ANGIOGENESI

- Insieme dei processi funzionali che portano alla formazione di nuovi vasi a partire da quelli preesistenti
  - *Termine coniato nel 1900 da John Hunter (medico e naturalista inglese) che osservò come nei cervi, durante la muta, si formasse una rete di nuove arterie vascolare alla base dei gambini: il cellule che danno poi origine al corno stesso.*
  - Formazione di VASI SANGUIGNI
  - Formazione di VASI LINFATICI
- MECCANISMO
  - Generalità
    - La rete vascolare origina ex novo dal plesso capillare primitivo (vita intrauterina)
    - Per andare incontro ad angiogenesi, un vaso deve essere DESTABILIZZATO
      - In presenza di VEGF → Angiogenesi
      - In assenza di VEGF → Regressione del vaso e apoptosi della cellule endoteliali
    - Una cellula endoteliale ha **fenotipo angiogenico** quando:
      - è staccata dalla cellula limitrofa
      - produce proteasi (per degradare la membrana basale)
      - è in grado di migrare e proliferare
  - FASI del processo
    - 1 — **DESTABILIZZAZIONE DELLA RETE VASCOLARE PRE-ESISTENTE**
      - Rilassamento delle giunzioni fra cellule endoteliali (VEcaderina, connessine e tight junctions + distacco pericriti)
      - VEGF (inizialmente + Ang-2)
    - 2 — **MIGRAZIONE E PROLIFERAZIONE DELLE CELLULE ENDOTELIALI**
      - Cellule che infiltrano il tessuto limitrofo
      - Le cellule che daranno origine ai vasi esprimono (integrine αVβ3, ipnogramma anti-apoptotico)
      - **Gettone endoteliale** — Formato da diversi tipi di cellule
        - CELLULA LEADER
          - Guida il processo di spostamento (fenotipo migratorio; emette pseudopodi)
          - Esprimono alti livelli VEGFR-2 e R-5 e DLL4 (*Delta-like Ligand 4*)
        - CELLULE CENTRALI
          - NO nelle vene
          - Cellule del tronco e dello stelo, iniziano a proliferare
          - Esprimono
            - NOTCH
              - Lega DLL4 e attiva un programma che limita la risposta a stimolazione da VEGF (→ fisiologicamente, limita l'angiogenesi in eccesso)
            - Jagged
        - CELLULE DELLA FALANGE
          - Cellule originali del vaso; devono sopravvivere per garantire la sopravvivenza della cellula circostanti
          - Esprimono VEcaderine e VEGFR-1
        - VEGF ha diverse funzioni a seconda della cellula del gettone che si considerano
    - 3 — **ASSEMBLAGGIO E FORMAZIONE DEL LUME VASCOLARE**
      - La cellule si assembrano (vengono prodotte nuove molecole di adesione)
      - Le cellule esprimono VEcaderine
      - Il diametro del vaso dipenderà da fattori che ne regolano +/- il Lume
    - 4 — RIMODELLAMENTO — Inizialmente il vaso è instabile
      - **Stabilizzazione** mediante
        - Reclutamento dei pericriti
        - Intervento di Ang-1
        - *Shear stress* ("stress da sfregamento": il vaso viene stabilizzato compattamente quando al suo interno inizia a fluire il sangue)
      - **Maturazione** — Avviene grazie a processi di rimodellamento (regolati da VEGF e Ang-1)
        - Potatura dei vasi che non servono più
        - Angiogenesi
        - Orientamento in senso venoso/arterioso — **EFFRINE** — Fattori che consentono la differenziazione dei vasi in vene e arterie
          - Si legano ai loro recettore tirosin-chinasico Eph e determinano una cascata di signalling cellulare
          - Classi
            - **EFFRINA B2** — Marcatore dei **vasi arteriosi**
            - **EFFRINA B4** — Marcatore dei **vasi venosi**
    - 5 — **RIGENERAZIONE** — Quando il vaso non serve più, regredisce
- vasculogenesi VS angiogenesi
  - ANGIOGENESI — Formazione di nuovi vasi da una rete pre-esistente
  - **VASULOGENESI**
    - Formazione di vasi da precursori indifferenziati
    - Nelle primissime fasi di sviluppo embrionale (formazione iniziale)
    - Cellule staminali indifferenziate di origine mesodermica. Sotto stimolo si formano gli **emangioblasti**, che possiedono sulla superficie il recettore per VEGF → formazione della isola sanguigna che, a seconda dello stimolo ricevuto, possono dare origine a:
      - Cellule staminali ematopoietiche
      - Cellule endoteliali (mantengono il recettore per VEGF) → Formazione del plesso capillare primitivo
- Contesto FISIOLOGICO
  - Processo fondamentale durante la vita intrauterina e che si mantiene anche in età adulta
    - Ciclicamente a livello dell'utero delle donne in età fertile
    - Processo di **riparazione della ferite**
    - **Placentazione**
  - I vasi normali sono ordinati
- Contesto PATOLOGICO
  - NEOPLASIE
    - Nel contesto neoplastico, formazione di nuovi vasi con diverse modalità
      - Angiogenesi (>>)
      - Vasculogenesi (~5%) — VEGF o PLGF inducono la migrazione dei precursori endoteliali dal midollo osseo alla neoplasia
      - **INTUSSESCEZIONE**
        - **Meccanismo primitivo che aumenta la complessità** della rete vascolare tumorale
        - Si forma un pilastro connettivale (**pillar**) all'interno del vaso pre-esistente → il Lume vascolare viene diviso in due
          - Non richiede proliferazione endoteliale
          - Non richiede degradazione della membrane
          - Meccanismi molecolari in parte sconosciuti
        - Poche ore per la formazione dei vasi (per l'angiogenesi necessari giorni)
    - L'infiltrazione va di pari passo con l'angiogenesi, che risponde all'ipossia
      - *Scoperto negli anni '70 da Judah Folkman (chirurgo milanese) osservò in soggetti giovani dei piccoli granuli (agglomerati di cellule neoplastiche) avascularizzate, queste non proliferano fin tanto che non si formano dei vasi al loro interno.*
      - **Switch angiogenico** (evento precoce nella cellule neoplastiche)
        - Stimoli
        - (squilibrio fattori angiogenici/antiangiogenici;
        - - mutazioni geniche;
        - - stress meccanici;
        - - infiammazione (neutrofili e macrofagi rilasciano fattori angiogenici);
        - - pH basso;
        - - stress metabolici;
        - - tossine (>>).
  - ECCESSO di angiogenesi — *Maculopatia senile, psoriasi, artrite reumatoide, cancro*
  - DEFICIT di angiogenesi
    - Apporto di nutrienti e ossigeno insufficiente rispetto alla richiesta metabolica (→ **ischemia**)
    - Per trofia cardiaca, osteoporosi
  - Presenti PLGF e prostaglandine (mediatori che risultano assenti nel contesto fisiologico)
  - Caratteristiche dei vasi formati nell'angiogenesi patologica
    - **Architettura caotica** (calibro vario, disordinati, alcuni a fondo cieco) → flusso irregolare
    - Immaturi (no pericriti, membrana basale assente/incompleta) → **iperpermeabili**
      - *DIFFICOLTÀ per il trattamento della neoplasia: si somministrano farmaci ma non in tutto il tessuto arriva uniformemente il flusso ematico*
      - HOT SPOT: zone (nel contesto neoplastico) caratterizzate da un'elevata densità di vasi (opposte alle zone avascolari, osservabili sempre nel contesto neoplastico)
    - IPOSSIA: conseguenza della limitata capacità di spostamento dell'ossigeno, pari a 150-200 microm (→ la cellula più lontane dal vaso sono ipossiche o necrotiche).
      - Si attiva il sistema di **HIF** h-α, che dal citoplasma si riposta nel nucleo e si lega a **HIF1-β**, formando un eterodimero
        - Attivazione della **HRE** (*Hypoxia-Response Element*), quali:
          - Geni per la sopravvivenza
            - Enzimi glicolitici
            - Geni per la sopravvivenza
          - Geni associati all'angiogenesi
            - VEGF
              - Tramite HIF vi è un aumento della trascrizione del gene codificante per VEGF
              - Contemporaneamente l'ipossia attiva delle proteine che legano gli RNA (RNA-BP), rendendoli più stabili
              - Ci saranno più RNA codificanti per VEGF e questi RNA hanno un emivita maggiore
            - Ang-2
            - Ossido nitrico sintetasi (NOs)
      - Possono essere indotti anche da:
        - - mutazione di protooncogeni (quali Ras e Myc);
        - - mutazione di oncosoppressori (quali p53 e PTEN).
      - *HIF (Hypoxia-Inducible Factor) = fattori di trascrizione che rispondono all'ipossia*

- REGOLAZIONE
  - *Processo finemente regolato da molteplici fattori*
    - *- mediatori solubili*
    - *- matrice extracellulare (ECM), fibronectina, ...);*
    - *- cellule stromali;*
    - *- fattori fisici (pH, ossigenazione del tessuto, ...)*
  - ATTIVATORI
    - Mediatori solubili
      - VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*)
        - Famiglia di fattori di crescita che presentano **motivi a nodo di cisteina** (→ caratteristiche simili)
          - **VEGF-A (VEGF)** o VPF (fattore vaso-permeabilizzante)
            - *Scoperto da Dvorak negli anni '80 come VPF*
            - *Pochi anni dopo, scoperto un fattore chiamato VEGF da Napolsone Ferrara. I due fattori erano uguali.*
            - Fattore di sopravvivenza dell'endotelio
              - Aumenta la **permeabilità endoteliale** (→ molecole ad alto p.m. passano nello spazio extracellulare)
              - Facilita lo **spostamento dei gettoni endoteliali** (motilità)
              - **Recluta i precursori** delle cellule endoteliali dal midollo osseo
            - Essenziale per la sopravvivenza
              - Modelli KO per VEGF → no vita
              - Modelli transgenici per VEGF → vasi troppo permeabili e immaturi
            - Normalmente quiescente, **indotto dall'ipossia**
            - Grazie a splicing alternativo, presente in varie forme a pesi molecolari diversi (>> VEGF1-165)
          - **VEGF-B** o VRF (VEGF-related factor)
            - Simile a VEGF-A
            - Espresso
              - Nella vita fetale, durante lo sviluppo cardiaco
              - Nell'adulto, nel muscolo cardiaco e scheletrico
            - **Non è indotto dall'ipossia**
          - VEGF-C
            - Aumenta la permeabilità endoteliale
            - Angiogenesi — Se lega VEGF-R2
            - **Linfangiogenesi** — Se lega VEGF-R3
            - Antinfiammatorio
          - VEGF-D
            - **Linfangiogenesi**
        - Agiscono sulle cellule endoteliali
        - Espressi anche da alcune cellule neoplastiche
        - Glicoproteina basica e solubile, presente all'interno del siero, codificata sul cromosoma 6
      - PLGF (*Placental Growth Factor*)
        - *Isolato negli anni '80 da una ricercatrice napoletana. (Considerato parte della superfamiglia delle VEGF vista l'elevata somiglianza)*
        - Può formare omodimeri ed eterodimeri con VEGF
        - Funzionalmente è in grado di
          - stimolare **crescita e sopravvivenza della cellula endoteliali**
          - reclutare precursori endoteliali dal midollo
          - reclutare i monociti
            - **stimolare la produzione di VEGF** agendo su cellule stromali e fibroblasti
            - inibire le cellule dendritiche
          - Oltre a legare il suo recettore, è in grado di legare le **neuropiline** (molecole accessorie, semaforine)
        - **Effetto Warburg**
          - Nella **leucemia mieloide cronica**, le cellule neoplastiche stimolano quelle stromali a produrre PLGF
            - PLGF riprogramma la cellule neoplastiche anche dal punto di vista metabolico, accelerandone la proliferazione
      - TGF-β (*Transforming Growth Factor β*)
        - **Effetto dose-dipendente**
          - Basse dosi
            - Favorisce il **rilascio di altri fattori angiogenici**
            - Formazione della membrana basale
            - **Stabilizzazione dei vasi** (grazie al reclutamento dei pericriti)
            - Legame con endoglina
              - *[Coinvolto nelle fasi più avanzate dell'angiogenesi]*
              - ← Reclutamento β1
              - ← Subunità β legga TGF
                - TGFreceptor costituito da 2 subunità
                - TILEANGIECTASIA EMORRAGICA EREDITARIA: causata da una mutazione loss of function del endoglina (→ capillari poco maturi e molto fragili)
          - Alte dosi
  - INIBITORI
    - Angiopoietina 1 (Ang-1)
      - Rilasciata da pericriti e cellule muscolari lisce
      - Fattore di sopravvivenza dell'endotelio
        - **Stabilizza i vasi**
          - Modelli KO per Ang-1: → difetti di maturazione e remodellamento vascolare
          - Modelli transgenici per Ang-1: → ipervascolarizzazione e vasi con dimensioni maggiori
      - RECETTORE: **Tie-2** (tipo tirosin-chinasico)
    - Angiopoietina 2 (Ang-2)
      - Stesso recettore di Ang-1
      - Effetto opposto a Ang-1
      - Prodotta da cellula endoteliali e immagazzinata nei **Corpi di Weibel-Palade (WPB)**
        - Rilassamento della E-caderina
          - Aumento della permeabilità
            - Destabilizza l'endotelio
      - *[Fu isolata per prima a Boston, nel '1996]*
    - Statine
      - Angiostatina
        - Frammento del **plasminogeno**
        - Rilasciata dalla neoplasia primaria, **mantiene le metastasi in stato di dormienza**
          - Blocca l'angiogenesi
          - Promuove l'apoptosi
      - Endostatina
        - Frammento del **collagene 18**
        - Inibisce la migrazione e la sopravvivenza delle cellule endoteliali
          - Blocca l'angiogenesi
        - SINDROME DI DOWN E INCIDENZA DI NEOPLASIE: Nei soggetti affetti da Sindrome di Down, il rischio di sviluppare neoplasie è minore rispetto ai soggetti non affetti. Questo perché il collagene 18 è codificato sul cromosoma 21 → con la trisomia si ha maggior endostatina (→ quantità di VEGF minore ma e maggiore quantità di inibitore dell'angiogenesi).
      - Canstatina
        - Frammento del **collagene 4**
        - Promuove (**apoptosi** della cellula endoteliali)
      - Tumstatina
        - Frammento del **collagene 4**
        - **Nell'endotelio, inibisce la sintesi proteica**
      - Trombospondina
        - Proteina componente della ECM
        - **Azione angiostatica**
          - Inibisce proliferazione, migrazione e organizzazione di nuovi capillari (>> pancreas e cute)
          - Effetti mediati dall'interazione con CD36)
          - Target di p53 (gene oncosoppressore)
    - TERAPIA: farmaci antiangiogenici
      - Farmaci che bloccano il recettore per VEGF
        - *RAMUCIRUMAB*
          - Anticorpo monoclonale
          - Trattamento neoplasie gastriche
            - Somministrazione per via endovenosa ogni 3 settimane
      - Farmaci che legano VEGF prima che questo leghi il suo recettore
        - *RANIBIZUMAB* (*"Lucentis"*)
          - Anticorpo monoclonale, 6-7% componente murina
          - Agisce all'esterno della cellula endoteliale
        - *BEVACIZUMAB* (*"Avastin"*)
          - Somministrazione per via endovenosa ogni 3 settimane
          - Trattamento di:
            - K colon-retto metastatico;
            - K ovarico
            - Effetti collaterali: ipertensione, ematuria, TEP (rare), emorragie (rare)
      - Farmaci inibitori della tirosin-chinasi
        - **Inibitori della multichinasi (PRCs)**
          - *SORAFENIB* (1° farmaco della categoria)
            - (Trattamento K renale) — *SUNITINIB*
            - (Trattamento leucemia mieloide cronica e GIST) — *PASTINIB*
            - (Trattamento GIST)
              - *REGORAFENIB*
              - *ENCORAFENIB*
            - *PAZOPANIB*
      - **Resistenza alla terapia antiangiogenica**
        - Facendo regredire i vasi, si riattiva il sistema HIF (→ tende a riportare alla condizione di partenza)
        - (Si cerca di rendere meno caotica la rete vascolare della neoplasia)
        - **Associati alla chemioterapia** (potenziano la risposta a quest'ultima)
  - Hanno gli STESSI RECETTORI: **VEGF-R**
    - 5 tipologie
      - **VEGF-R 1** (Flt-1)
        - Normalmente **espressi sulla cellule endoteliali**, raramente sui monociti
        - Recettori **tirosin-chinasici**
      - **VEGF-R 2** (Flk-1)
        - Principale regolatore di angiogenesi e vasculogenesi
          - Lega
            - PLGF;
            - VEGF-A;
            - VEGF-B
        - Mantenimento dell'adesione endoteliio-altre cellule
        - Maturazione dell'endotelio
        - Nella fase attiva di formazione dei vasi, il 4 recettore maggiormente coinvolto
          - B1 e B2 tendono a eterodimerizzare
            - Amplificazione dello stimolo
      - **VEGF-R 3** (Flt-4)
        - Coinvolto nella linfangiogenesi
          - Lega
            - VEGF-C;
            - VEGF-D

Presented with xmind