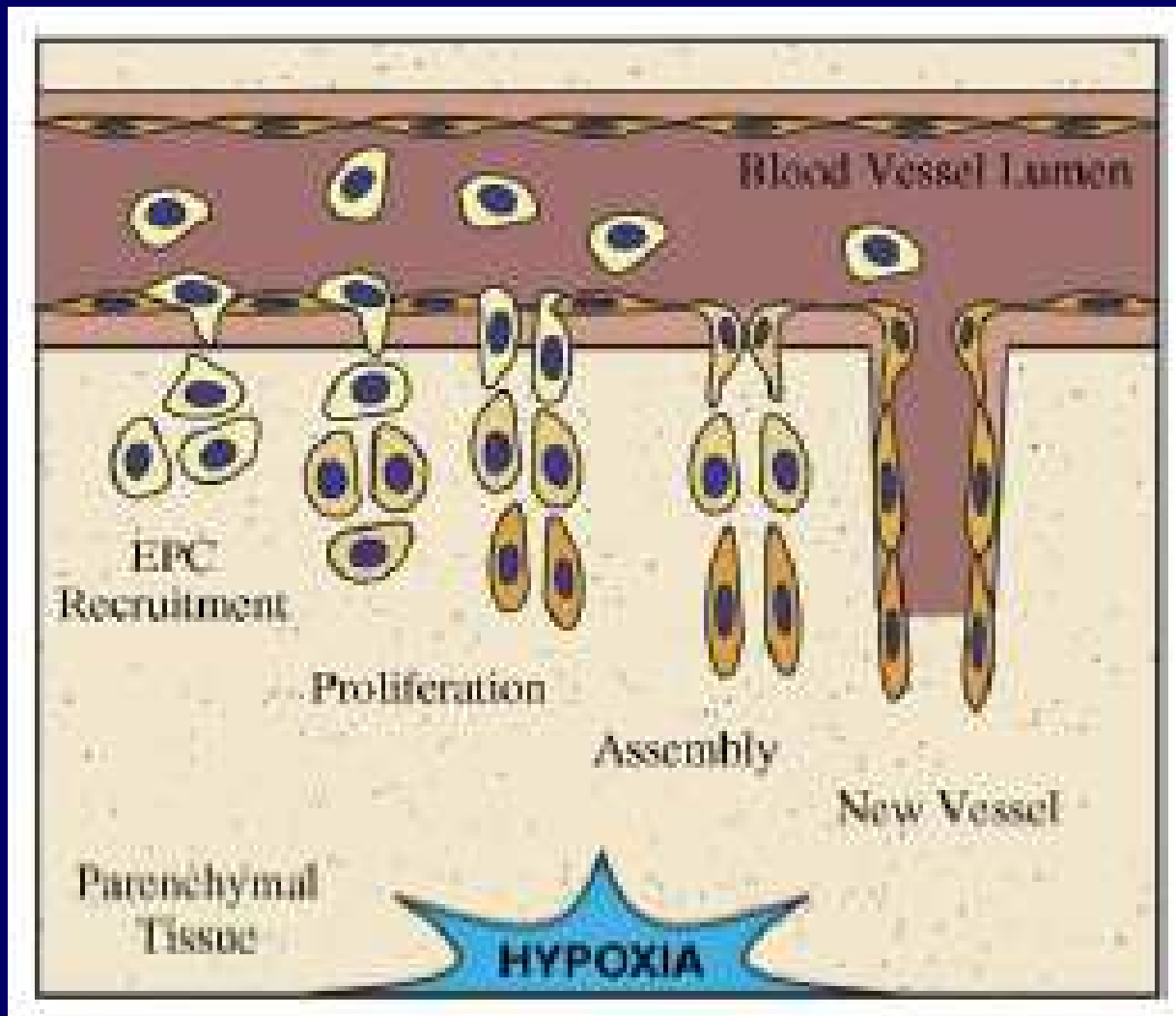


**Figura 5.14.** Stadi successivi della formazione di un vaso sanguigno. **A.** Cellule mesenchimali indifferenziate. **B.** Formazione delle isole ematiche. **C.** Capillare primitivo. Notare la differenziazione delle cellule mesenchimali in cellule primitive del sangue e in cellule endoteliali.

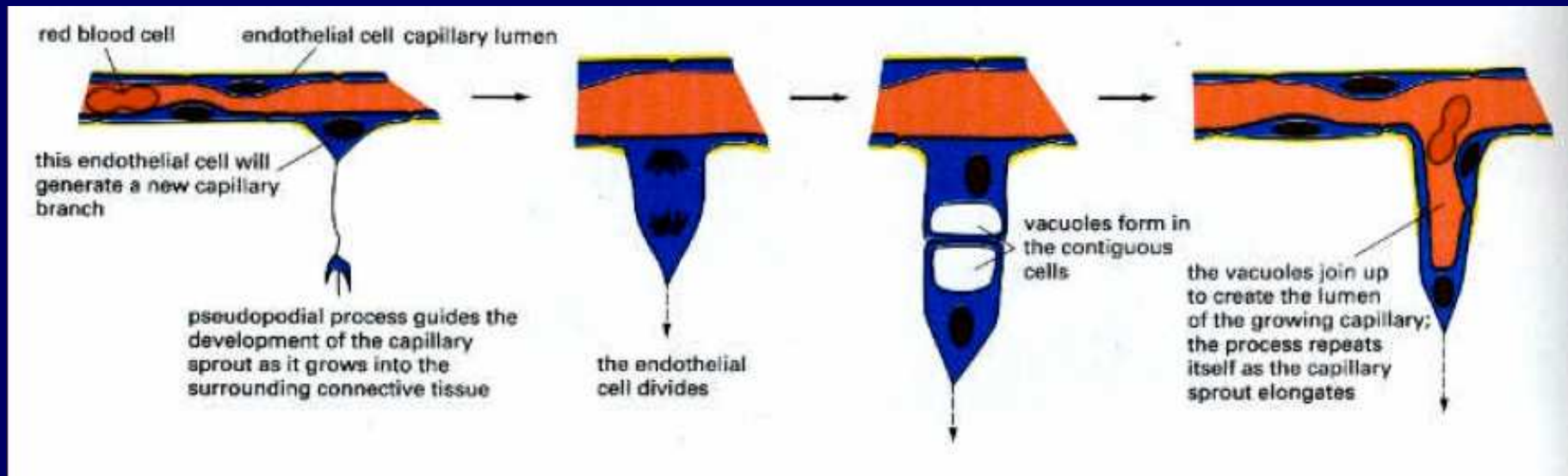
# Angiogenesis



# Vasculogenesis



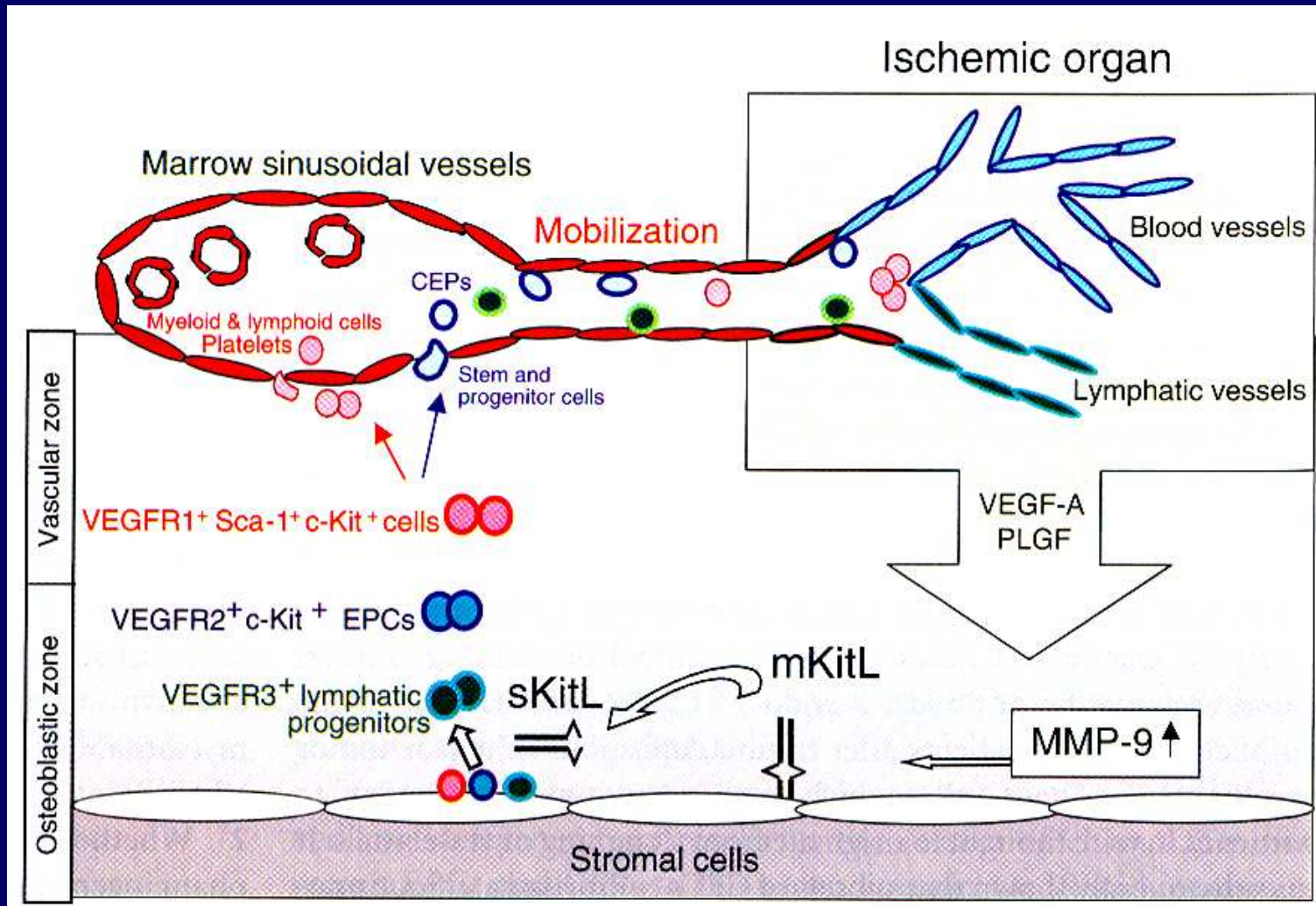
# Angiogenesi nell'adulto



"tip cells" emettono prolungamenti; sentono gradiente VEGF

"trailing cells" seguono. I due tipi cellulari comunicano fisicamente con sistema ligando recettore Dll4-Notch

# Mobilizzazione delle cellule endoteliali

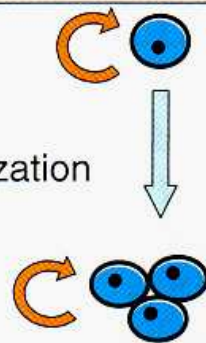


# Cellule endoteliali progenitrici

## Endothelial progenitor cells (EPCs)

Origin: bone marrow, umbilical cord blood, fetal liver, organ-specific EPCs, vascular parenchyma

Mobilization



## Circulating endothelial progenitors (CEPs)

Origin: peripheral blood

### Markers for EPCs and CEPs

Human: CD133<sup>+</sup>, CD34<sup>+</sup>, c-Kit<sup>+</sup>, VE-cadherin<sup>+</sup>, VEGFR2<sup>+</sup>, CD146<sup>+</sup>, CXCR4<sup>+</sup>, vWF<sup>+</sup>, CD31<sup>+</sup>, Dil-ac-LDL uptake, *Ulex europaeus* binding, CD133<sup>+</sup> VEGFR3<sup>+</sup> (Lymphatic endothelial progenitors)

Mouse: Sca1<sup>+</sup> c-Kit<sup>+</sup> Lin<sup>Neg</sup>, VEGFR2<sup>+</sup>, VE-cadherin<sup>+</sup>, Tie2<sup>+</sup>, CD146<sup>+</sup>, vWF<sup>+</sup>, CD31<sup>+</sup>, Dil-ac-LDL uptake, BS-1 lectin binding, ?VEGFR1, ?VEGFR3, ?CD133

VEGF-A, FGF-2, IGF  
After 14 to 20 days



## CFU-EC colonies



### Markers for mature endothelial cells and CECs

Human: CD133<sup>Neg</sup>, CD34<sup>+</sup>, VE-cadherin<sup>+</sup>, VEGFR2<sup>+</sup>, CD146<sup>+</sup>, CXCR4<sup>+</sup>, vWF<sup>+</sup>, CD31<sup>+</sup>, Dil-ac-LDL uptake, *Ulex europaeus* binding

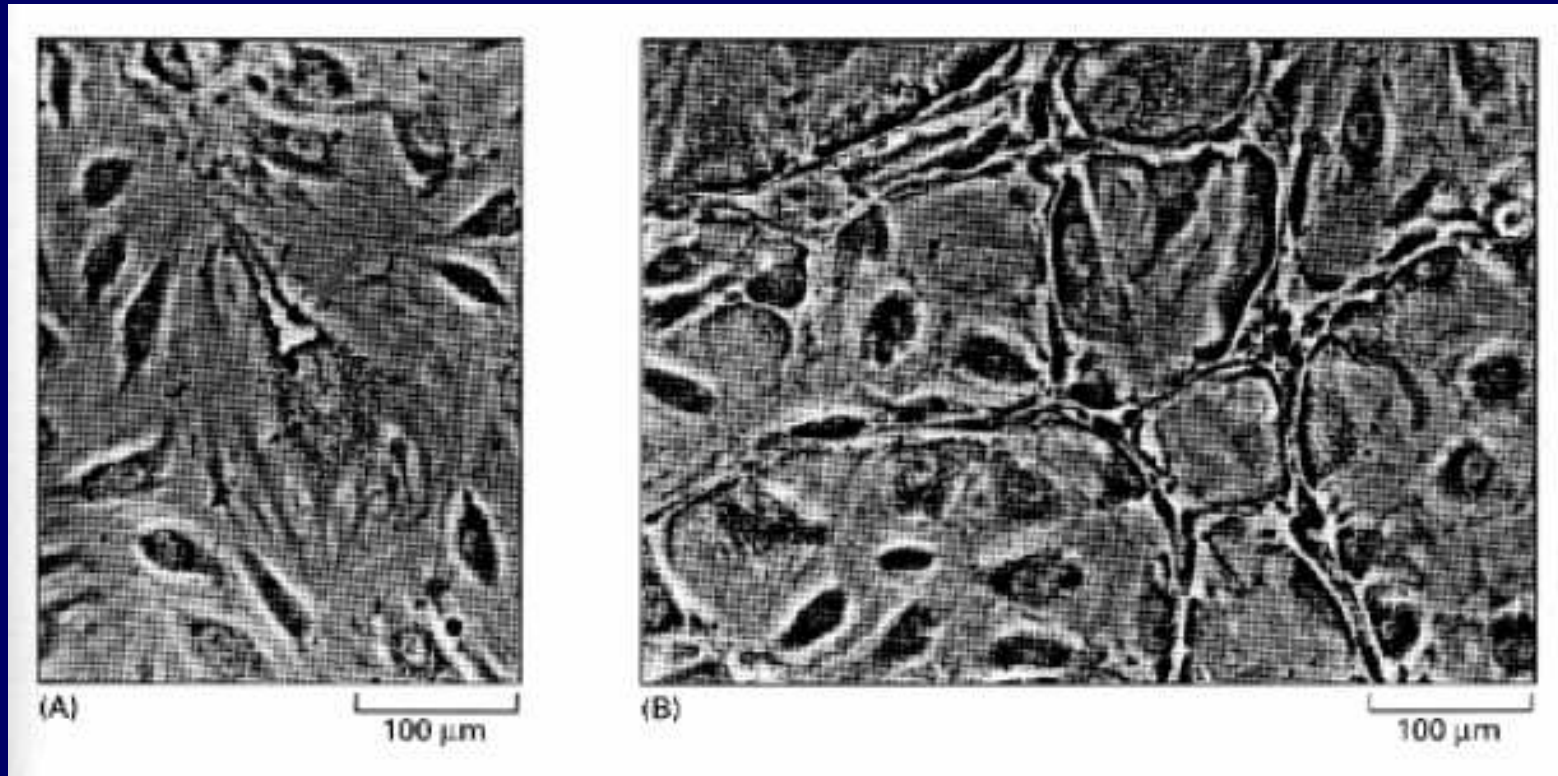
Murine: Lin<sup>Neg</sup>, VEGFR2<sup>+</sup>, VE-cadherin<sup>+</sup>, Tie2<sup>+</sup>, CD146<sup>+</sup>, vWF<sup>+</sup>, CD31<sup>+</sup>, Dil-ac-LDL uptake, BS-1 lectin binding

### Markers co-expressed on hematopoietic cells

CD31<sup>+</sup>, VEGFR1<sup>+</sup>, CD34<sup>+</sup>, c-Kit<sup>+</sup>, (HSCs, HPCs)  
vWF<sup>+</sup> (platelets)  
Dil-ac-LDL uptake (myeloid cells)  
*Ulex europaeus*, BS-1 binding (myeloid cells)

# Cellule endoteliali formano strutture tubulari in vitro

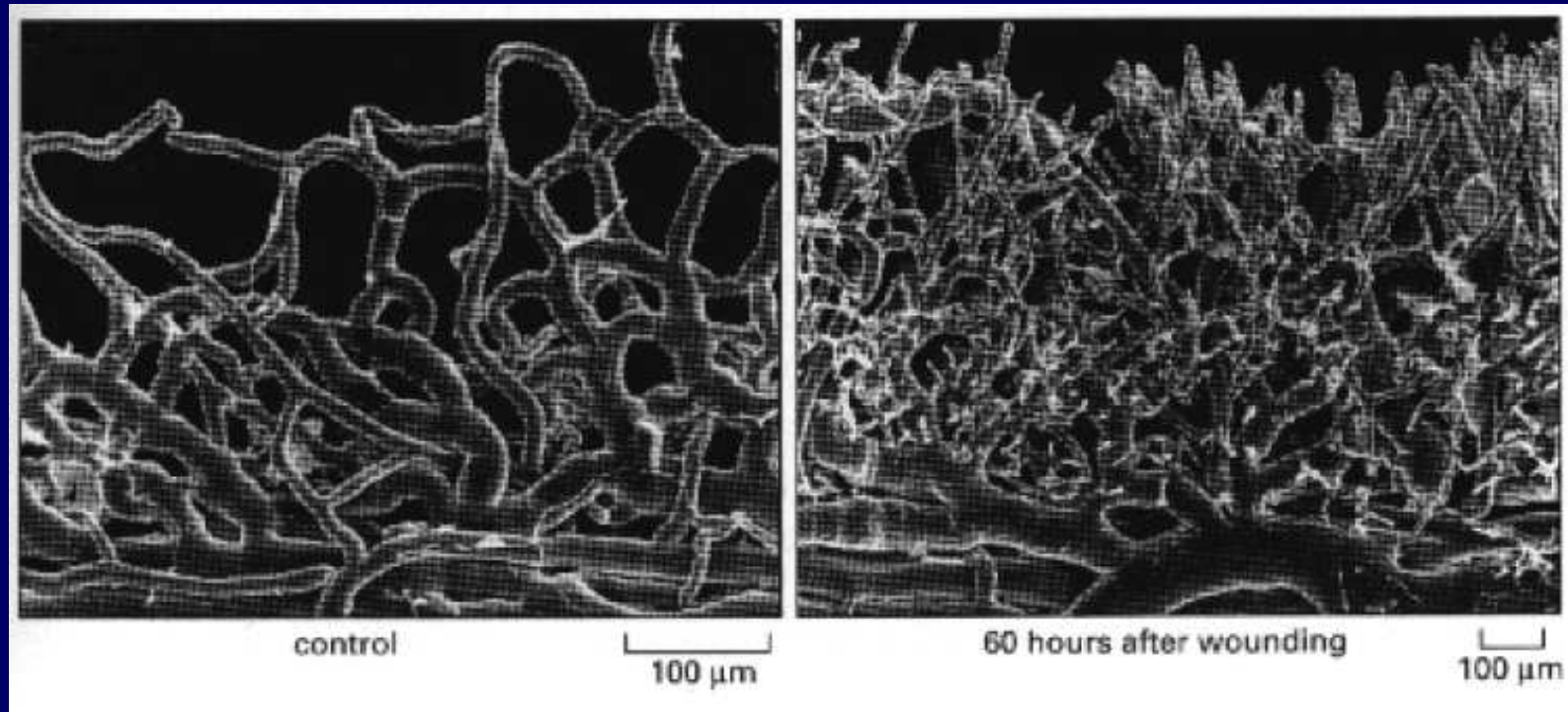
---



Requisiti: collagene = substrato con funzione di membrana basale

# Neoangiogenesi in risposta a una ferita in vivo

---



Requisito: rilascio di fattori angiogenici dal sito di infiammazione: VEGF, FGF, HGF, ...

# Neoangiogenesi indotta da tumore

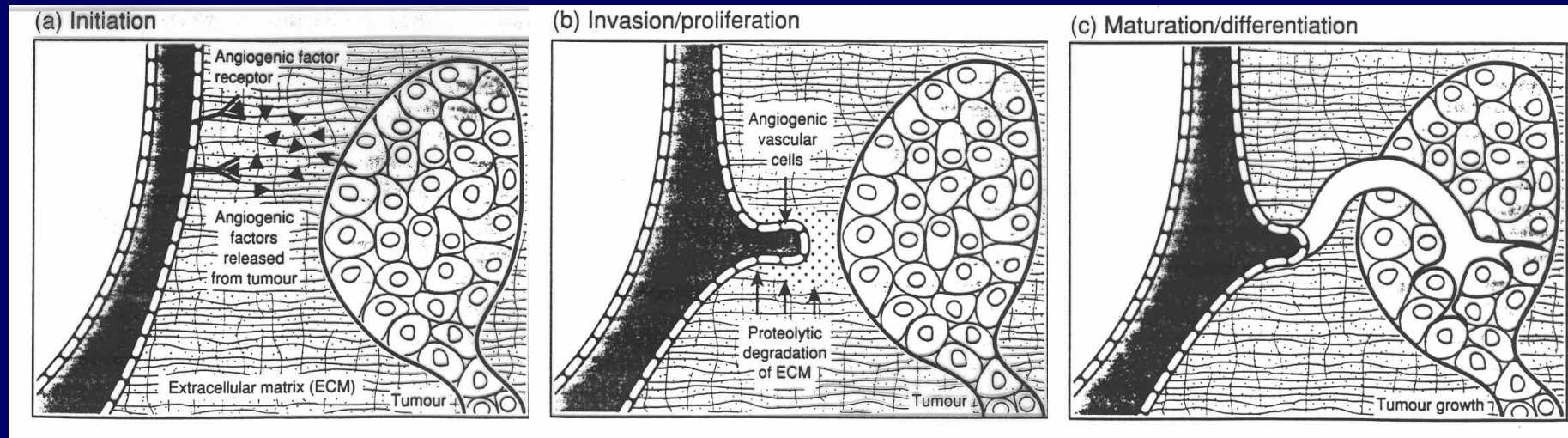
---

Tre tappe:

Rilascio di fattori angiogenici

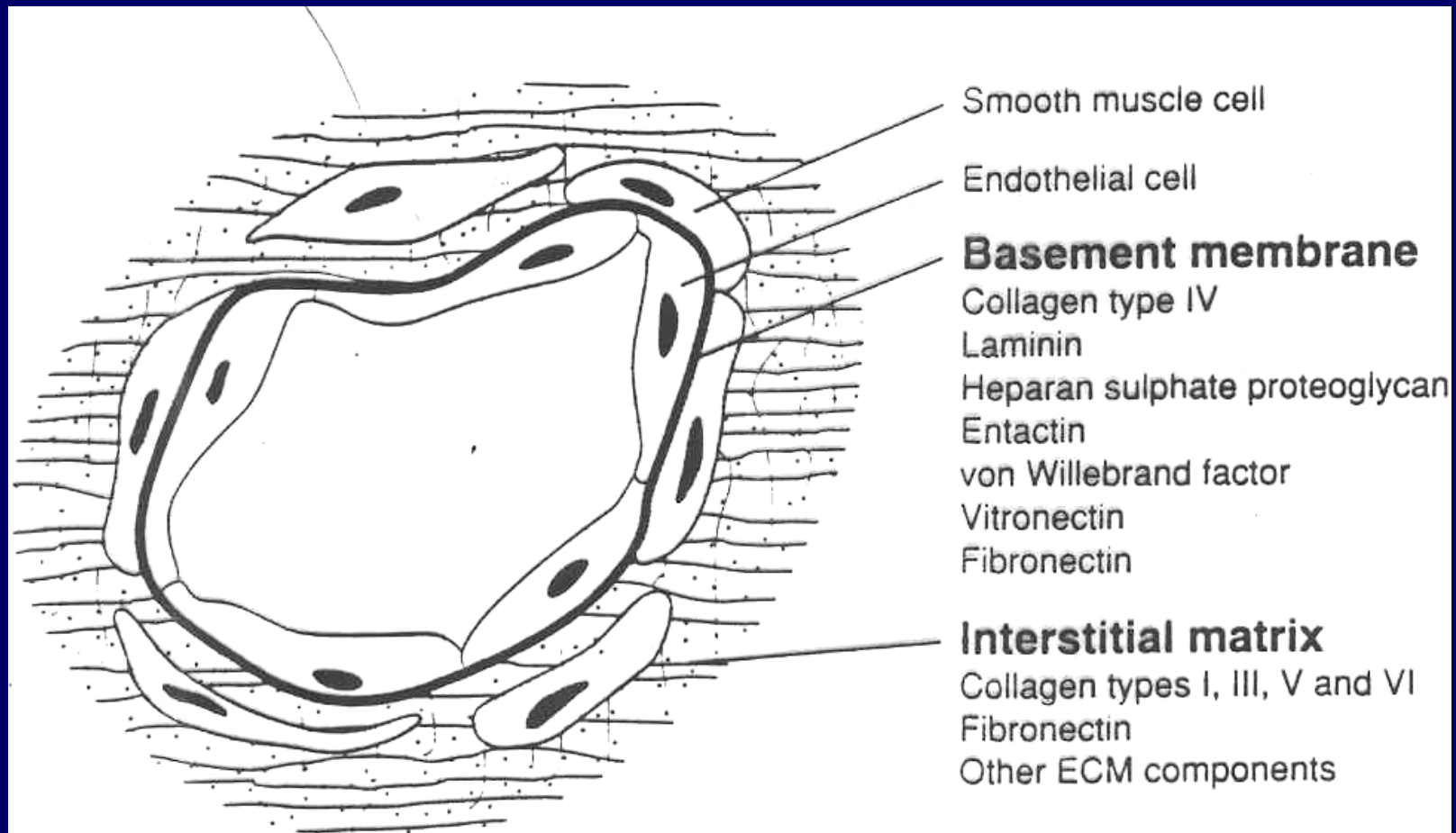
Invasione/proliferazione delle cellule endoteliali

Maturazione e differenziazione del nuovo vaso

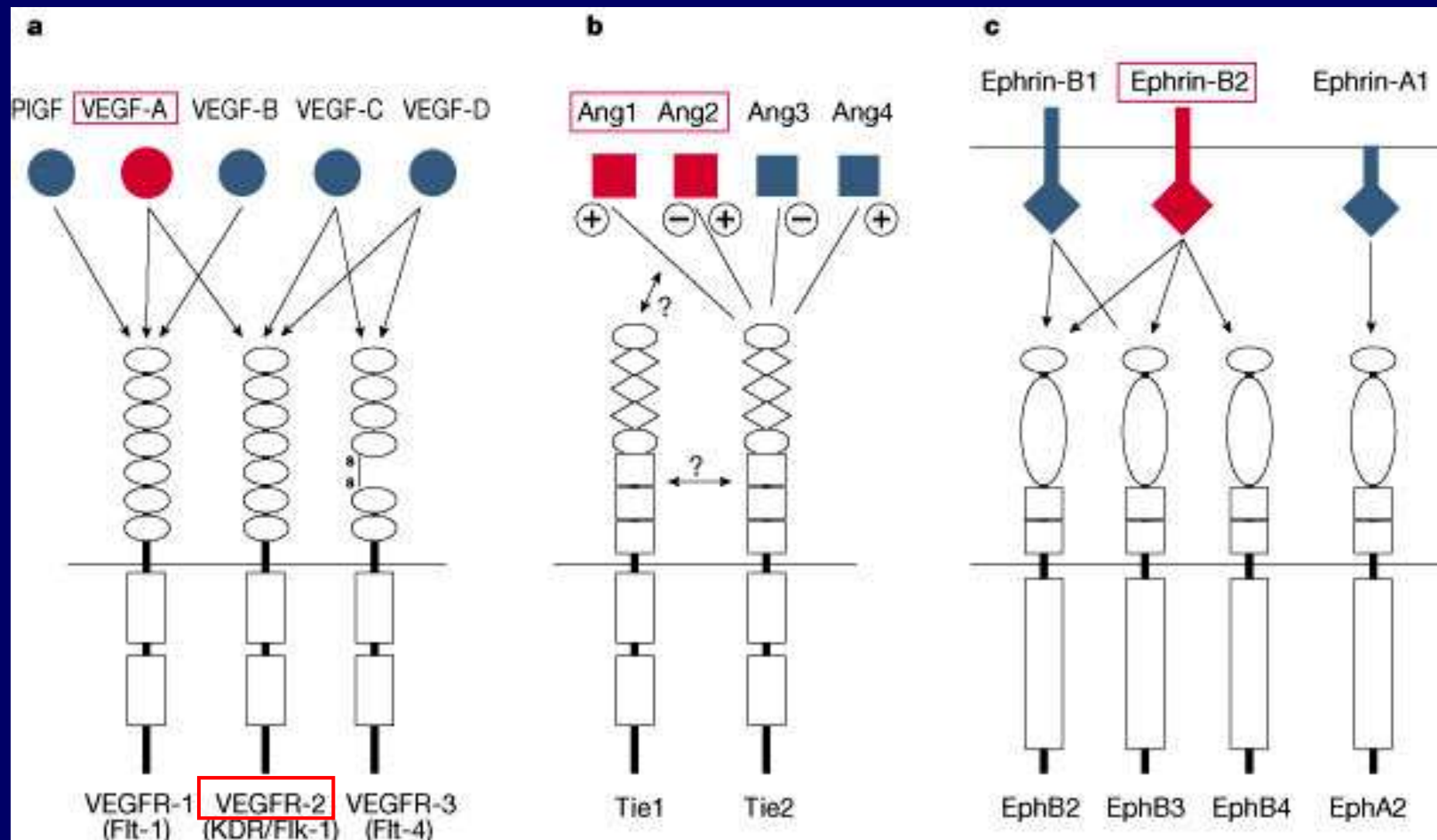


# Maturazione del vaso

---



# Famiglie di fattori di vascolarizzazione e loro recettori



Yancopoulos, Nature, 2000

# Fattori di vascolarizzazione

---

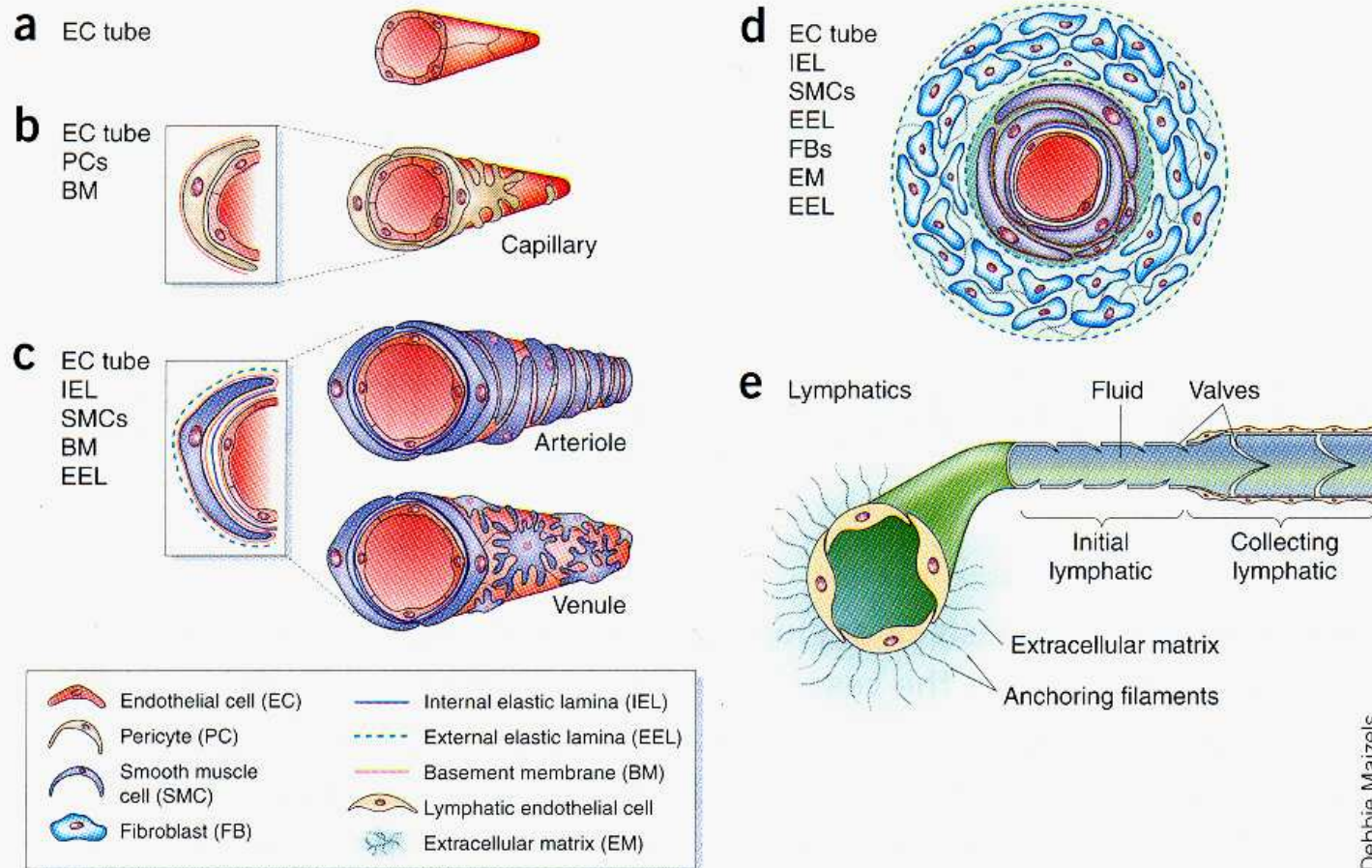
- devono agire in perfetta armonia
- in modo coordinato e complementare
- in modo regolato temporalmente,  
spazialmente  
quantitativamente

# Famiglie di fattori di vascolarizzazione e loro recettori

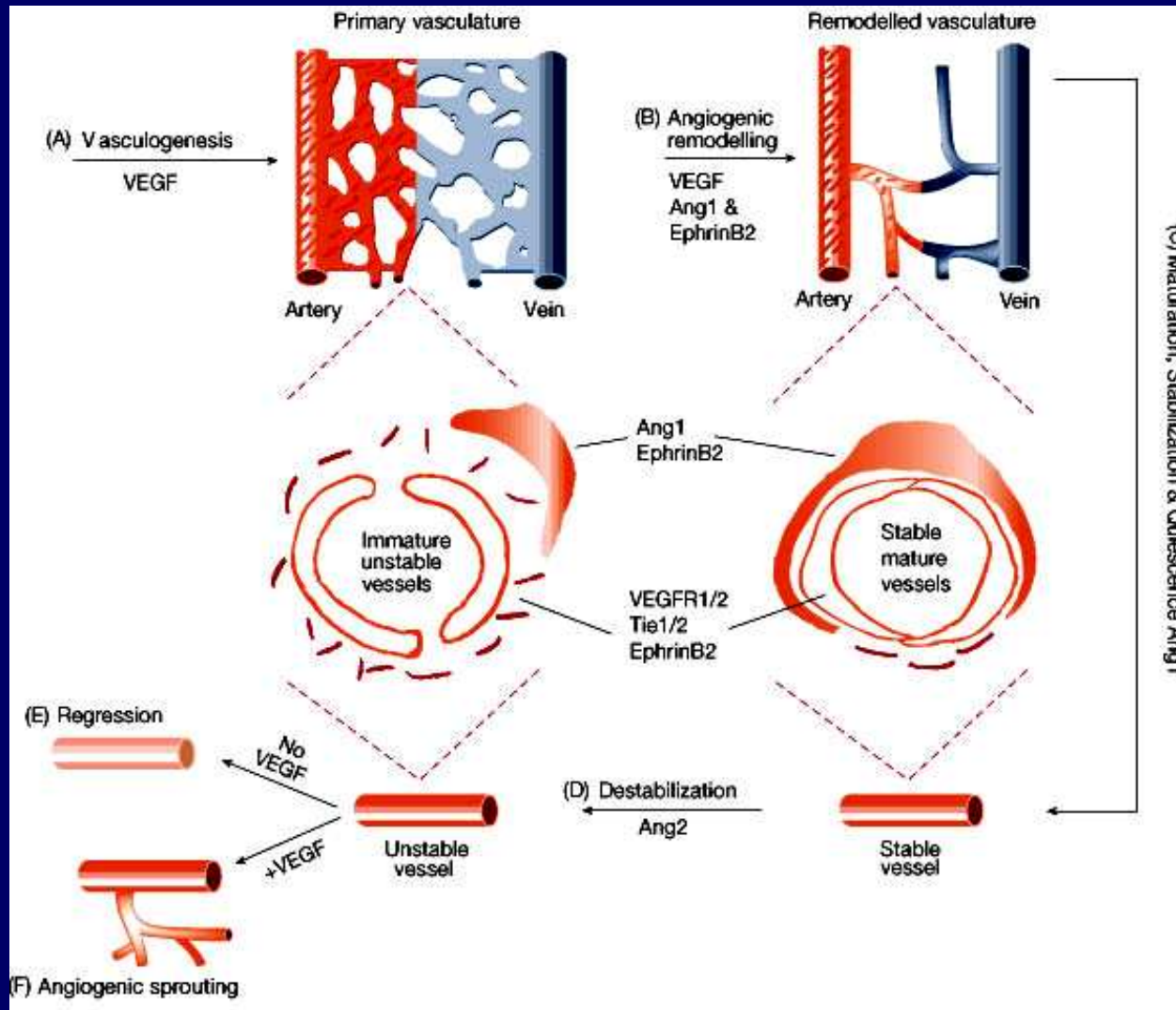
---

- Il loro ruolo è stato formalmente definito in sistemi in vivo mediante:
- Animali knock out per il gene specifico  
(VEGF<sup>-/-</sup> e VEGF<sup>+/-</sup> o VEGFR-2<sup>-/-</sup> sono letali)
- Animali transgenici per il gene specifico  
(VEGF o Ang1 → ipervascolarizzazione)

# Struttura dei vasi

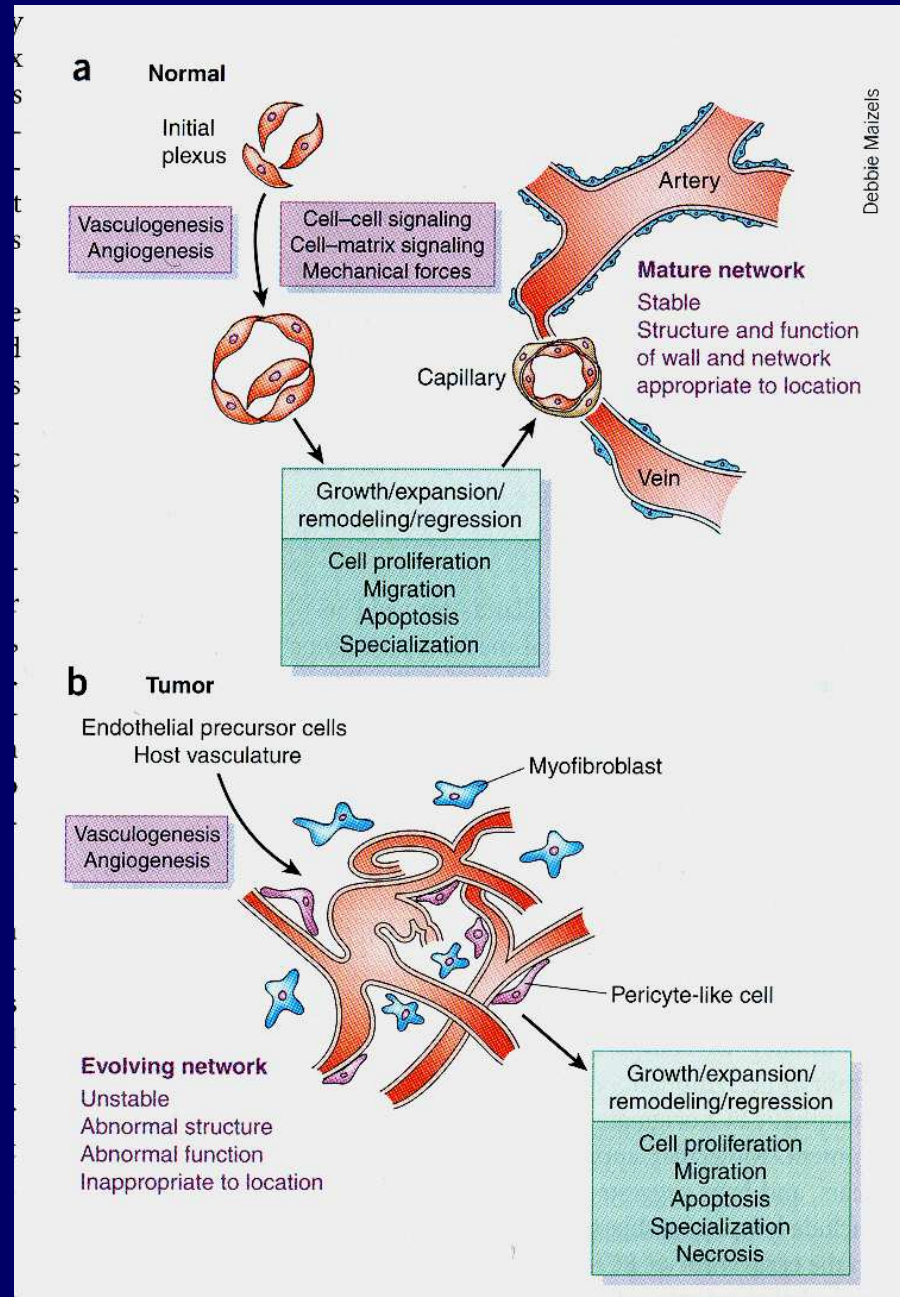


# Ruolo dei vari fattori angiogenici nella formazione dei vasi



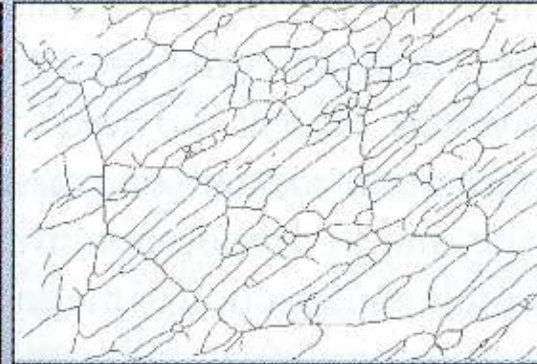
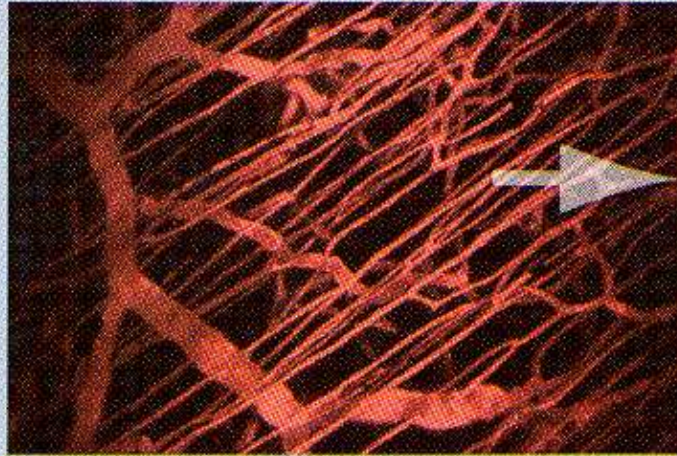
Nature, 2000

# Vasculogenesis e angiogenesi



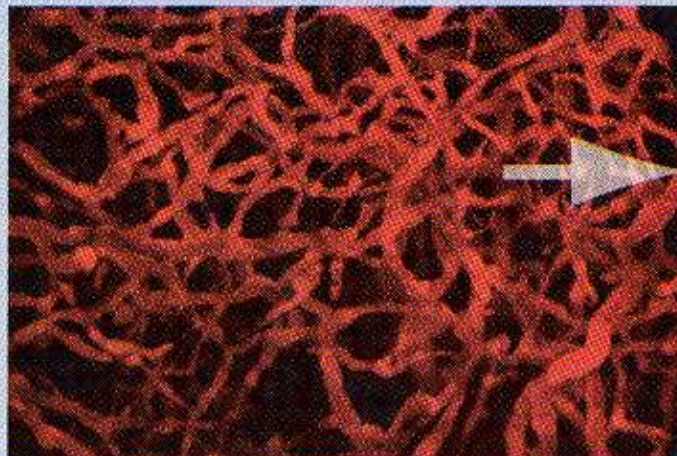
# Vascolatura in situazioni normali e patologiche

---



Normal capillary bed:  $d_f=1.98$ ,  $d_{min}=1.00$

Arteriovenous network:  $d_f=1.70$ ,  $d_{min}=0.99$

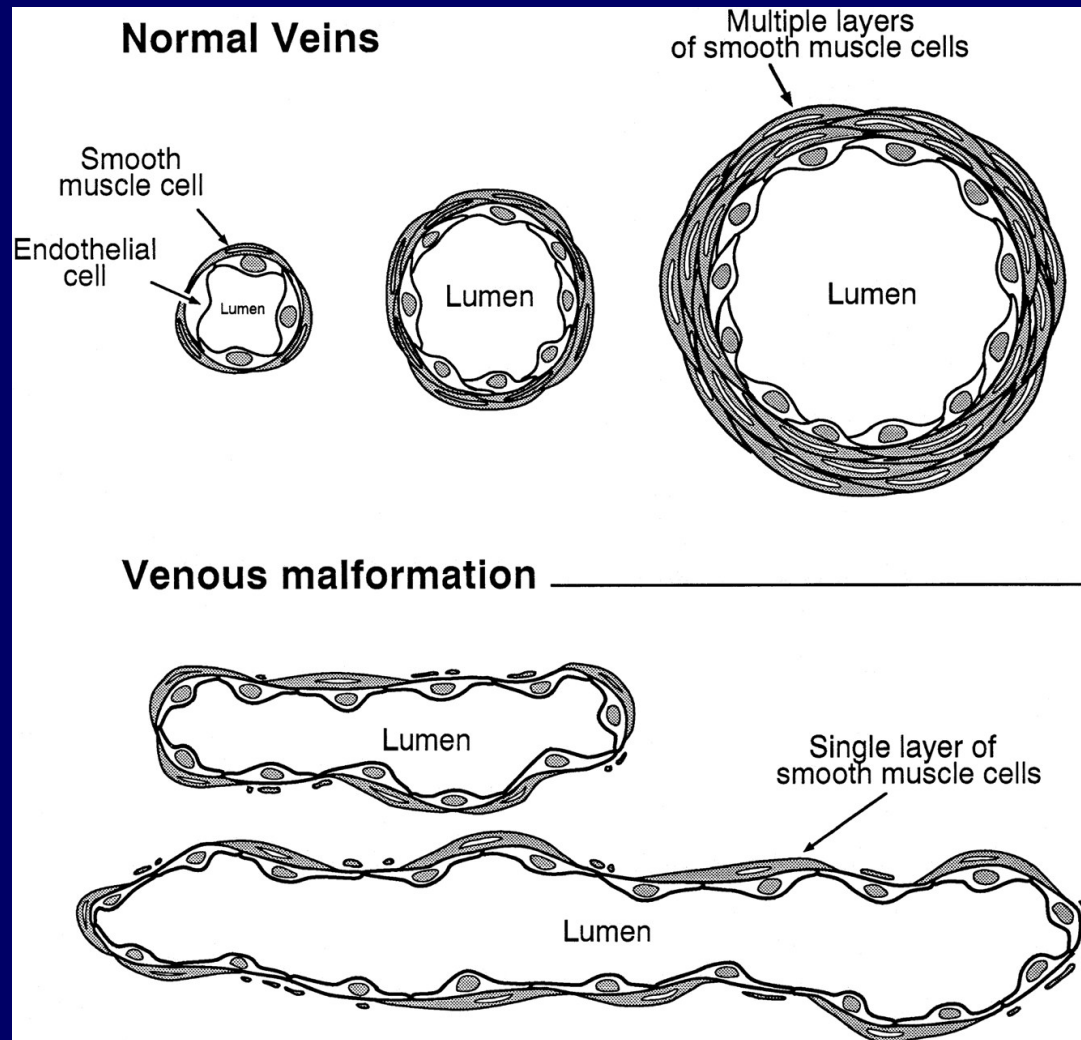


Tumor vasculature:  $d_f=1.88$ ,  $d_{min}=1.10$

# Malformazione venosa

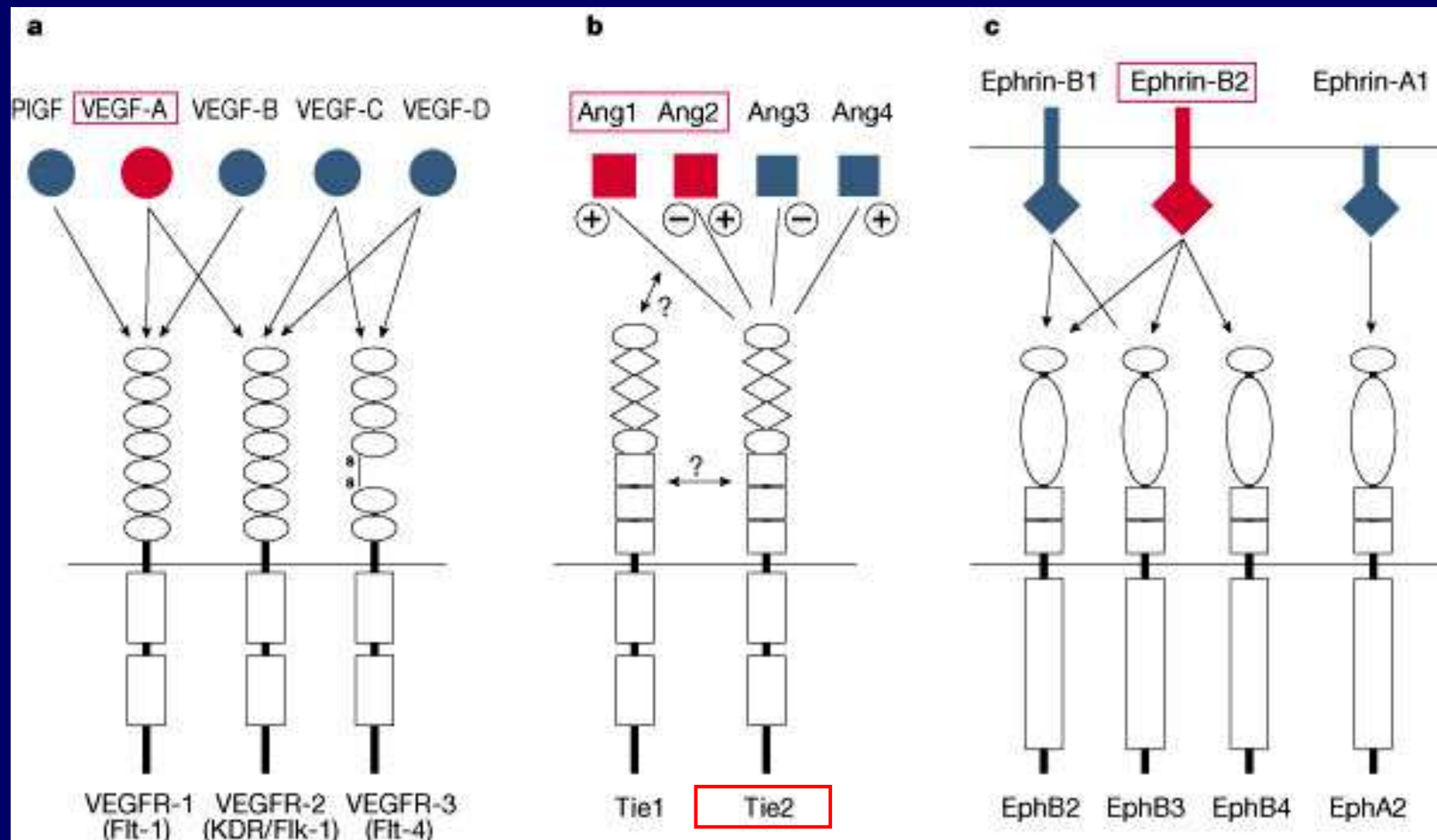


Mutazione in TIE2



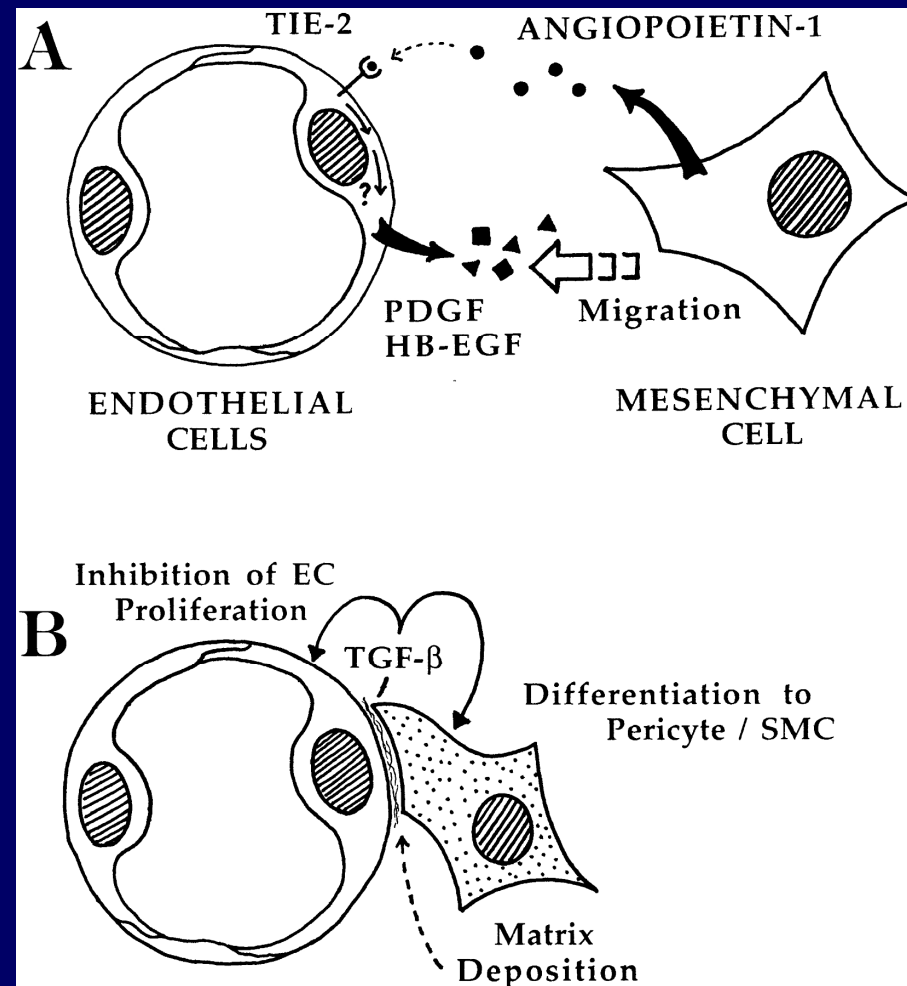
Cell, 1996

# Famiglie di fattori di vascolarizzazione e loro recettori



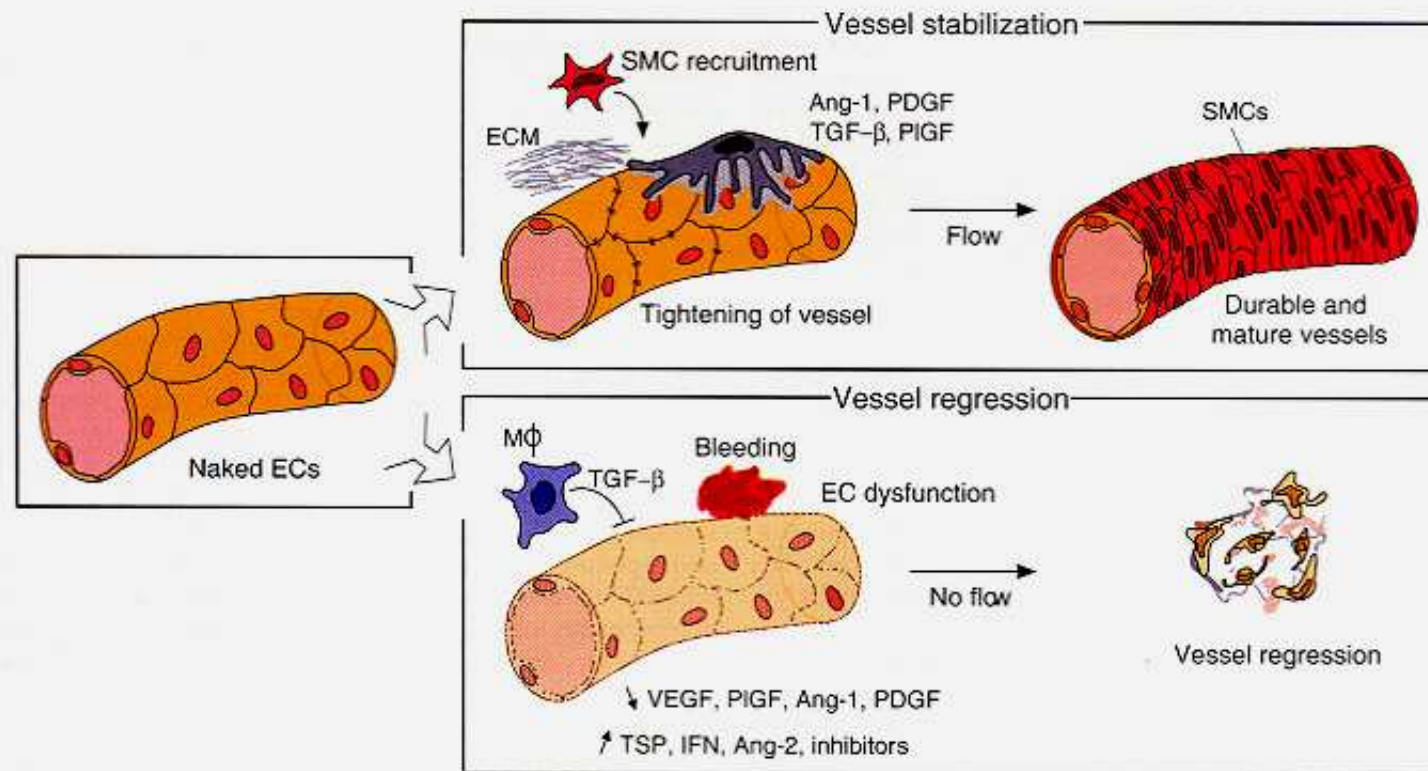
Yancopoulos, Nature, 2000

# Ruolo dei vari fattori angiogenici nella formazione dei vasi



Cell, 1996

# Fattori di crescita e angiogenesi

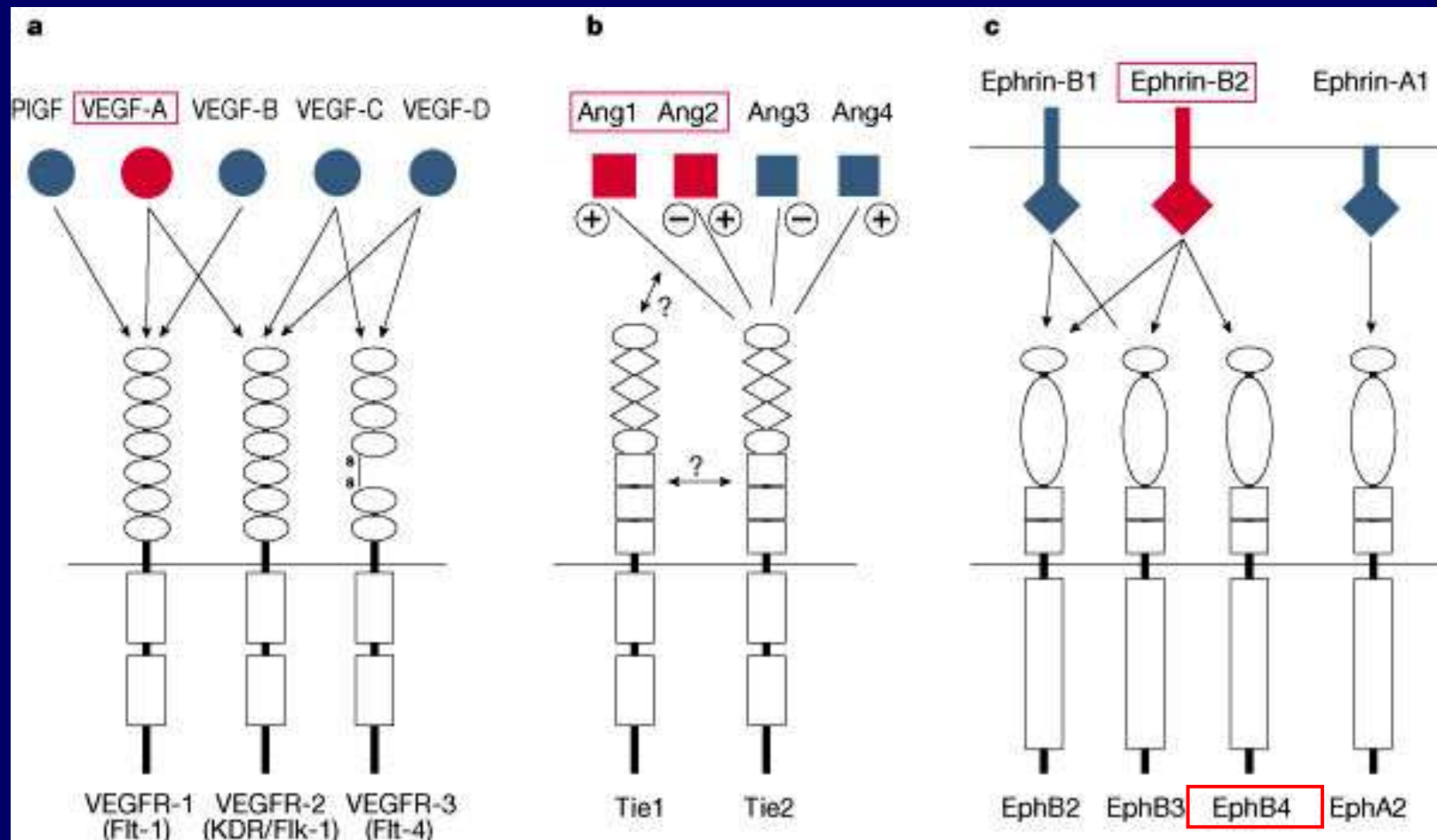


# Ruolo dei vari fattori angiogenici nella formazione dei vasi

---

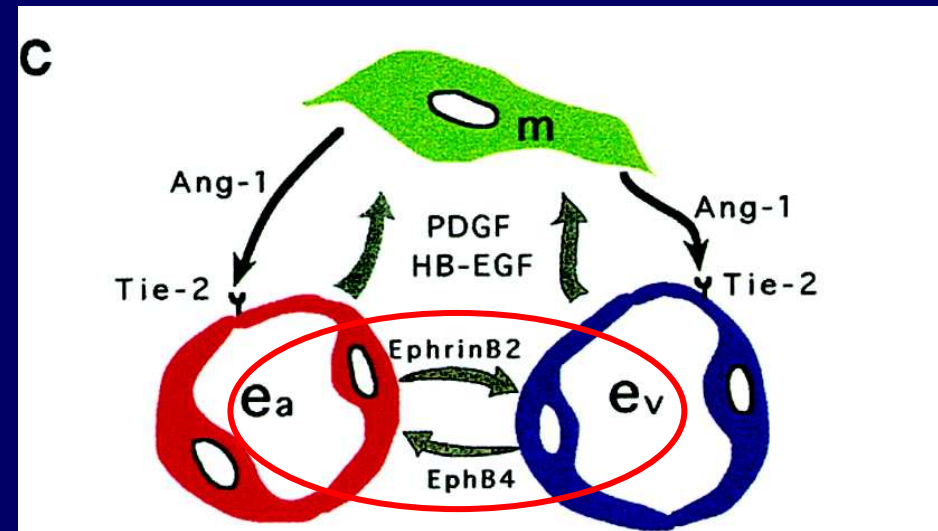
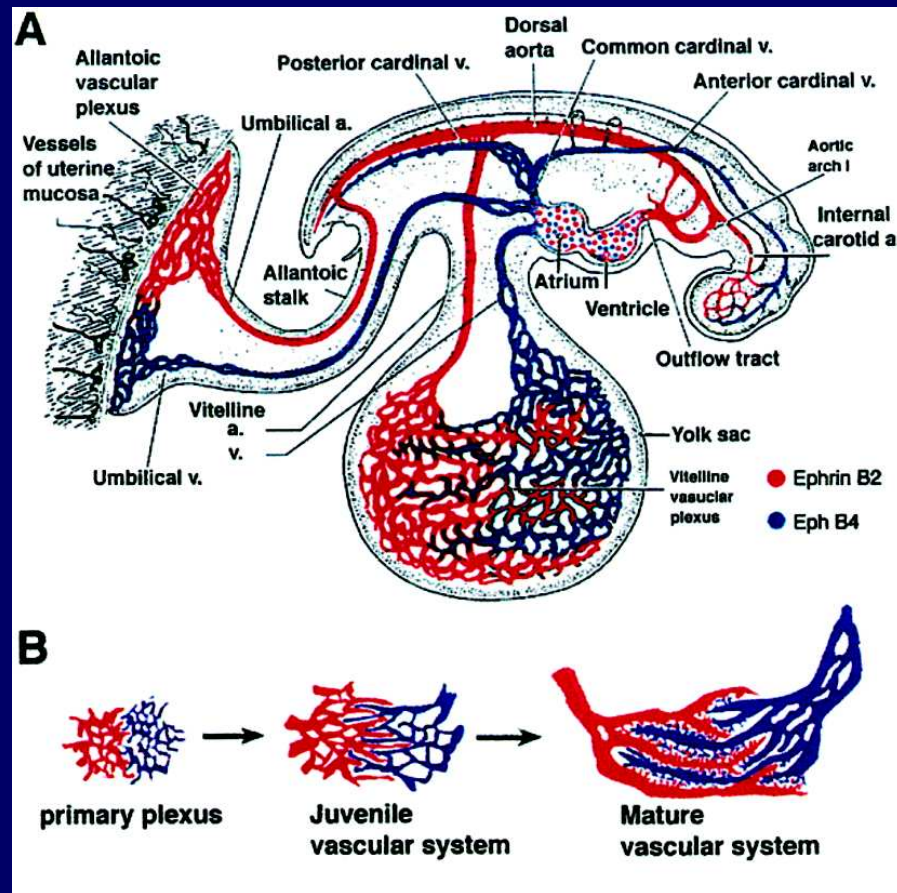
- Segnali bidirezionali tra cellule endoteliali e cellule di supporto.

# Famiglie di fattori di vascolarizzazione e loro recettori



Yancopoulos, Nature, 2000

# Ruolo di EphrinB2 e EphB4 nella formazione di arterie e vene



Cell, 1998

# Vasi normali

---



Le scienze, aprile 2008

# Vasi anormali (tumore)

---



# Terapia cellulare

