

Ангиогенез

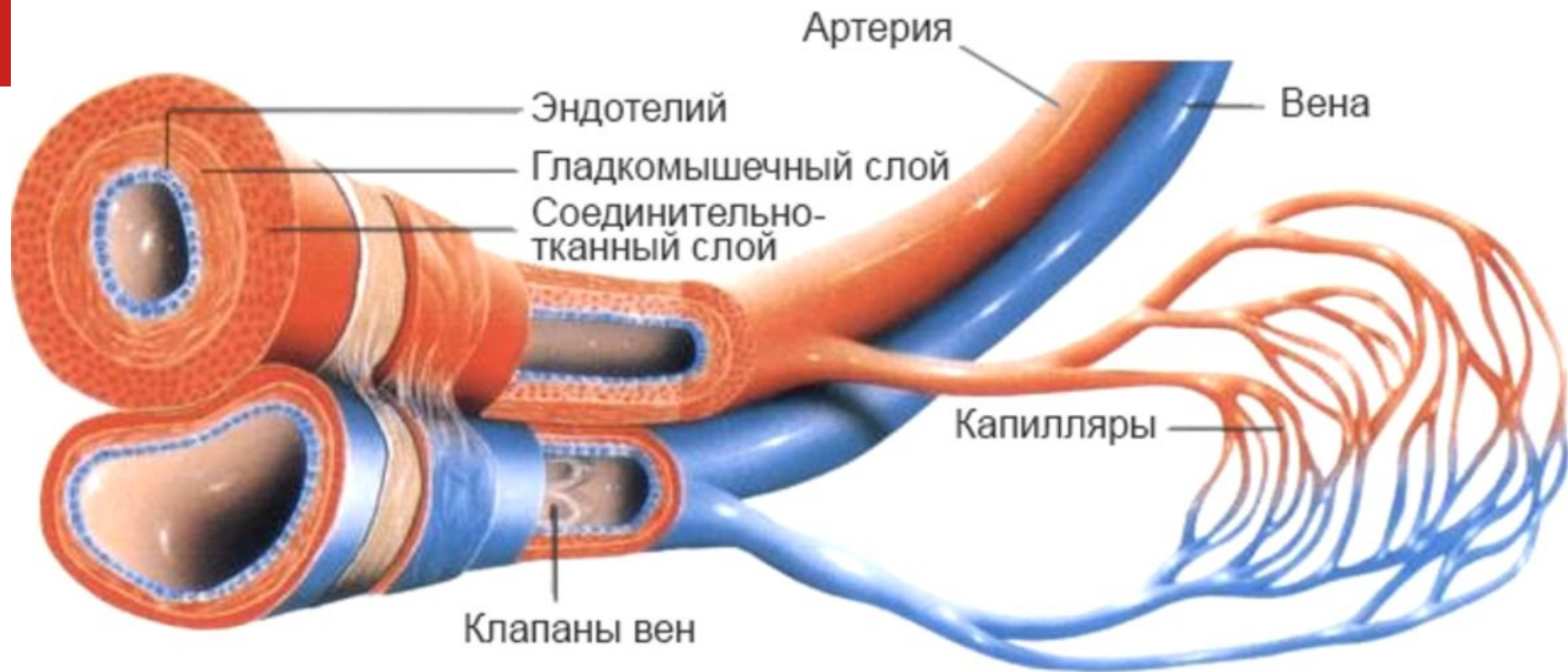
Ангиогенез

Ангиогенез — многоступенчатый процесс образования новых кровеносных сосудов.

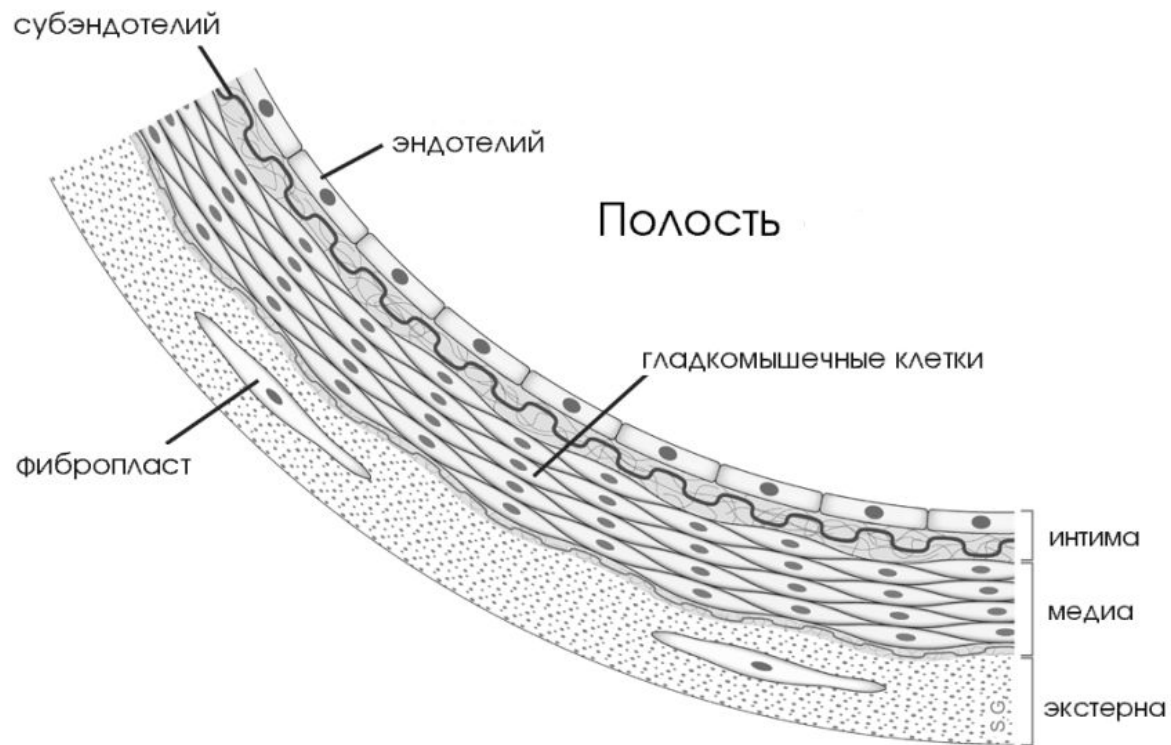
В норме проявляется в эмбриогенезе и в процессе заживления ран

В патологии наблюдается при ряде хронических заболеваний, таких как сахарный диабет, ревматоидный артрит, псориаз, другие заболевания соединительной ткани и в опухолях





Эндотелий – это однослойный пласт клеток, выстилающих внутреннюю поверхность кровеносных сосудов. Эндотелиальная выстилка сосудов регулирует местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и сосудистый тонус.



Фазы ангиогенеза

1. Стимуляция эндотелиальных клеток ангиогенными факторами

Экспрессия рецепторов к ангиогенным факторам (VEGF, bFGF и т.д.)



Покоящаяся эндотелиальная клетка

Зона миграции

2. Дестабилизация кровеносного сосуда

Деградации БМ

Ретракция перицитов

Формирование сосудистой почки



3. Миграция и пролиферация эндотелия

Зона активной пролиферации



Привлечение и интеграция перицитов и адвентициальных клеток в стенку сосуда



Образование капиллярной кровеносной сети

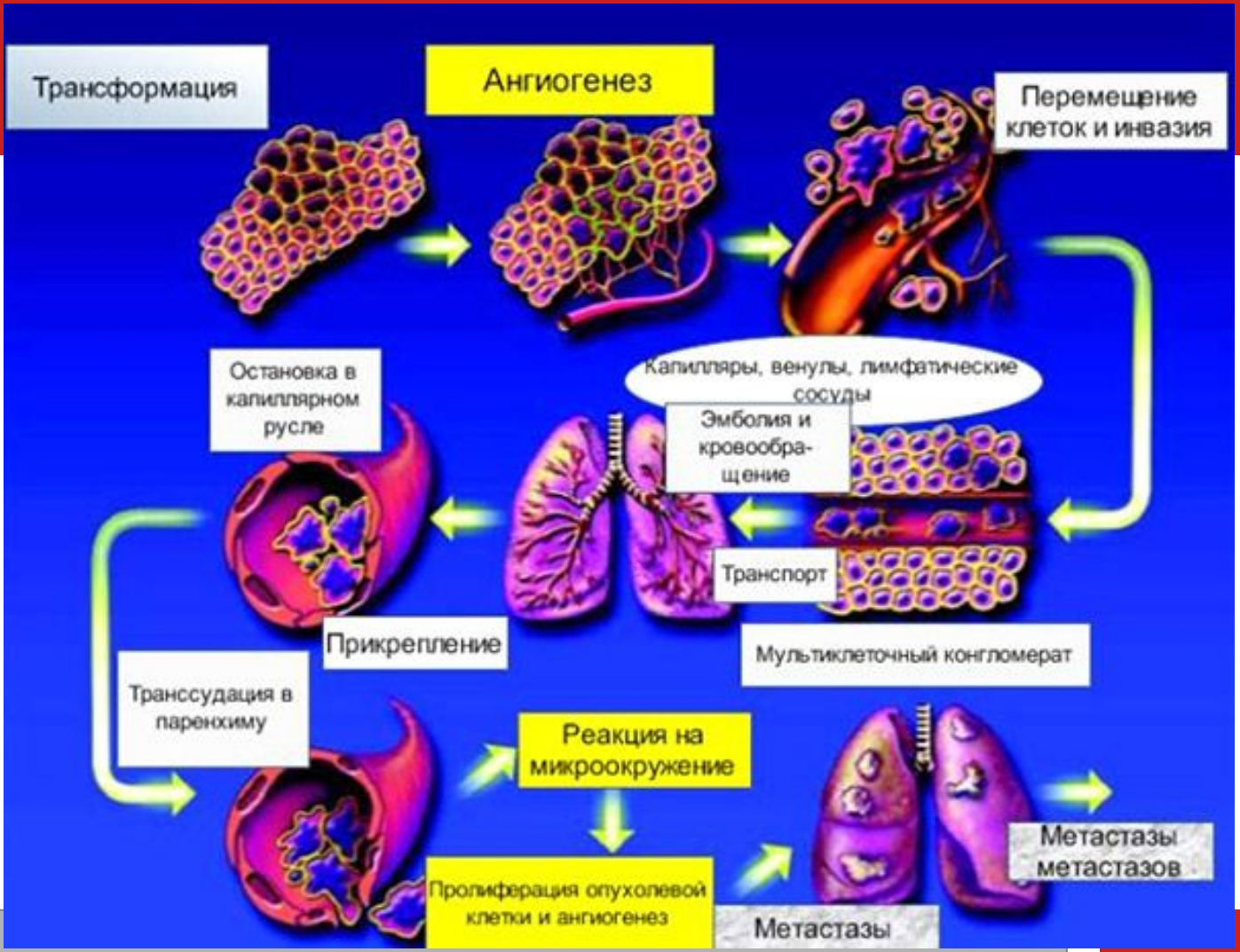
ИНГИБИТОРЫ	СТИМУЛЯТОРЫ
Рецепторы факторов роста	Факторы роста (FGF, VEGF, PDGF a, TGF b)
Стероидные гормоны	Гипоксия
Альфа и бета интерфероны	Ишемия
Интерлейкин 12	Тироксин
Компоненты внеклеточного матрикса	Хроническое воспаление
	Механическое воздействие

Фермент	Специфические субстраты
Коллагеназы	
MMP-1 (интерстициальная коллагеназа)	Коллаген I, II, III, VII и X типов; энтактин; агрекан; тенасцин; предшественники MMP-1 и -2; VEGF; белок, связывающий IGF; предшественник TNF- α
MMP-13 (коллагеназа-3)	Коллаген I, II, III, VI и X типов; агрекан; ламинин; фибронектин; витронектин; тенасцин; bFGF; предшественники MMP-9 и -13; предшественник TGF- β
Желатиназы	
MMP-2 (желатиназа А)	Коллаген I, IV, V, VI, VII, X и XI типов; ламинин; фибронектин; витронектин; энтактин; FGFR-1; белок, связывающий IGF; предшественники MMP-1, -9 и -13; предшественник TGF- β ; VEGF; предшественник TNF- α ; эндотелин-1
MMP-9 (желатиназа В)	Коллаген I, IV, V, VI, X и XI типов; агрекан; эластин; энтактин; фибронектин; витронектин; VEGF; предшественник TGF- β ; bFGF; предшественник TNF- α ; лиганд рецептора KIT; эндотелин-1
Матрилизин	
MMP-7 (матрилизин, PUMP)	Коллаген III, IV, IX, X и XI типов; эластин; фибрин; ламинин; энтактин; фибронектин; тенасцин; FasL; предшественники MMP-2 и -7; витронектин; предшественник TNF- α ; предшественник TGF- β
Стромелизины	
MMP-3 (стромелизин-1)	Коллаген III, IV, V, VI, IX, X и XI типов; ламинин; предшественники MMP-1, -3, -7, -9 и -13; белок, связывающий IGF; остеонектин; предшественник TNF- α ; тенасцин; фибронектин; протеогликаны; предшественник TGF- β ; bFGF
MMP-11 (стромелизин-3)	Коллаген IV типа; фибронектин; ламинин; агрекан; ингибитор α 1-протеиназы
Матриксные металлопротеиназы мембранного типа (MT-MMP)	
MMP-14 (MT1-MMP)	Коллаген I, II и III типов; фибрин; фибронектин; предшественники MMP-2 и -13; ингибитор α 1-протеиназы; витронектин; протеогликаны; ламинин; тенасцин; агрекан; предшественник TGF- β ; VEGF; bFGF, предшественник TNF- α
MMP-16 (MT3-MMP)	Предшественник MMP-2; коллаген III типа; фибронектин; ламинин; агрекан; витронектин
Другие матриксные металлопротеиназы	
MMP-12 (макрофагальная металлоэластаза)	Эластин; фибронектин; коллаген I и IV типов; остеонектин; ингибитор α 1-протеиназы; рецепторы урокиназы; витронектин

Ангиогенез в опухоли

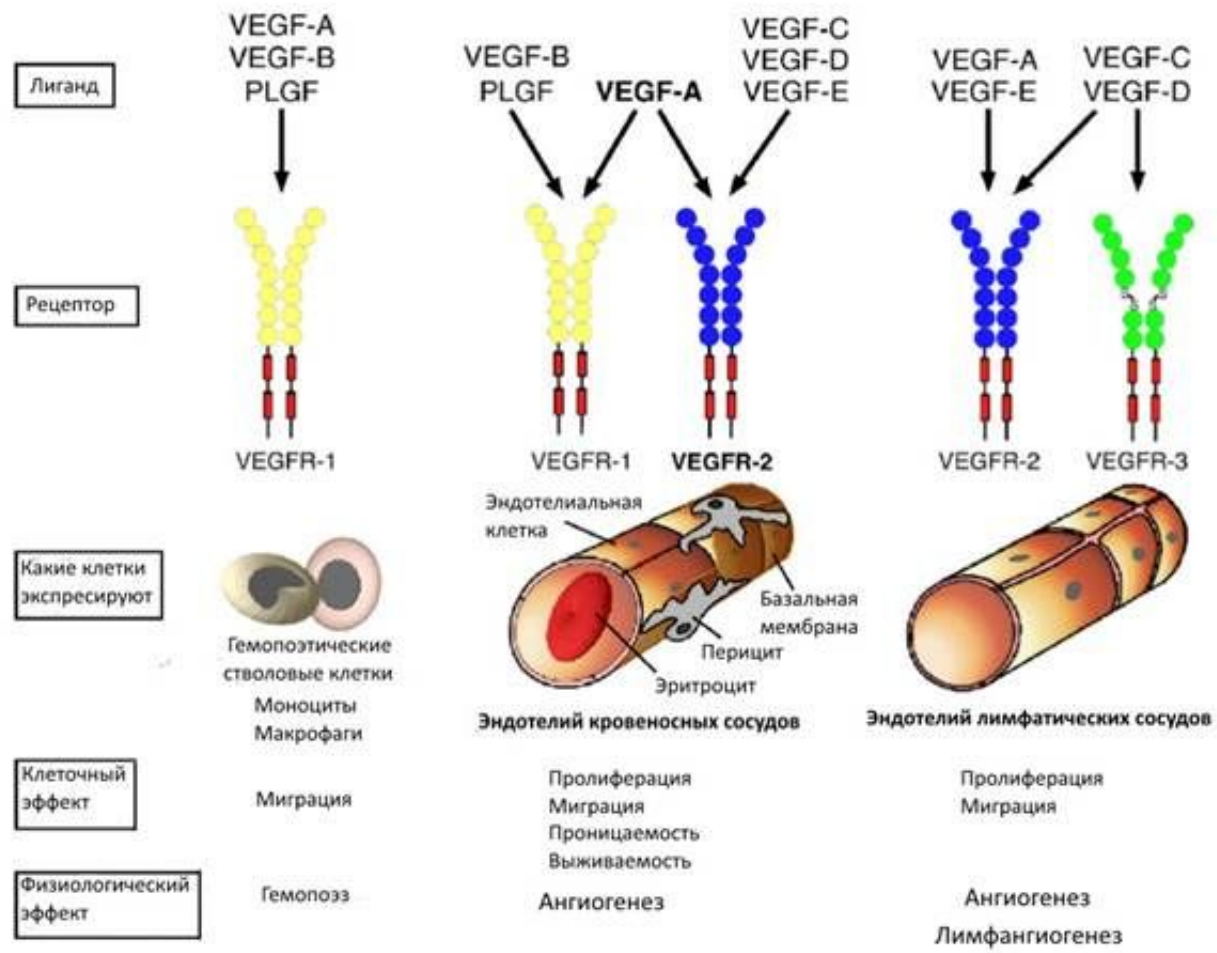
Ангиогенез является характерной чертой злокачественной опухоли

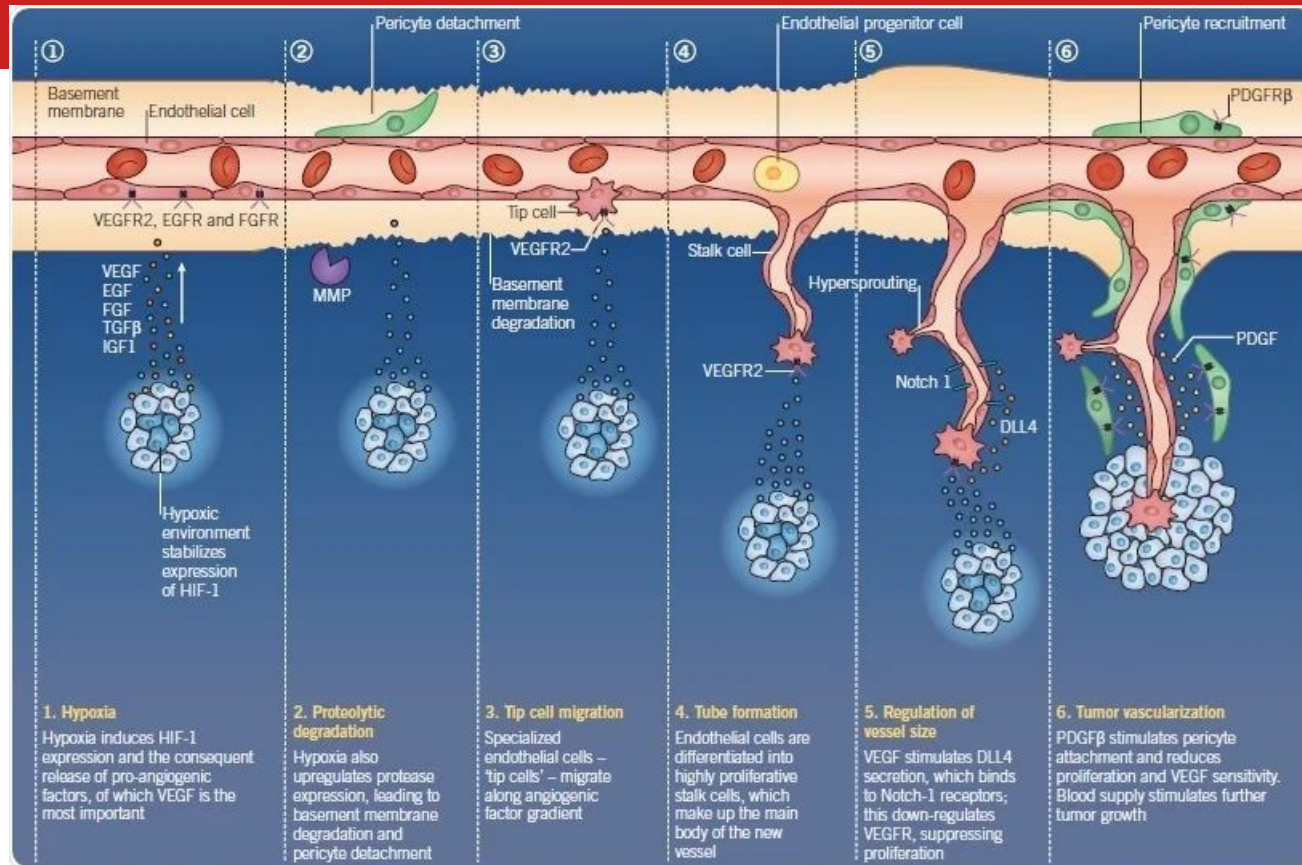
Кроме этого ангиогенез является механизмом метастазирования, так как опухолевые клетки имеют свойство метастазировать по ходу кровеносных и лимфатических сосудов (вдоль стенок) или разносятся по всему организму с током крови и лимфы



Лиганд	Рецептор	Функция
VEGF (VEGF-A)	Рецепторы-1, -2, VEGFR, нейропилин-1	Ангиогенез, сосудистая поддержка
VEGF-B	VEGFR-1	Неизвестна
VEGF-C	VEGFR-2, VEGFR-3	Лимфангиогенез
VEGF-D	VEGFR-2, VEGFR-3	Лимфангиогенез
VEGF-E (Вирусный фактор)	VEGFR-2	Ангиогенез
ПлРФ	VEGFR-1, нейропилин-1	Ангиогенез и воспаление

ПлРФ – плацентарный ростовой фактор.





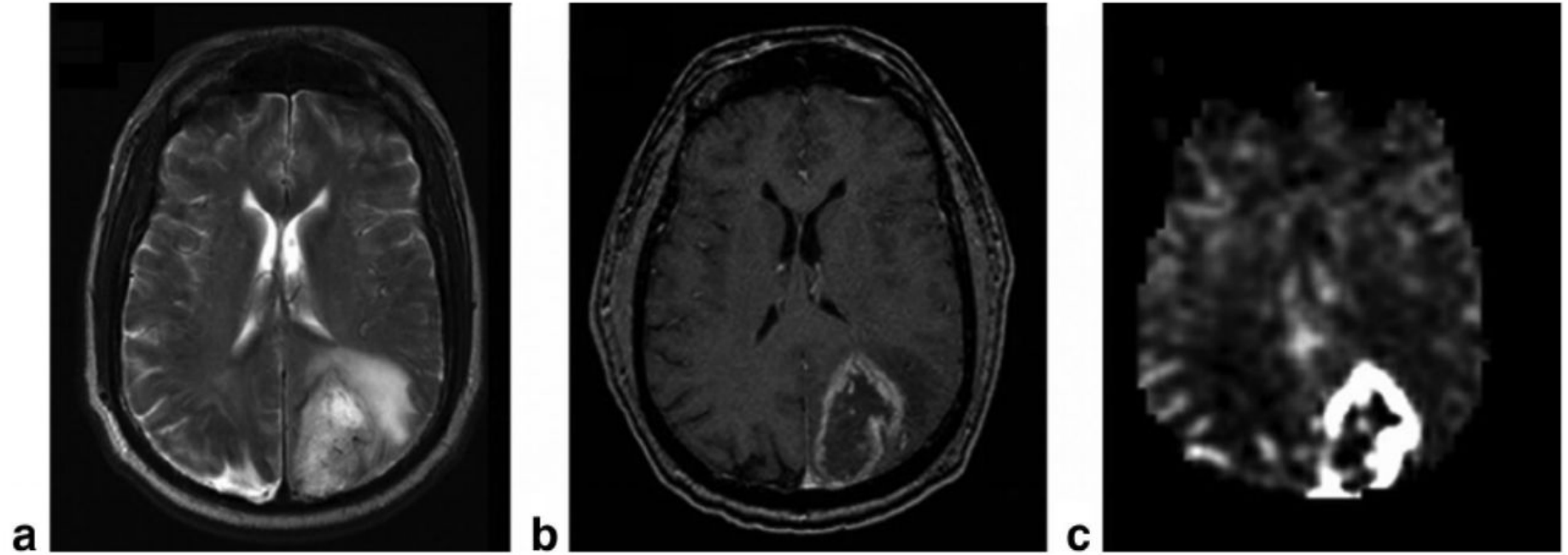


Figure 1. Use of ASL in cancer imaging. A 59-year-old male diagnosed with glioblastoma multiforme. **a:** T2-weighted turbo spin-echo (TSE) image shows a heterogeneous left parietal mass with surrounding edema and/or infiltrating tumor. **b:** Post-contrast 3D T1-weighted spoiled gradient-echo (SPGR) image showing aggressive-appearing ring enhancement. **c:** CASL perfusion MR image demonstrates markedly increased blood flow. Reprinted from Ref. 15 with permission from Wiley.

Barrett T, Brechbiel M, Bernardo M, Choyke PL. MRI of tumor angiogenesis. *J Magn Reson Imaging*. 2007 Aug;26(2):235-49. doi: 10.1002/jmri.20991. PMID: 17623889.

Пример гистологии: саркома Коши

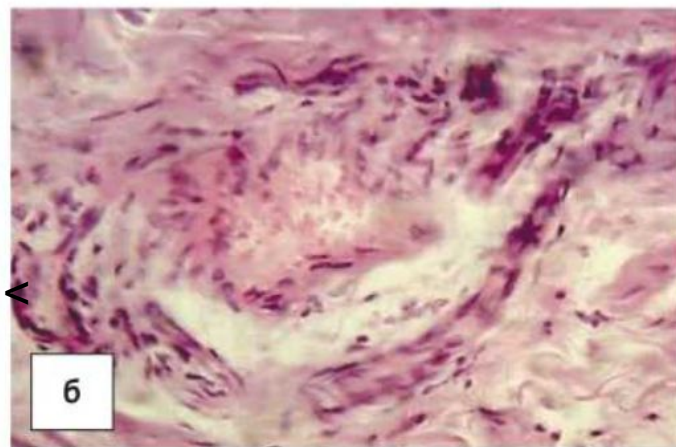
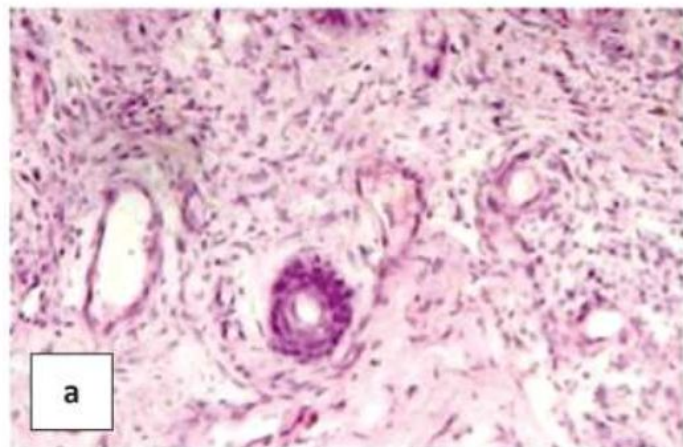
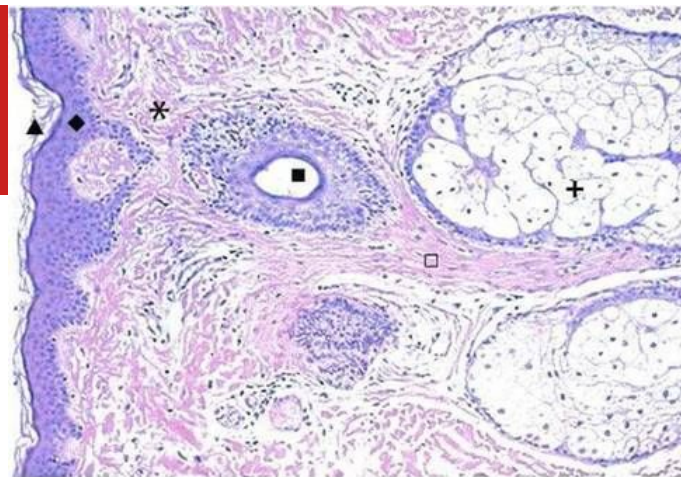


Рисунок 2. Гистологические изменения в коже при СК в стадии пятна: а) воспалительная инфильтрация дермы, пролиферация эндотелиоцитов с новообразованием капилляров, мелких артерий и вен. б) Внутрисосудистый, внутривенный ангиогенез (интрасосудистая неоплазия низкой степени) в СК. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х

Препарат	Стадия клинического испытания			Основная мишень или механизм действия
	III	II	I	
Бевацизумаб	НРЛ, ГСО, КР, РМЖ, РЯ, РПЖ, РПжЖ, РП	Глиобластома, глиома, саркома Капоши, саркома мягких тканей, мезотелиома, ОМЛ, ХЛЛ, ХМЛ, лимфомы, ангиосаркома, МРЛ, меланома, рак желчевыводящих путей, рак пищевода, РЖ, РГШ, рак прямой кишки, РПеч, НЛ, РЖП, РМП, нейроэндокринные опухоли, РШМ, РЭ и др.	Солідные опухоли, опухоли сетчатки глаза	VEGF
Рекомбинантный интерферон альфа-2b	Солідные опухоли			Подавляет продукцию VEGF и bFGF
Сунитиниб	РП, ГСО	Меланома, НРЛ, РПеч, КР, РПЖ, РМЖ, РЖ, нейроэндокринные опухоли	Солідные опухоли	VEGFR, PDGFR, KIT, FLT3, CSFR1, RET
Талидомид	ММ, метастазы в мозг, МРЛ, НРЛ, РПЖ, РП, РЯ, РПеч	Саркома мягких тканей, меланома, солідные опухоли у детей, лейкозы, РЩЖ, нейроэндокринные опухоли, КР, РЭ, глиома, глиобластома, ХЛЛ, опухоли мозга у детей, НЛ, ОМЛ, болезнь Ходжкина, РШМ и др.	Солідные опухоли	Неизвестен (возможно связан с модуляцией действия интегринов)
Целекоксиб	Рак толстой кишки, РПЖ, РМП	Солідные опухоли у детей, саркома Юинга, глиома, РПеч, рак пищевода, РШМ, КР, РГШ, РМЖ, РЩЖ, рак носоглотки	Солідные опухоли, РПжЖ	Циклооксигеназа-2; стимулирует продукцию эндостатина
Эрлотиниб	НРЛ, КР, РПжЖ, РЯ, РГШ, рак ротовой полости	Мезотелиома, глиобластома, РЖП, глиома, ГСО, РЭ, РПЖ, РПеч, рак желчевыводящих путей, РМЖ, РЖ, опухоли периферических нервов, рак пищевода и др.	Солідные опухоли	EGFR
Бортезомиб	НРЛ, ММ, НЛ	Лимфомы, глиома, меланома, лимфоплазмоцитарная лимфома, РПрЖ, РГШ, РПжЖ, РПеч, РЖ, РМЖ, рак носоглотки, КР, РШМ, рак влагалища	Солідные опухоли, РЯ	Протеасома

Используемые сокращения: ГСО – гастроинтестинальные стромальные опухоли; КР – колоректальный рак; ММ – множественная миелома; МРЛ – мелкоклеточный рак легкого; НРЛ – немелкоклеточный рак легкого; НЛ – неходжкинская лимфома; ОМЛ – острый миелобластный лейкоз; РГШ – рак головы и шеи; РЖ – рак желудка; РЖП – рак желчного пузыря; РМП – рак мочевого пузыря; РП – рак почки; РПеч – рак печени; РПжЖ – рак поджелудочной железы; РПЖ – рак предстательной железы; РШМ – рак шейки матки; РЩЖ – рак щитовидной железы; РЯ – рак яичника; РЭ – рак эндометрия; ХЛЛ – хронический лимфолейкоз; ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз; CSFR – рецептор колониестимулирующего фактора; EGFR – рецептор эпидермального фактора роста; KIT – рецептор фактора стволовых клеток; RET – рецептор нейротрофического фактора роста из глиальных клеток.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!