

Angiogenesi e vasculogenesi

Angiogenesi e vasculogenesi

- **Fisiologica**

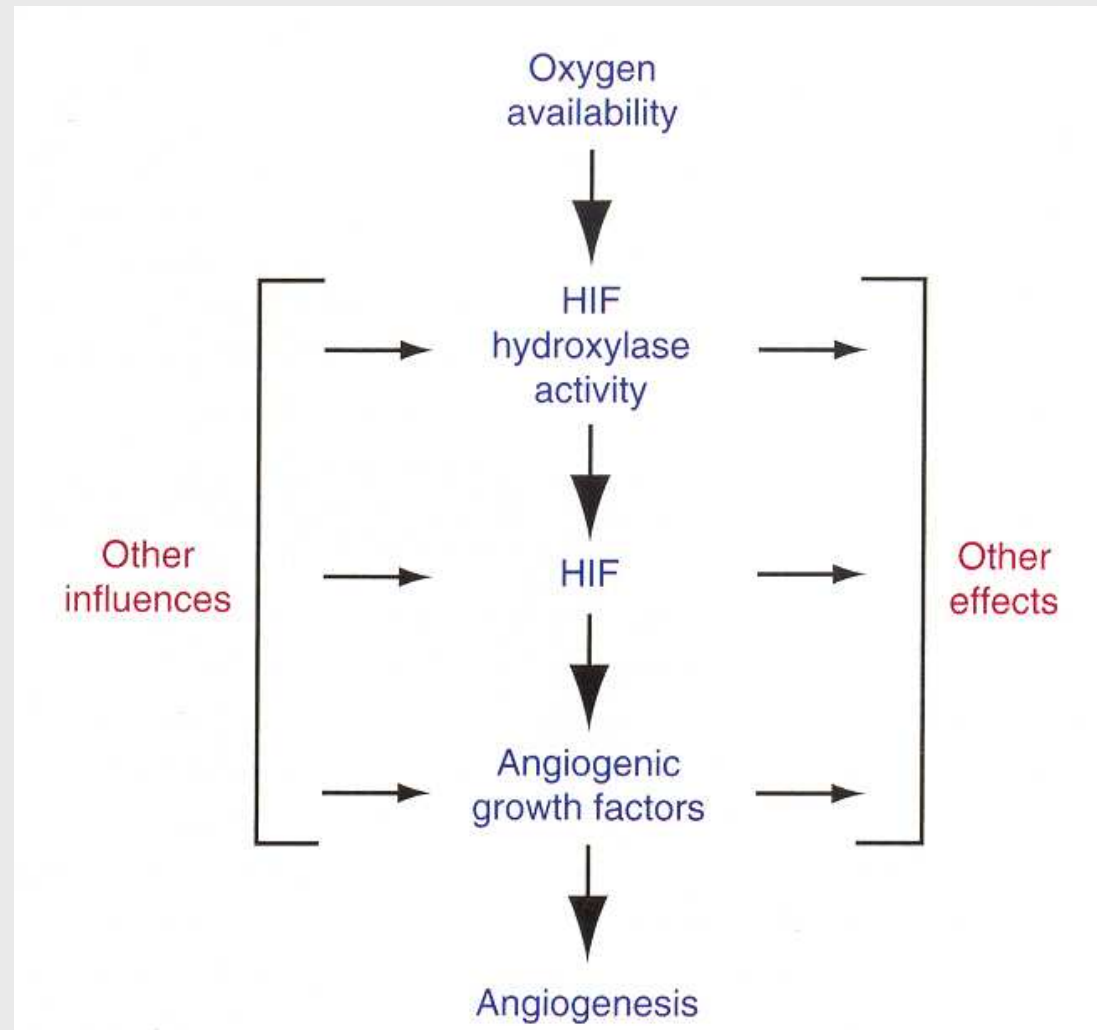
- sviluppo embrionale
- ciclo dell'apparato riproduttore femm
- gravidanza
- riparazione di una ferita
- ossificazione encondrale

- **Patologica**

- emangioblastoma
- retinopatie
- psoriasi
- artrite reumatoide
- crescita del tumore

L'ipossia induce angiogenesi

VEGF/SDF-1



Vasculogenesi e emopoiesi fetale

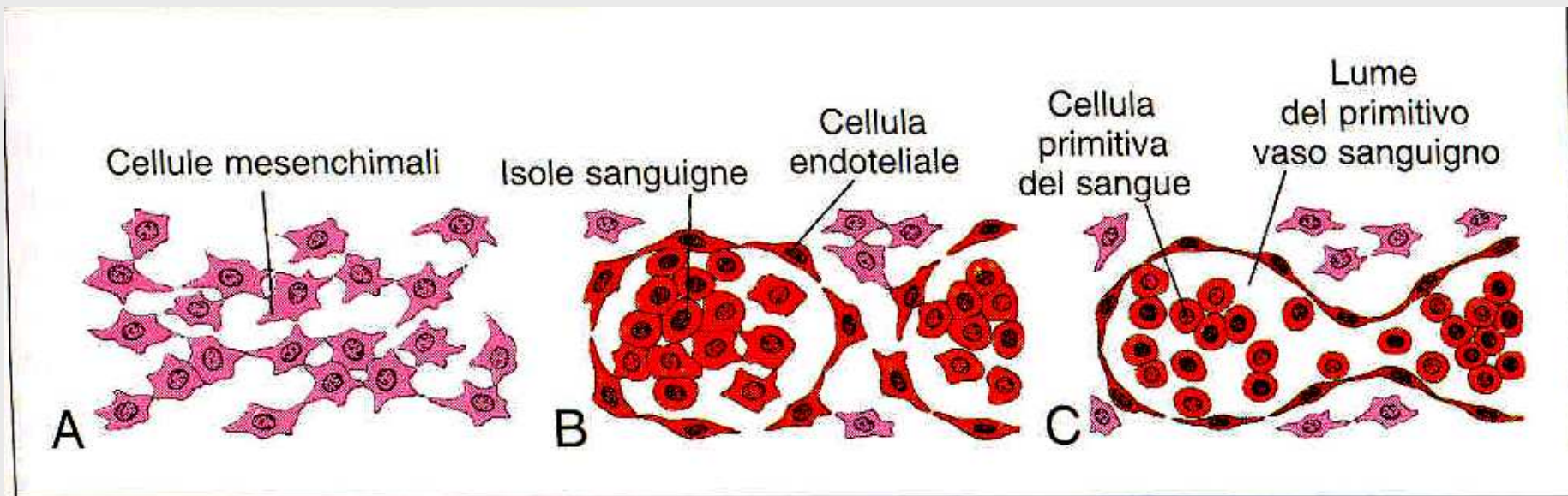
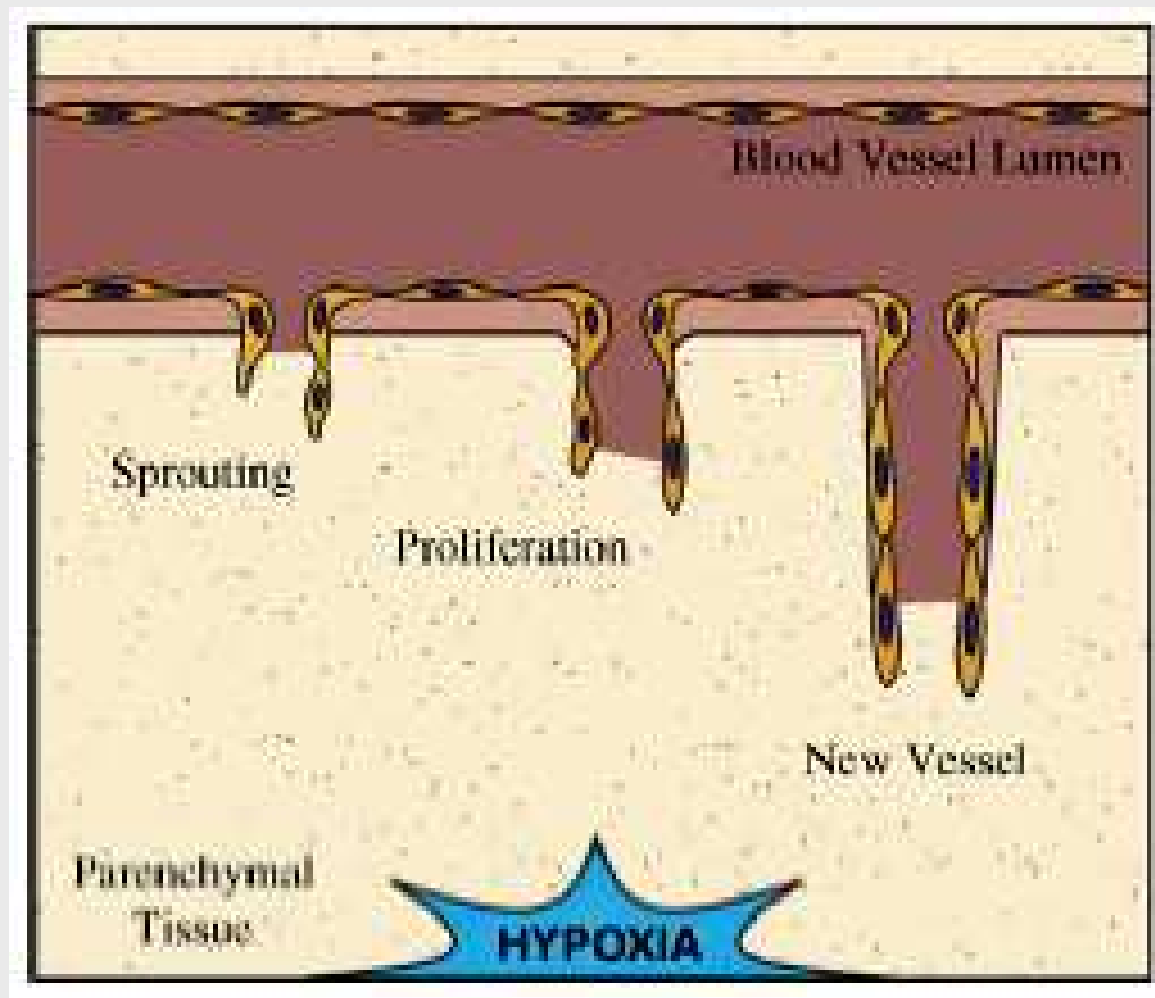
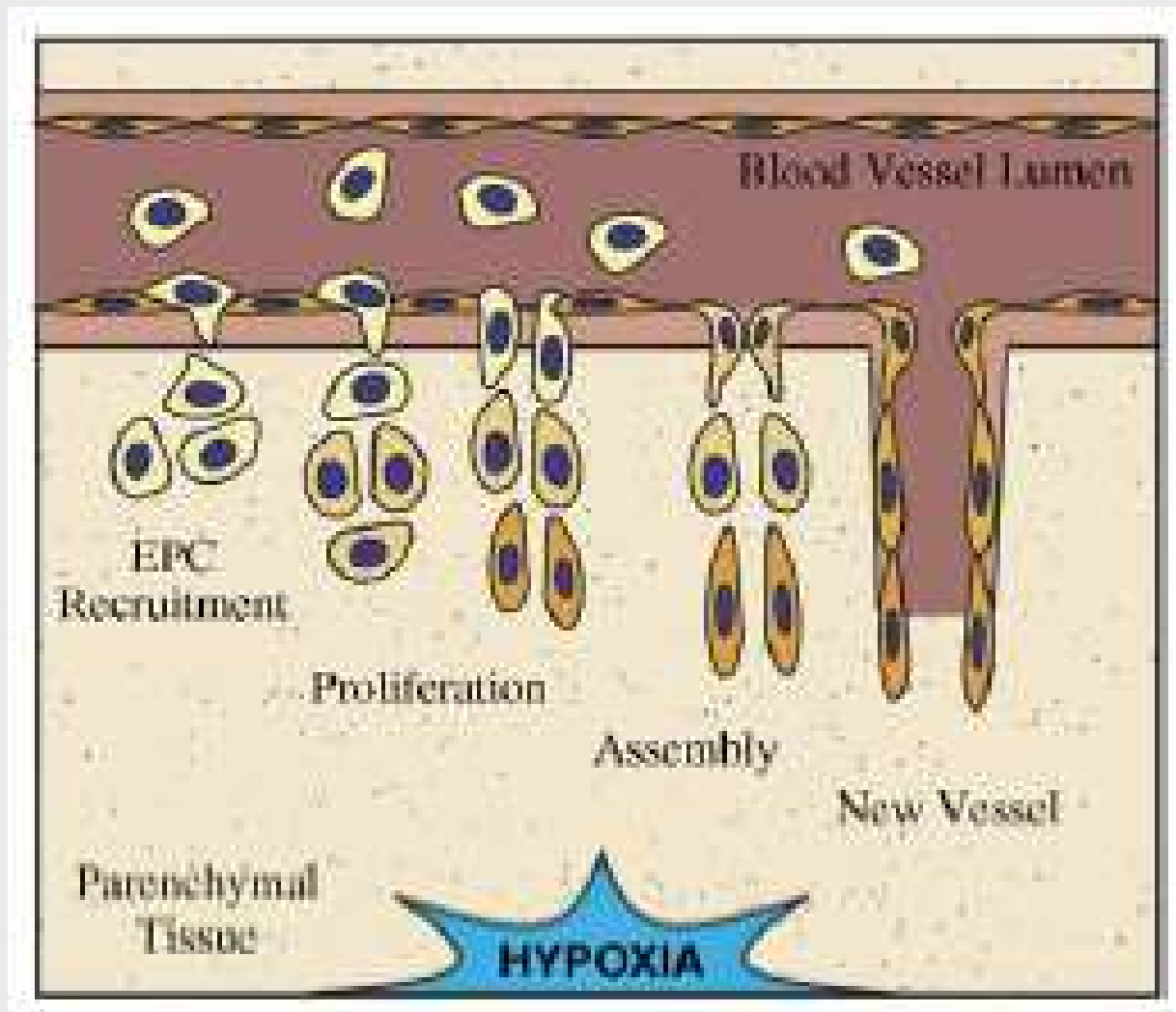


Figura 5.14. Stadi successivi della formazione di un vaso sanguigno. **A.** Cellule mesenchimali indifferenziate. **B.** Formazione delle isole ematiche. **C.** Capillare primitivo. Notare la differenziazione delle cellule mesenchimali in cellule primitive del sangue e in cellule endoteliali.

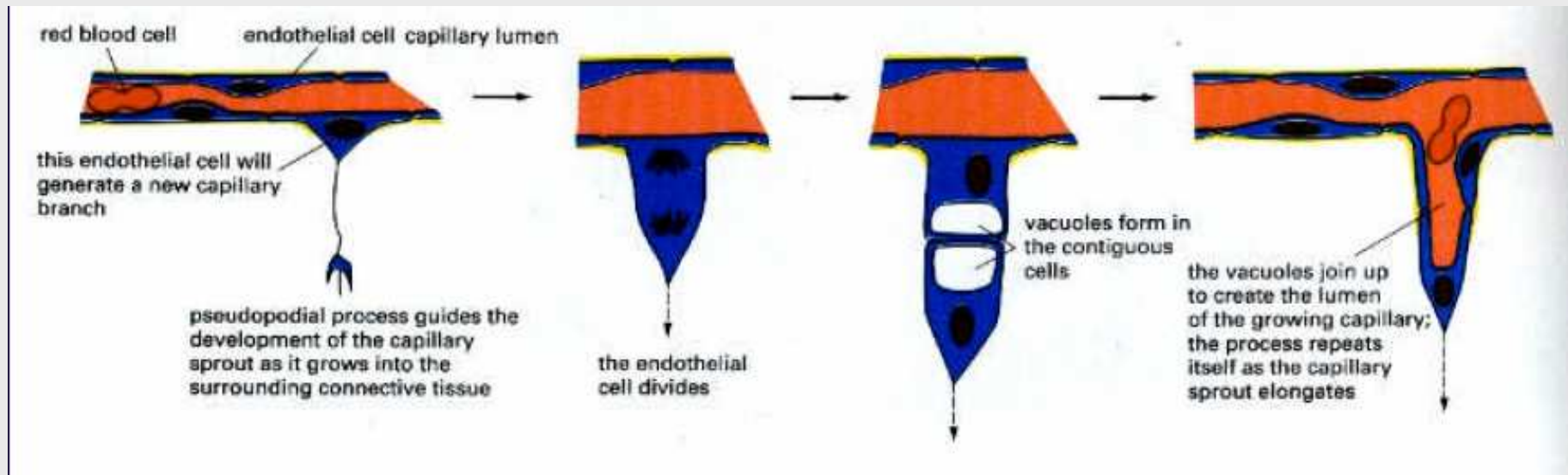
Angiogenesis



Vasculogenesis



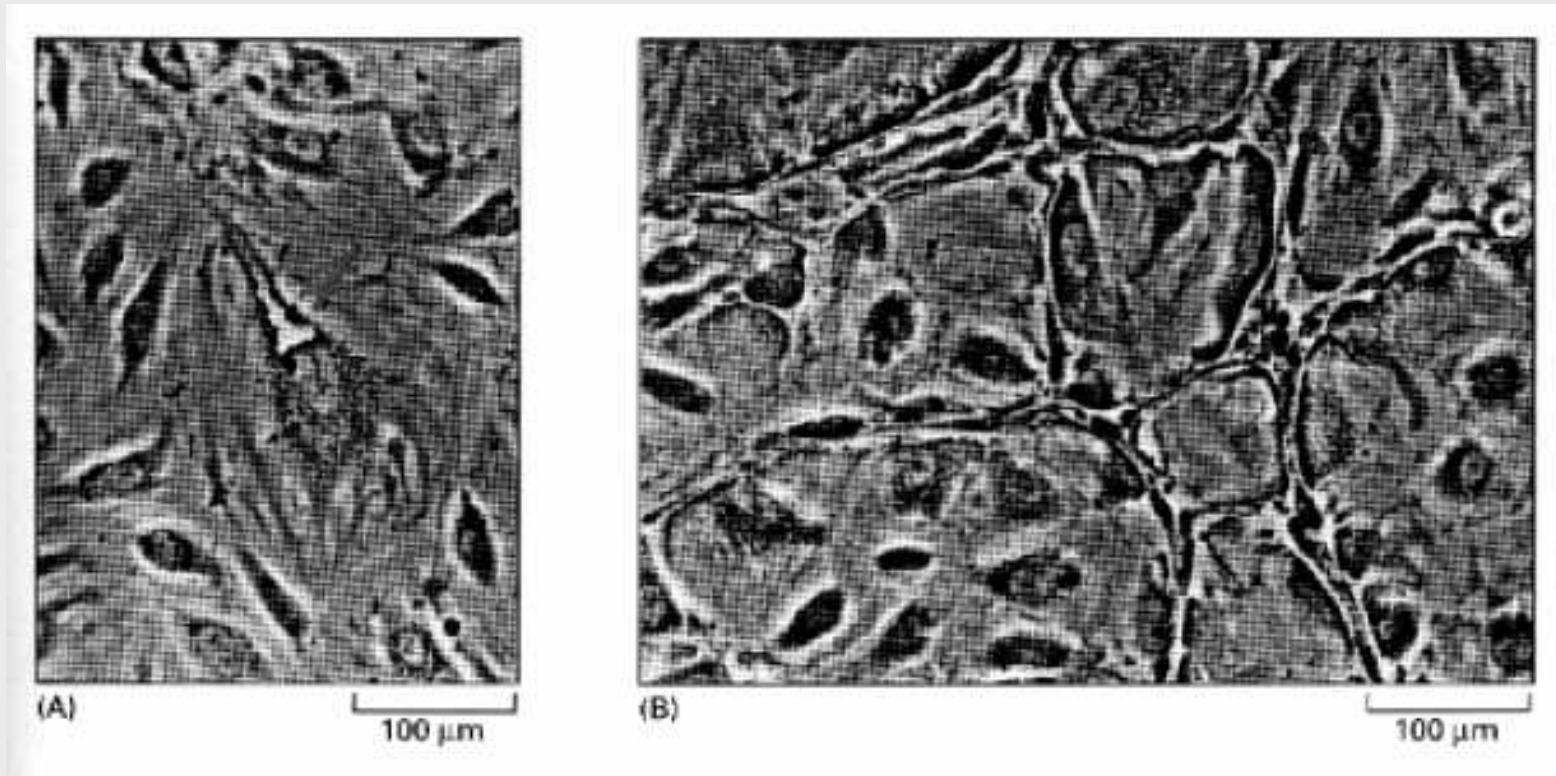
Angiogenesis nell'adulto



“tip cells” emettono prolungamenti; sentono gradiente VEGF

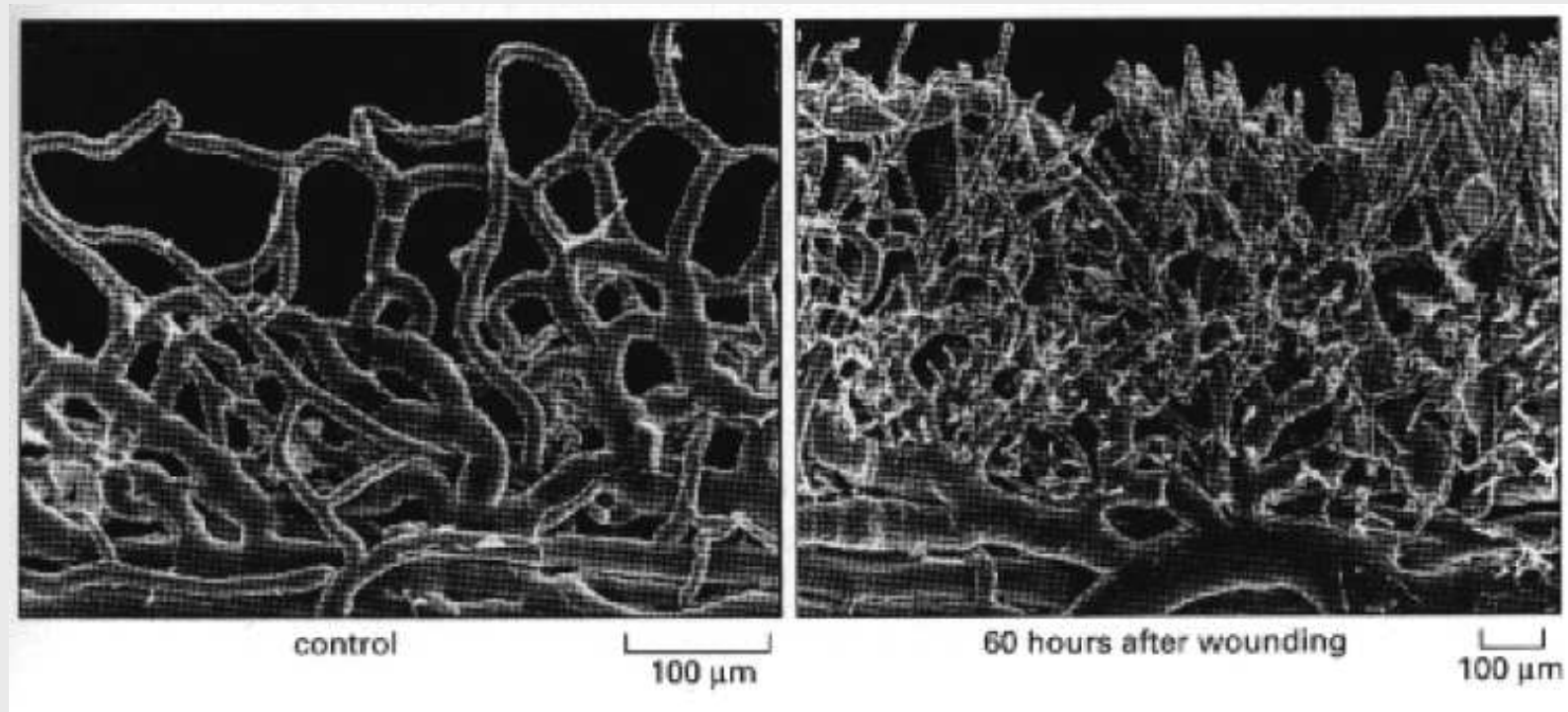
“trailing cells” seguono. I due tipi cellulari comunicano fisicamente con sistema ligando recettore Dll4-Notch

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, ...

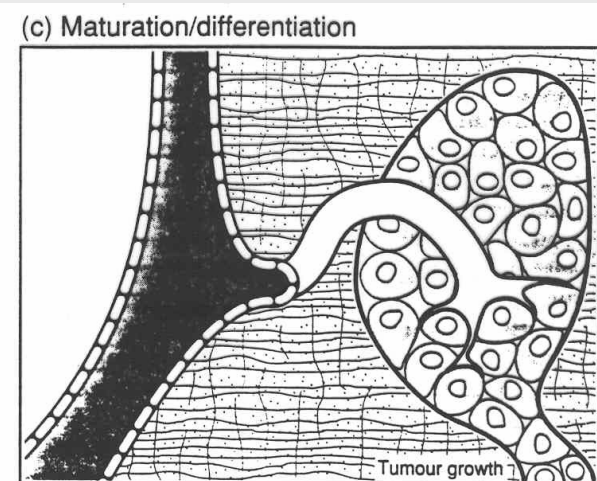
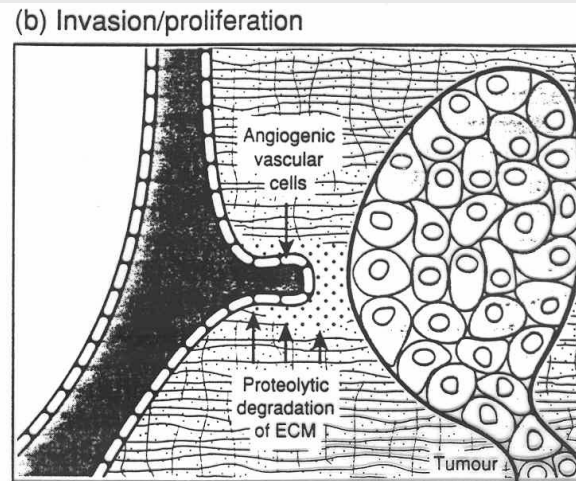
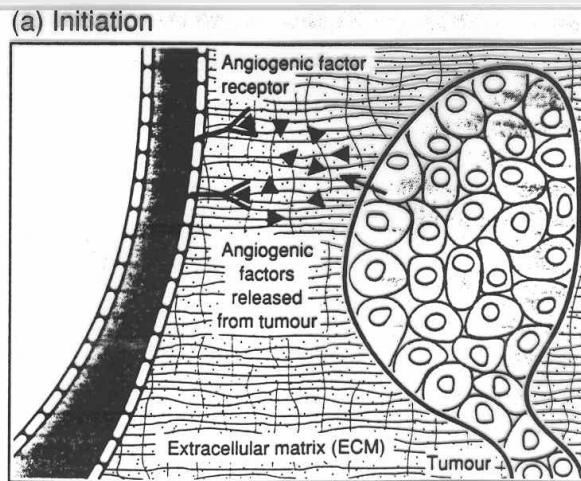
Neoangiogenesi indotta da tumore

Tre tappe:

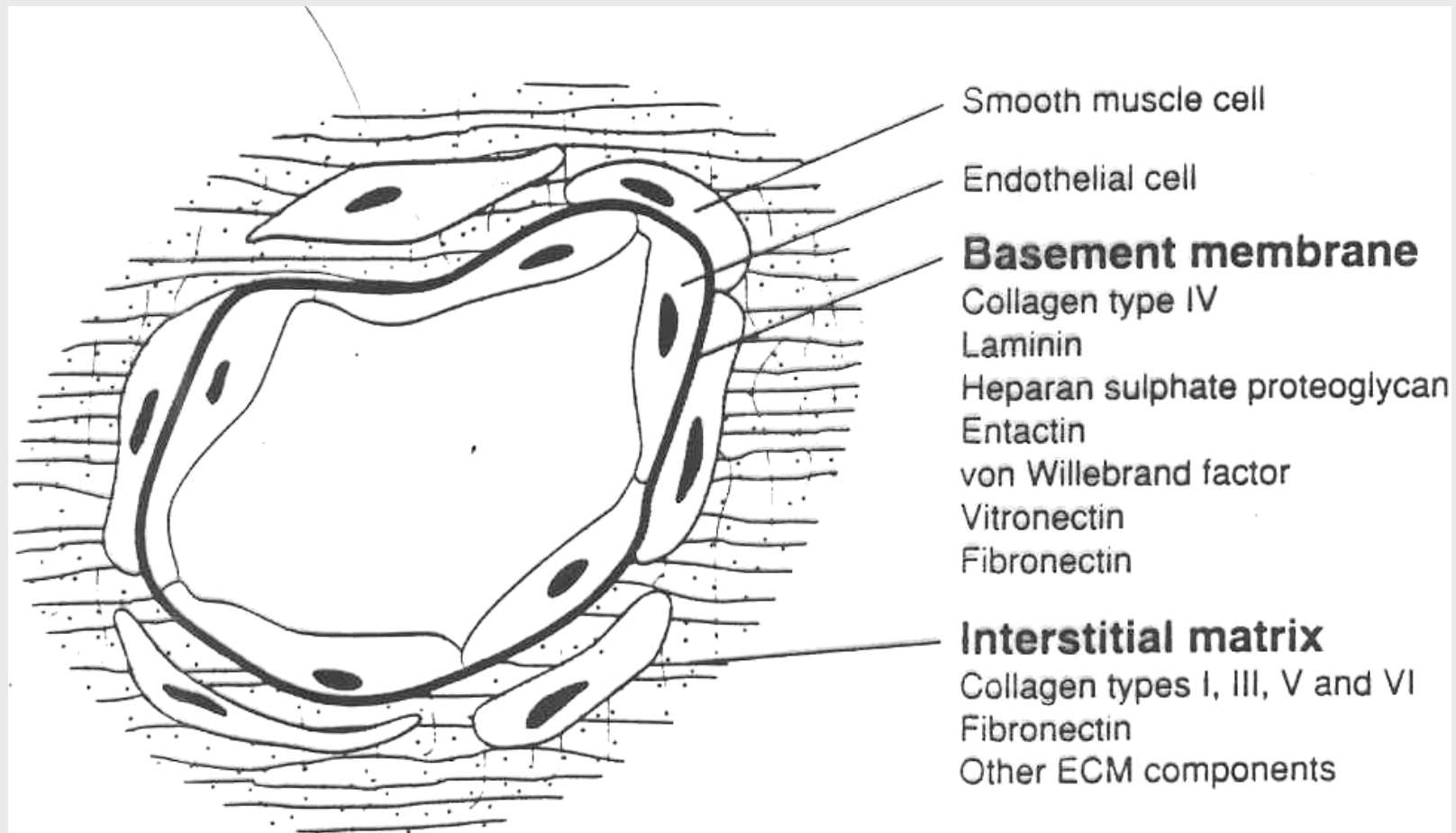
Rilascio di fattori angiogenici

Invasione/proliferazione delle cellule endoteliali

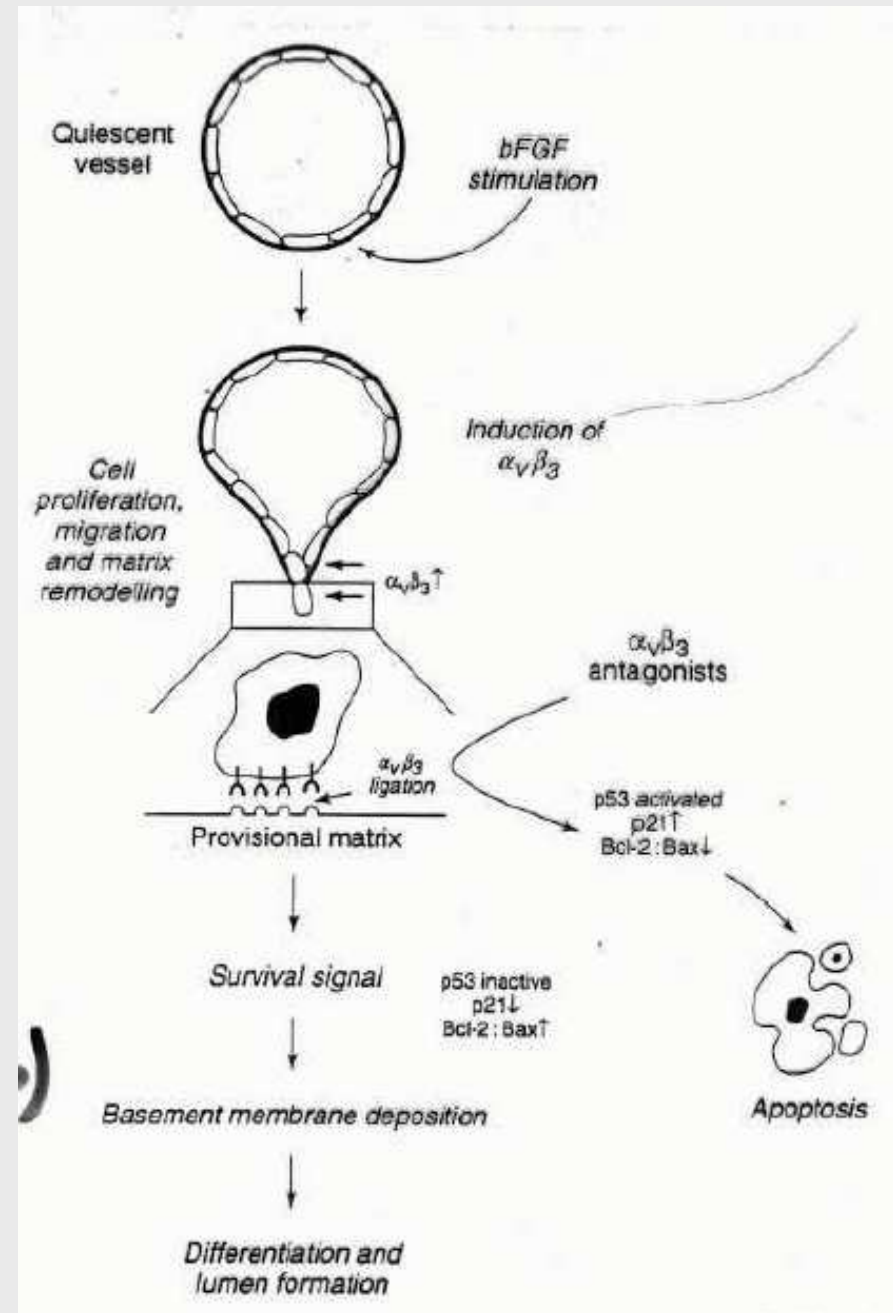
Maturazione e differenziazione del nuovo vaso



Maturazione del vaso



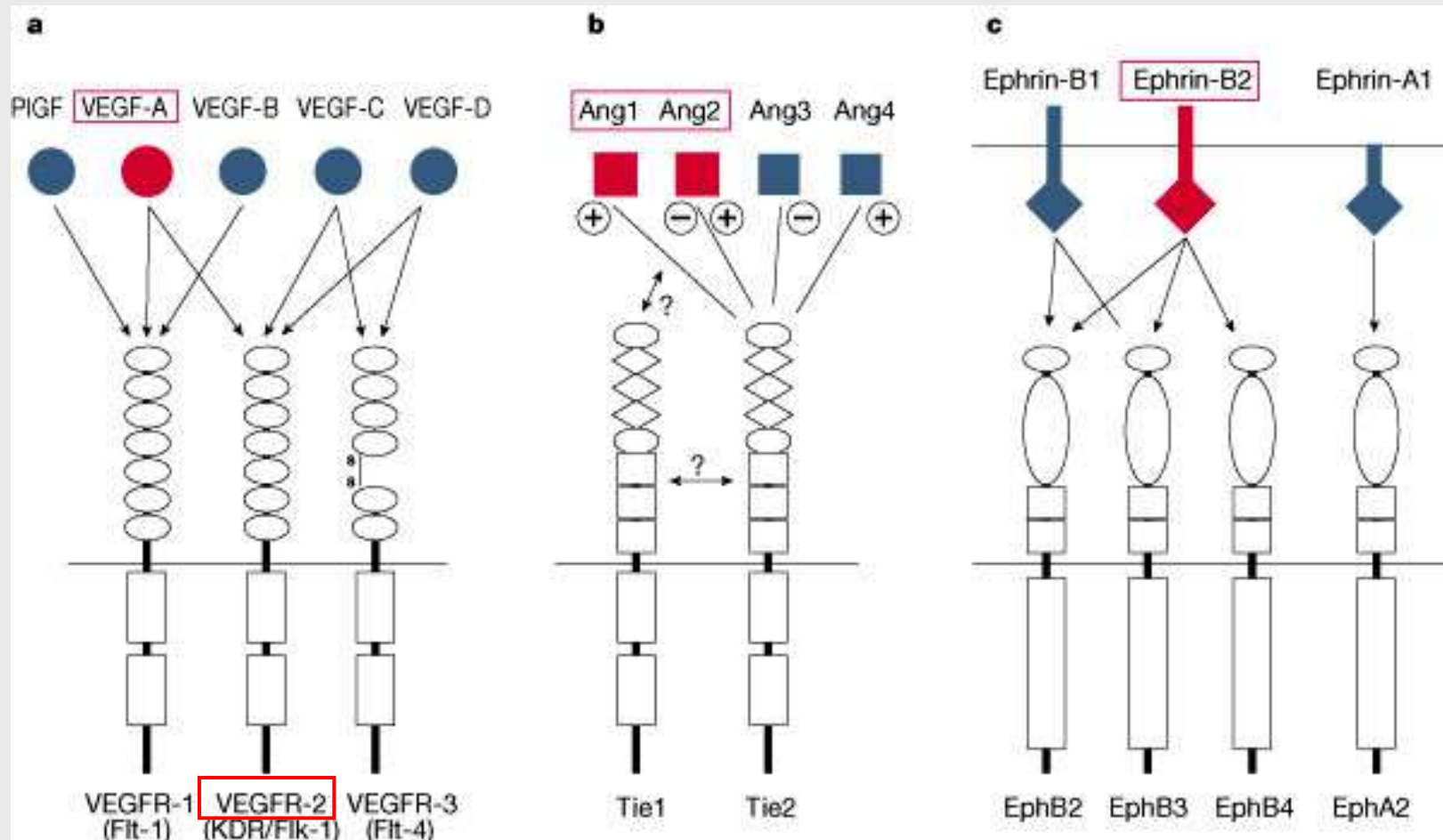
Ruolo delle integrine e dell'adesione nell'angiogenesi ($\alpha_v\beta_3$)



Tappe successive nella vascolarizzazione

- Vasculogenesi e angiogenesi primaria
- → plesso vascolare
- Rimodellamento (< ramificazioni, connessioni, ingrandimento, etc)
- Maturazione e stabilizzazione
- Espansione (attraverso destabilizzazione)
- Regressione

Famiglie di fattori di vascolarizzazione e loro recettori



Yancopoulos, Nature, 2000

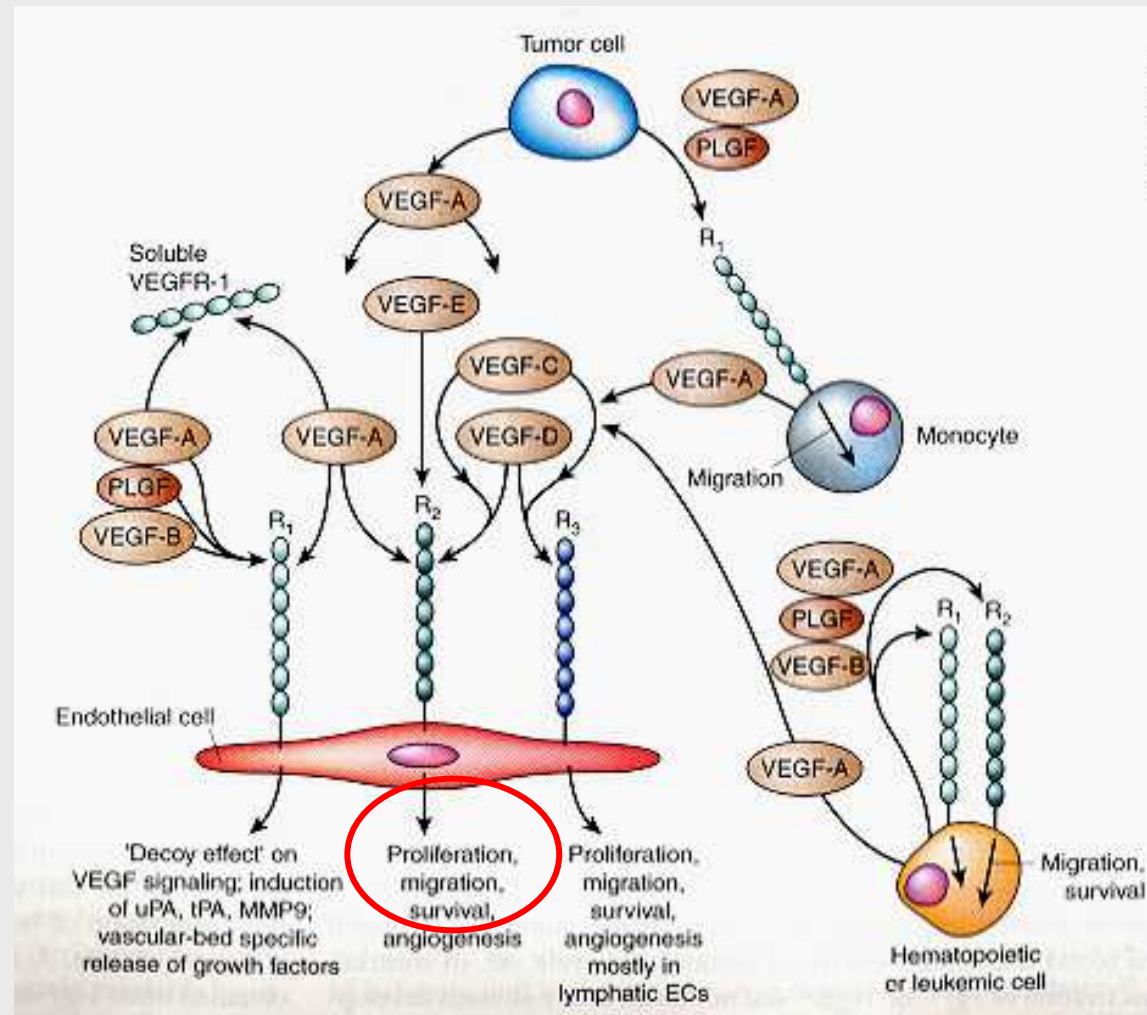
Fattori di vascolarizzazione

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

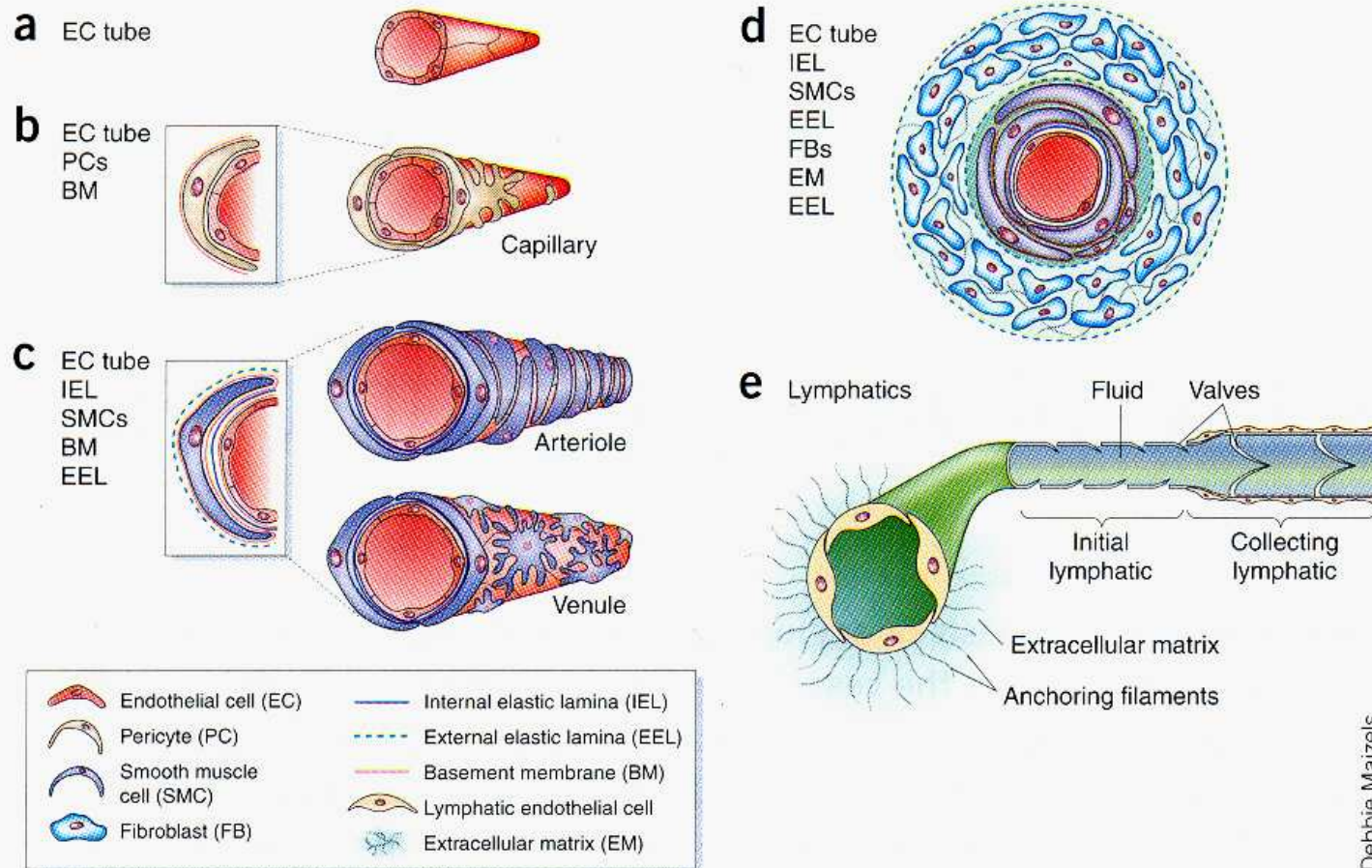
Famiglie di fattori di vascolarizzazione e loro recettori

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

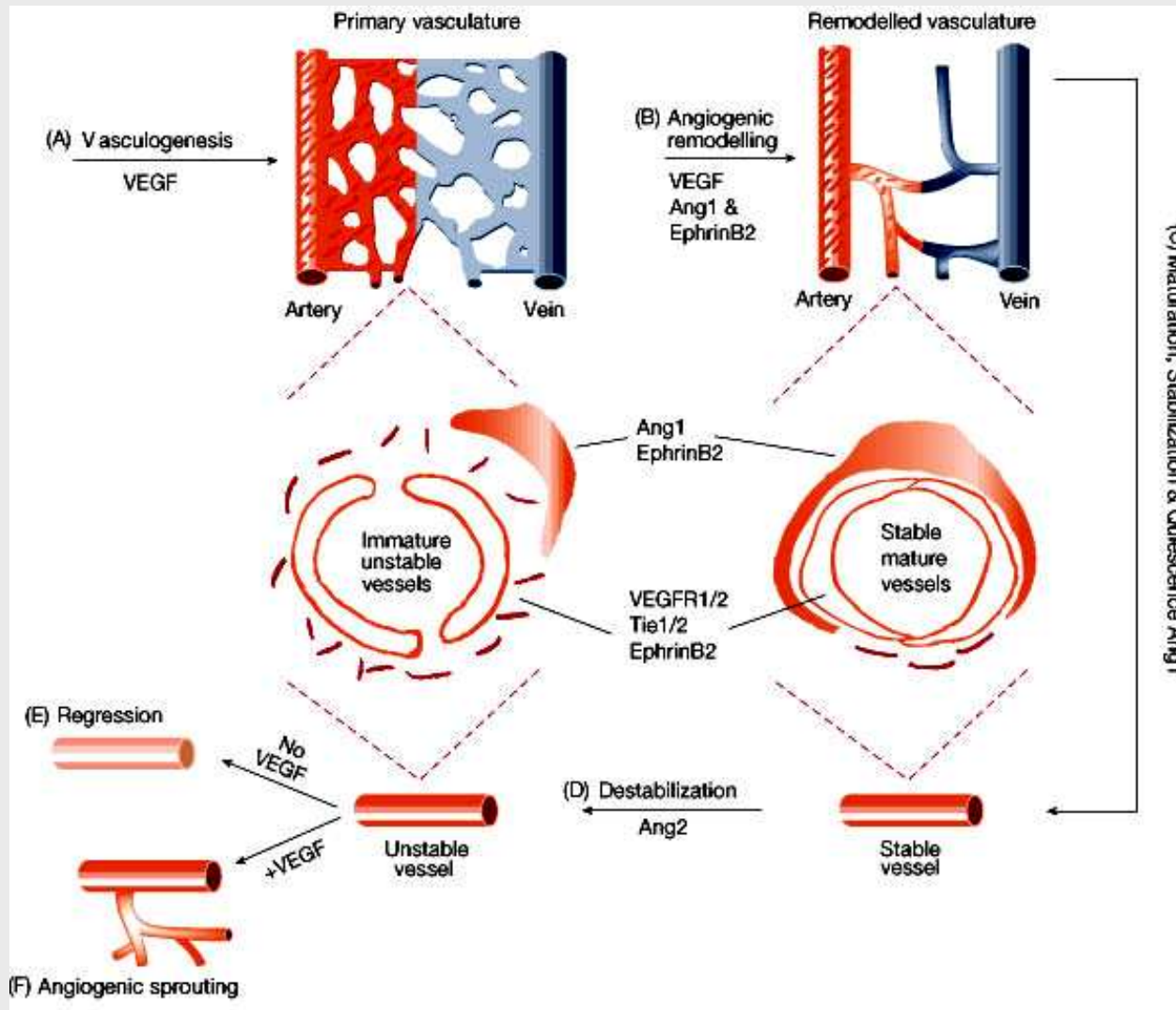
Risposte biologiche evocate da VEGF



Struttura dei vasi

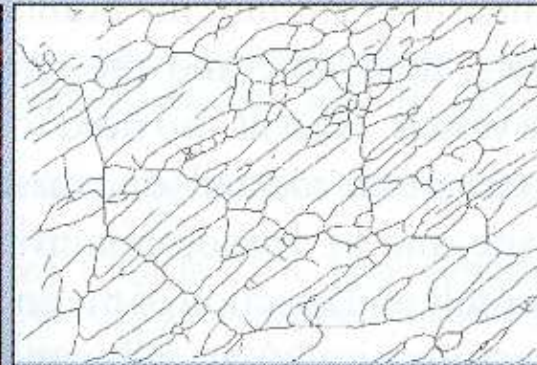
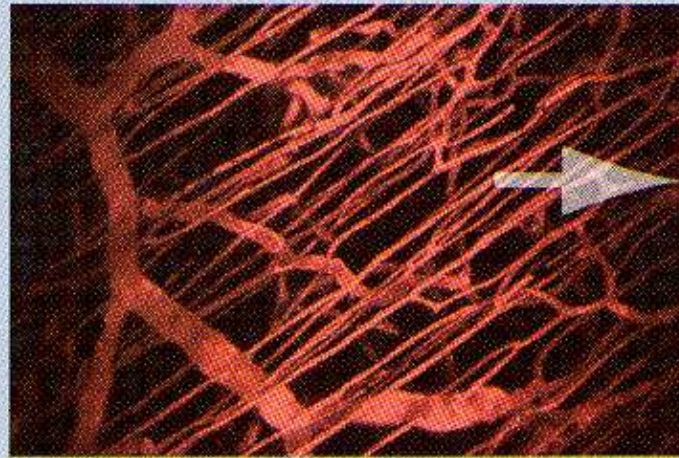


Ruolo dei vari fattori angiogenici nella formazione dei vasi



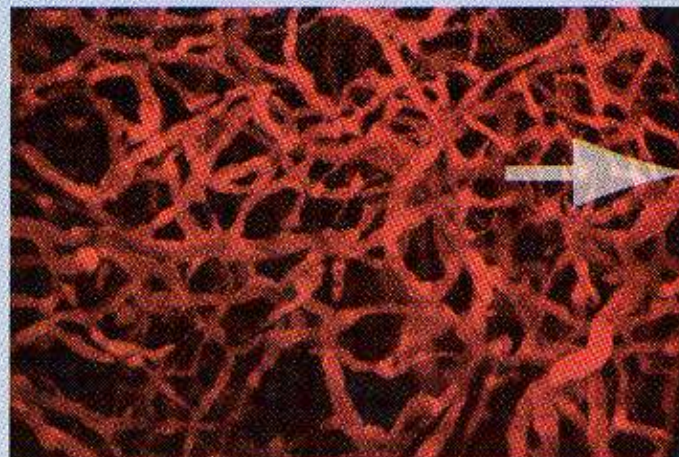
Nature, 2000

Vascolatura in situazioni normali e patologiche



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

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

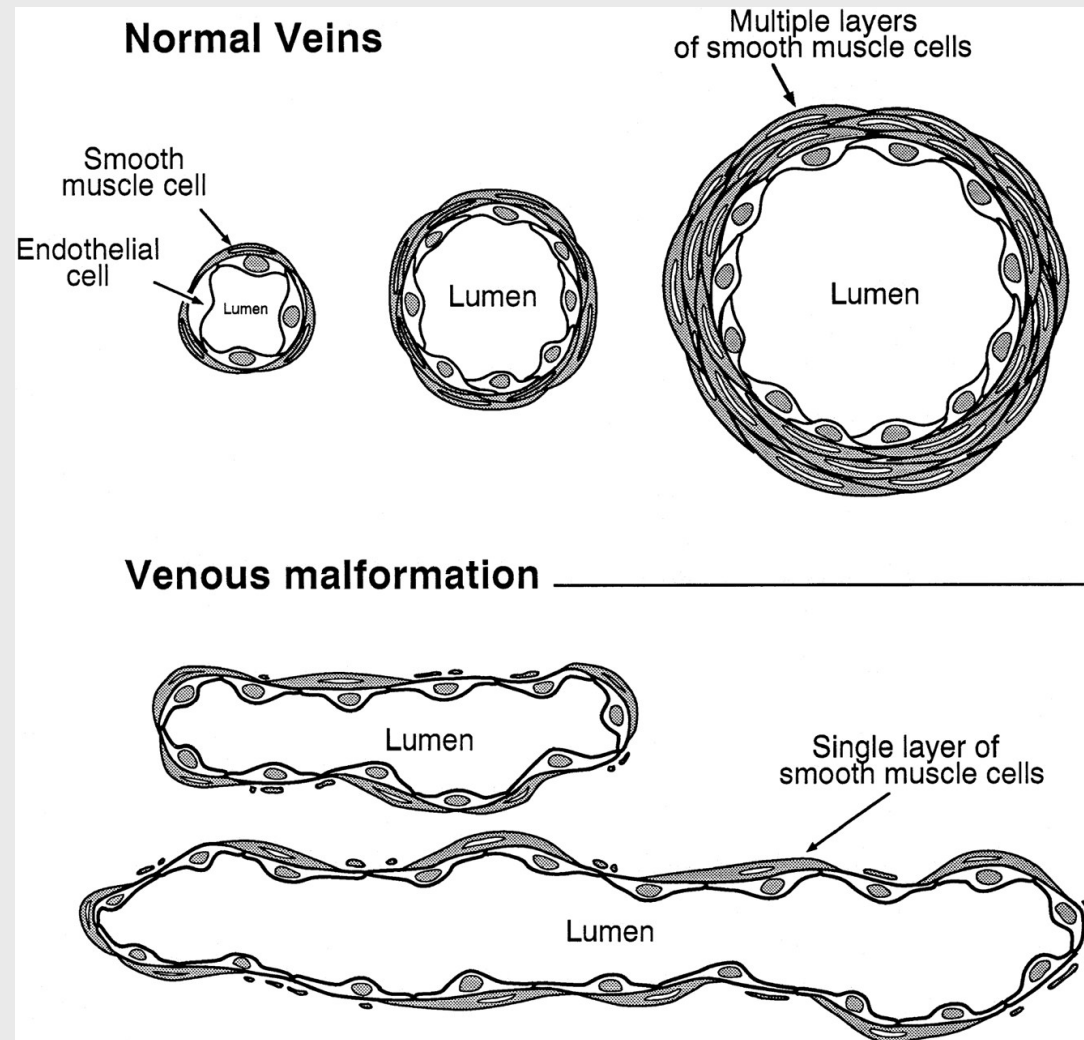


Tumor vasculature: $d_f=1.88$, $d_{min}=1.10$

Malformazione venosa

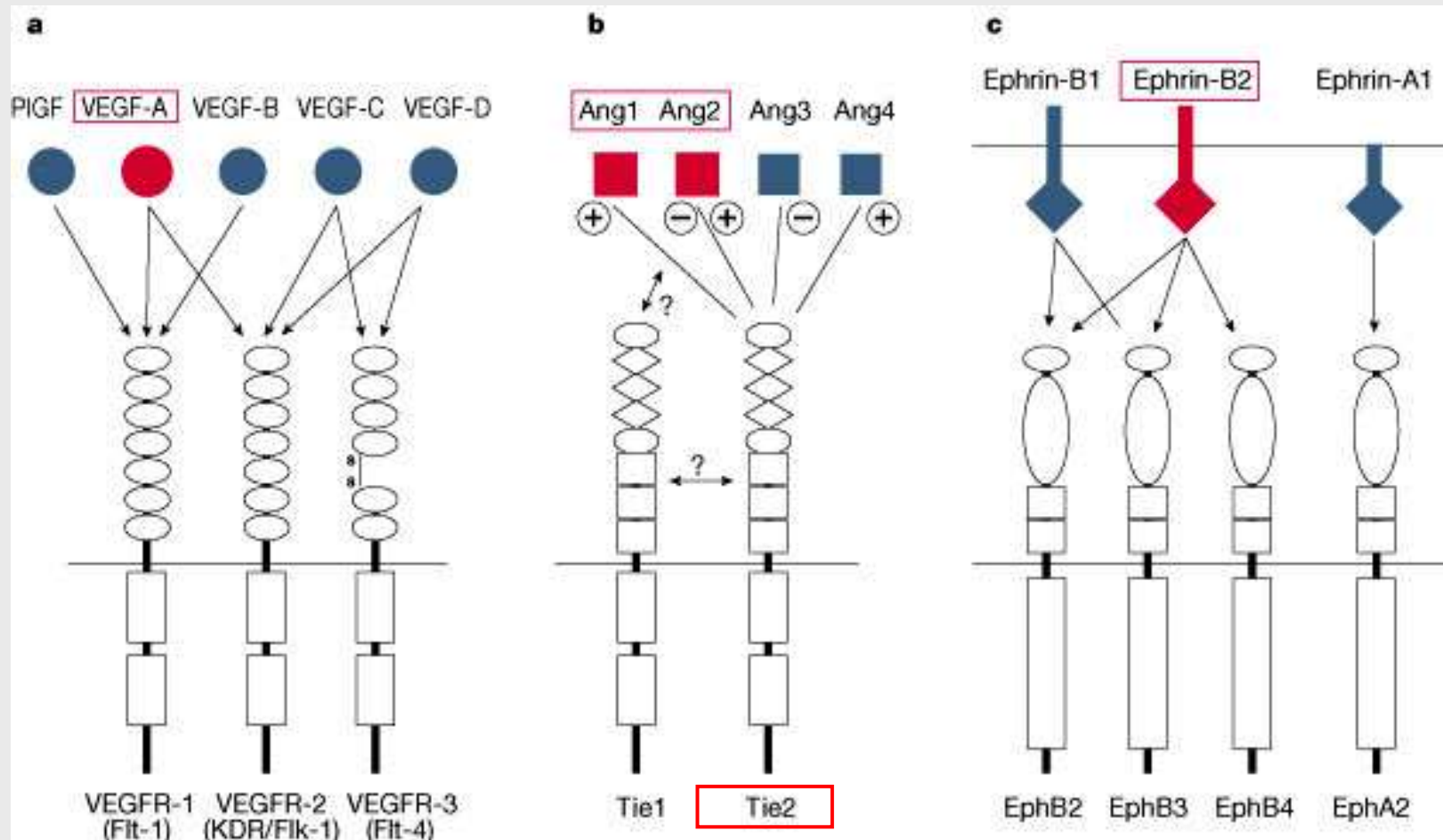


Mutazione in TIE2



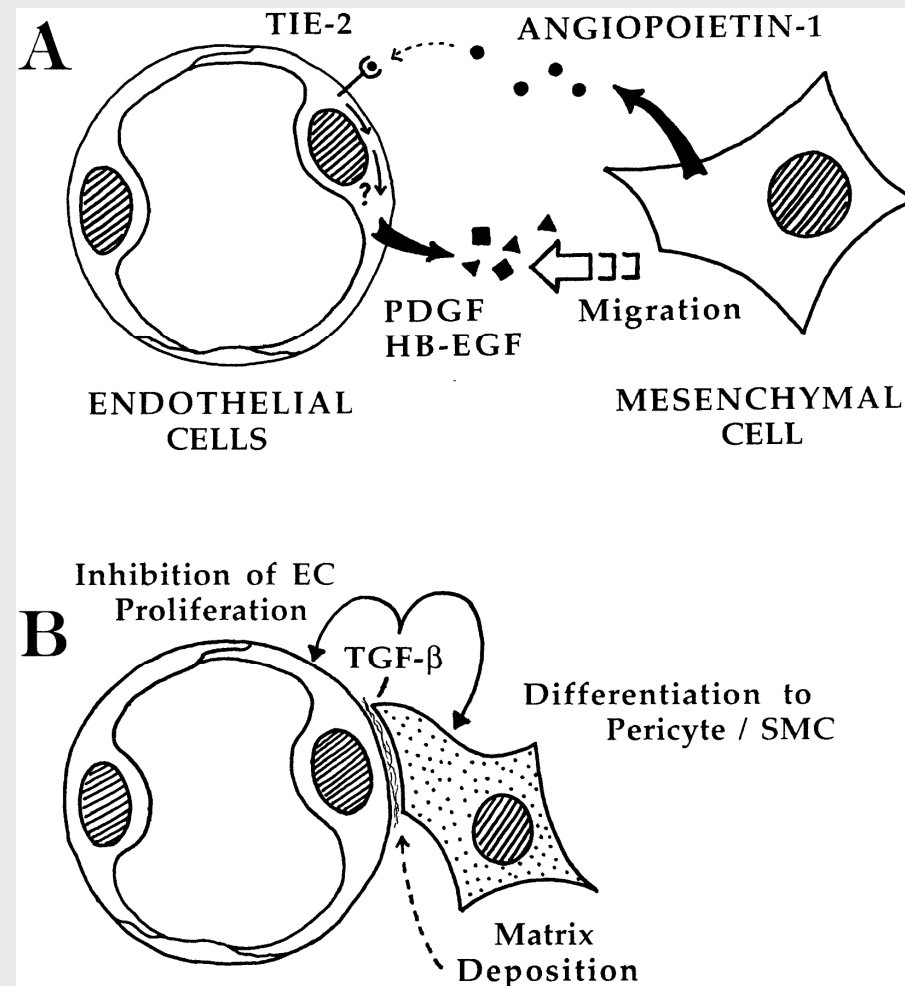
Cell, 1996

Famiglie di fattori di vascolarizzazione e loro recettori



Yancopoulos, Nature, 2000

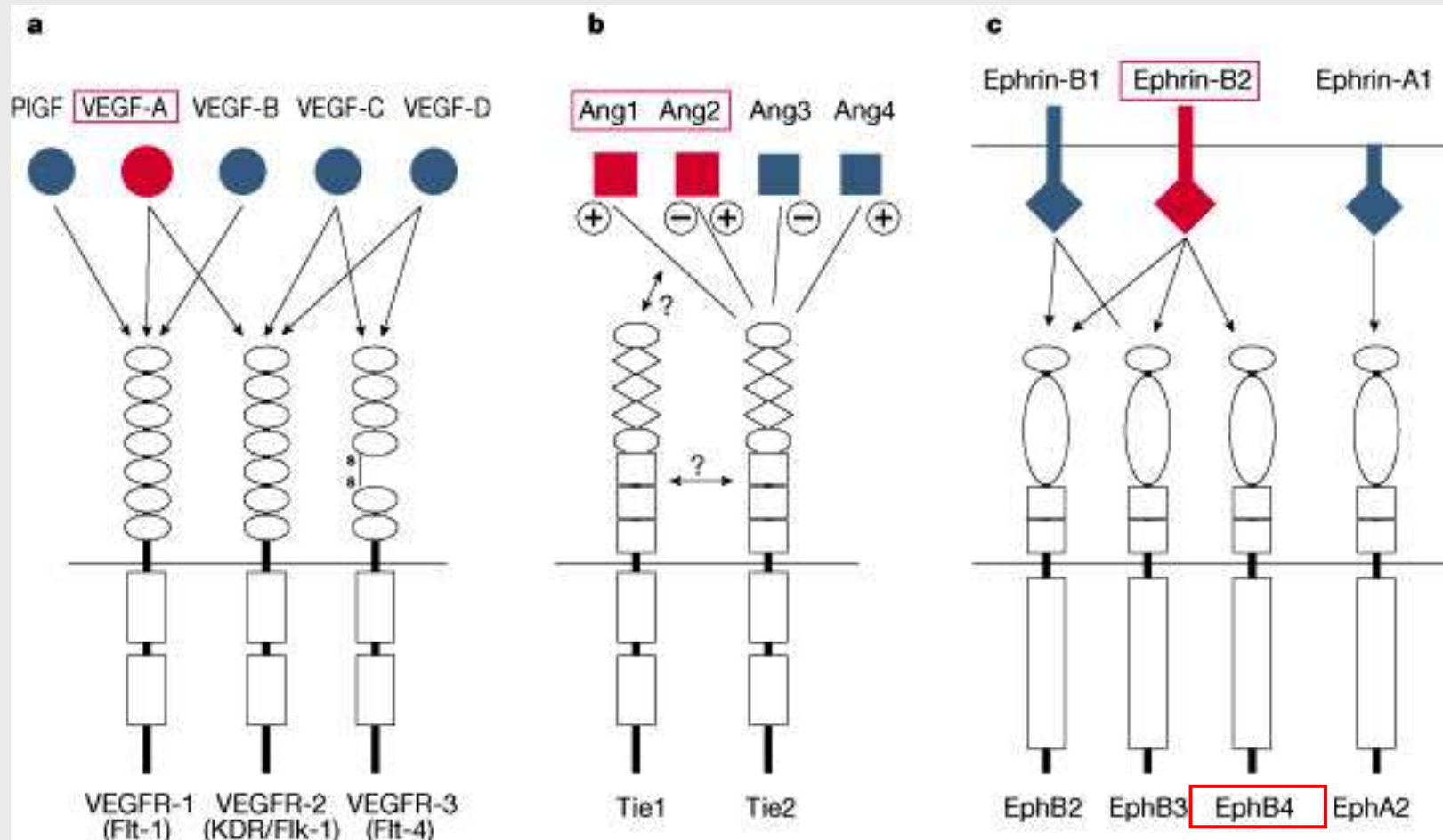
Ruolo dei vari fattori angiogenici nella formazione dei vasi



Ruolo dei vari fattori angiogenici nella formazione dei vasi

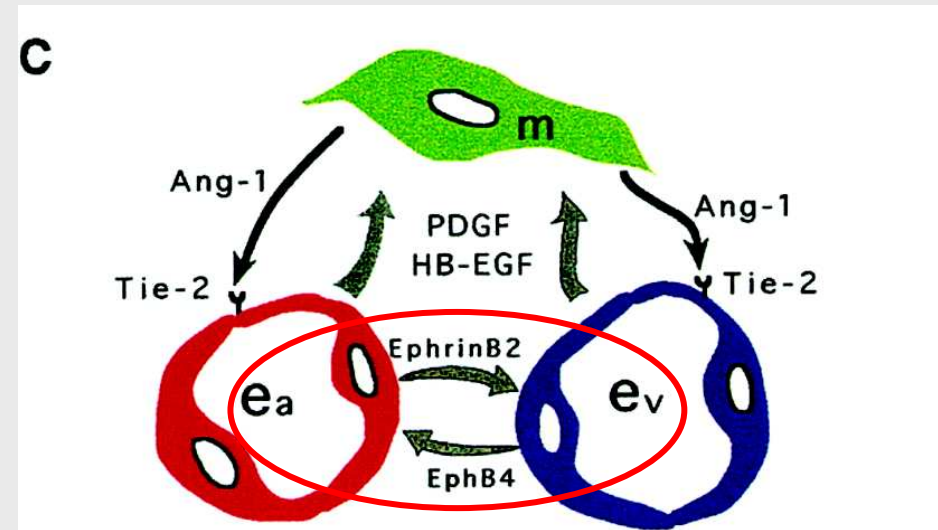
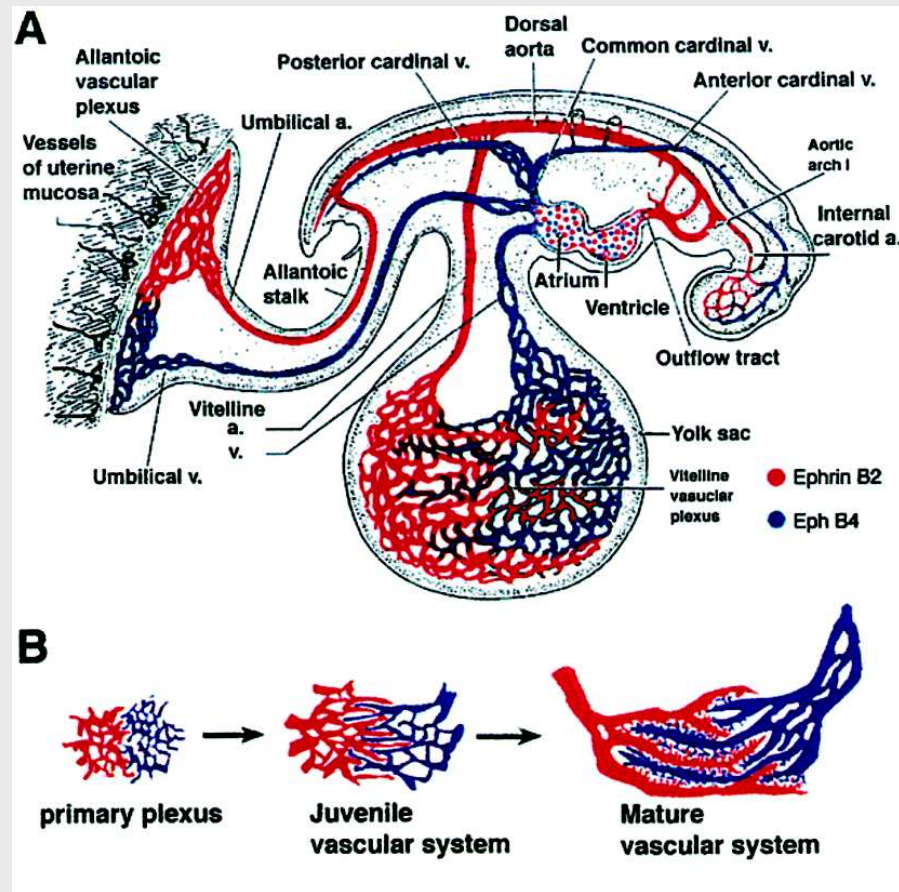
- Segnali bidirezionali tra cellule endoteliali e cellule di supporto.

Famiglie di fattori di vascolarizzazione e loro recettori



Yancopoulos, Nature, 2000

Ruolo di EphrinB2 e EphB4 nella formazione di arterie e vene



Cell, 1998

Manipolazione dell'angiogenesi a scopi terapeutici

- **Interferenza**/blocco (tumorigenesi)
- molecola bersaglio = **VEGF**
 - anticorpi neutralizzanti VEGF (bevacizumab)
 - antagonisti del recettore (s-VEGFR-2)
 - oligonucleotidi antisenso (VEGFR-2)
 - inibitori di TKR (vatalanib, pegatanib, gefitinib, vandetanib..)
- molecola bersaglio = **integrina $\alpha v \beta 3$**
 - CD105, antagonisti/competitori