



Angiogênese, Invasão e Metástases

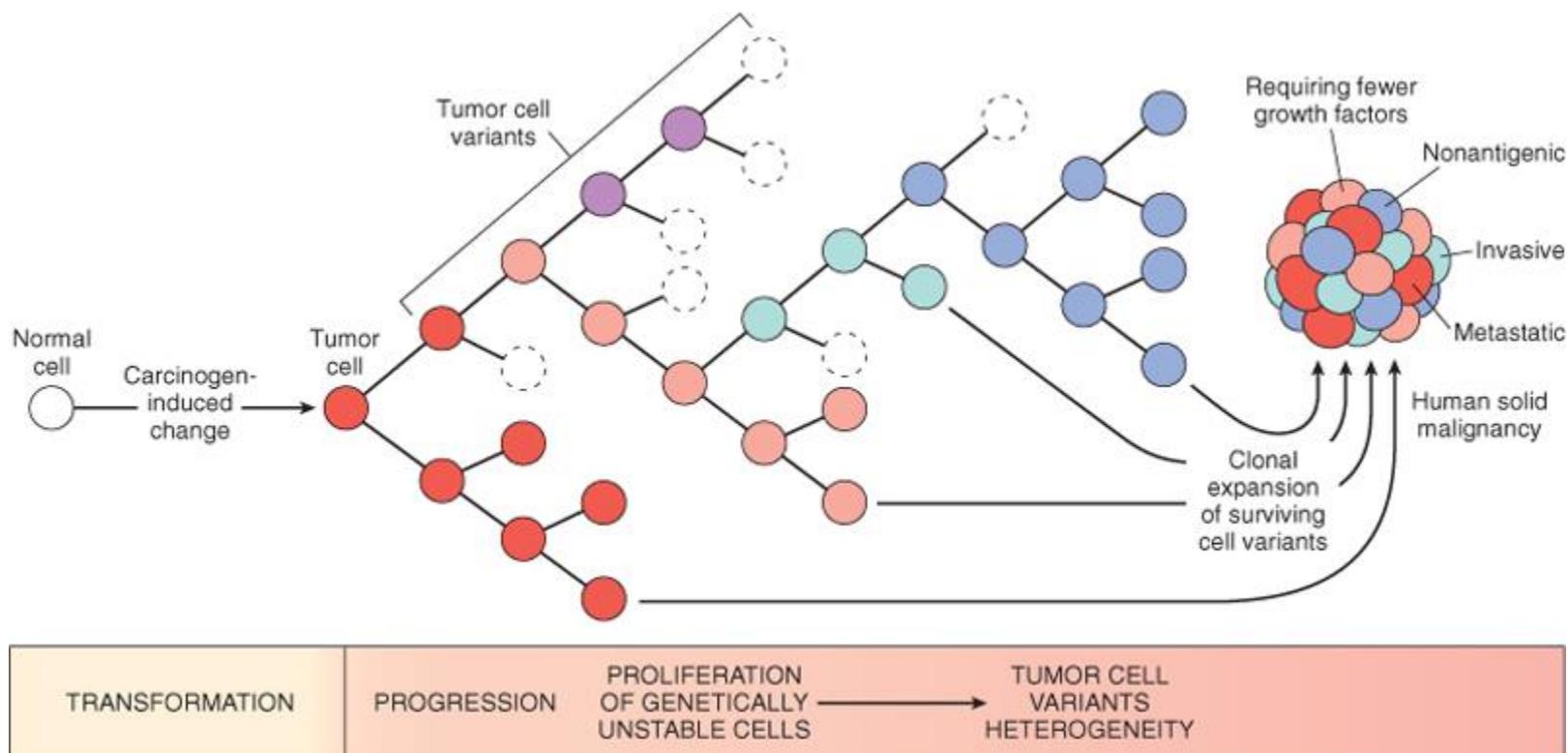
Prof. Dr. Luiz Fernando Ferraz da Silva

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Depto de Patologia
Faculdade de Odontologia de Bauru – Curso de Medicina



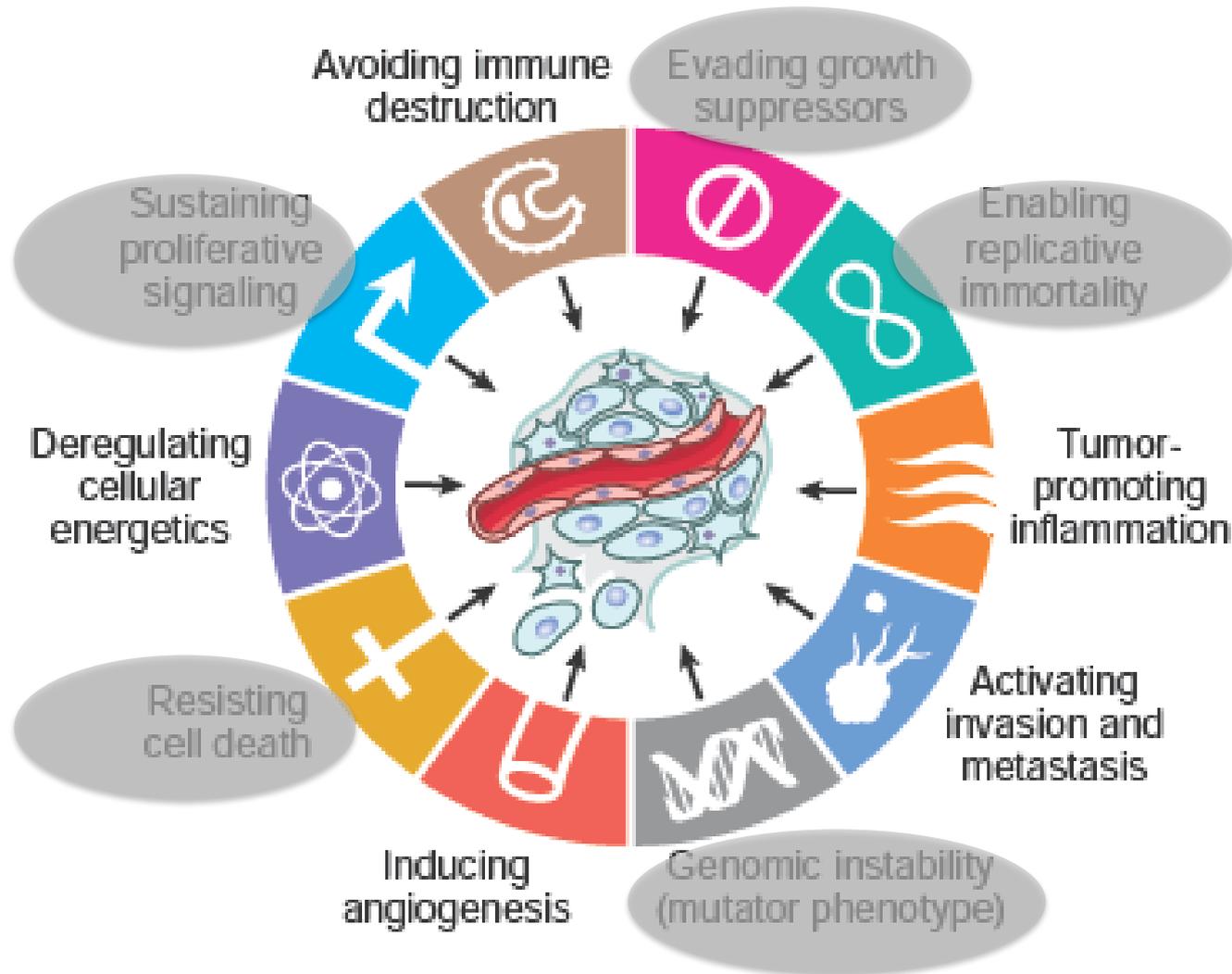
Transformação – teorias de desenvolvimento

- Evento de iniciação → células iniciadas → expansão clonal
- Progressão → acúmulo de novos eventos mutacionais



© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

Transformação – teorias de desenvolvimento



Angiogênese

- Se o tumor não for vascularizado: não cresce mais que 2 mm diâmetro ou espessura → apoptose
- Aporte nutricional e de oxigênio
- Células endoteliais recém formadas liberam fatores de crescimento tumorais e vasculares: GM-CSF, PDGF
- Essencial para o processo de metastatização

Angiogênese

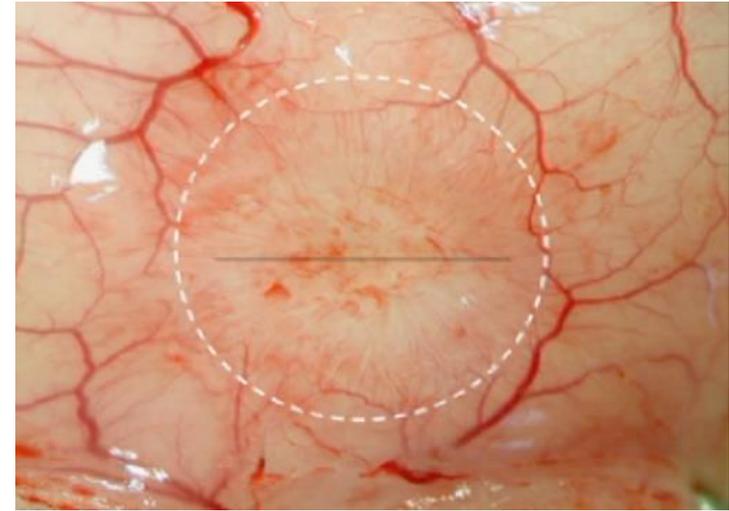
útero



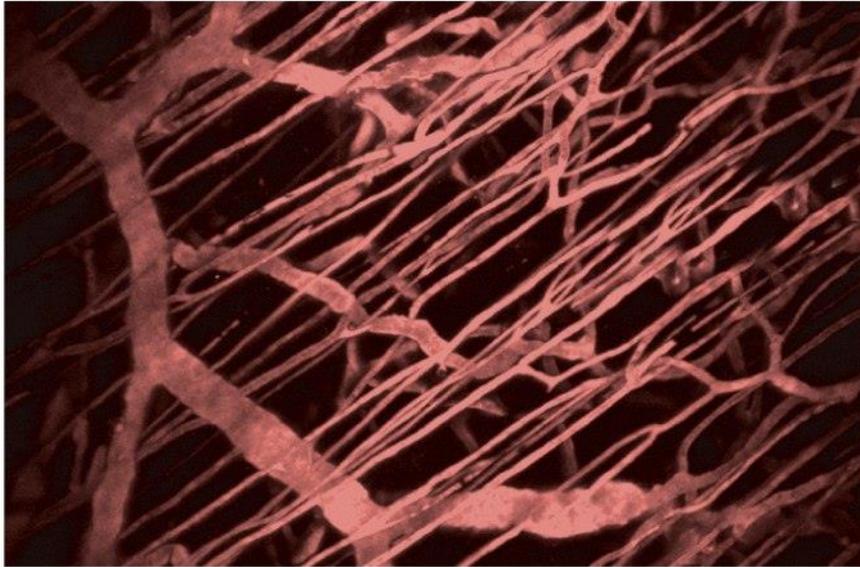
placenta



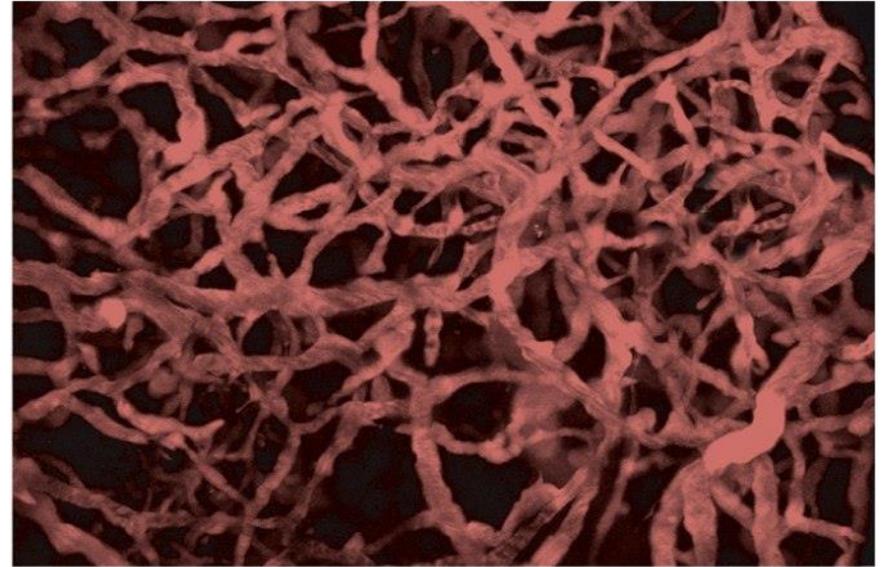
cicatrização tecidual



Angiogênese – Tecido Normal / Tumores

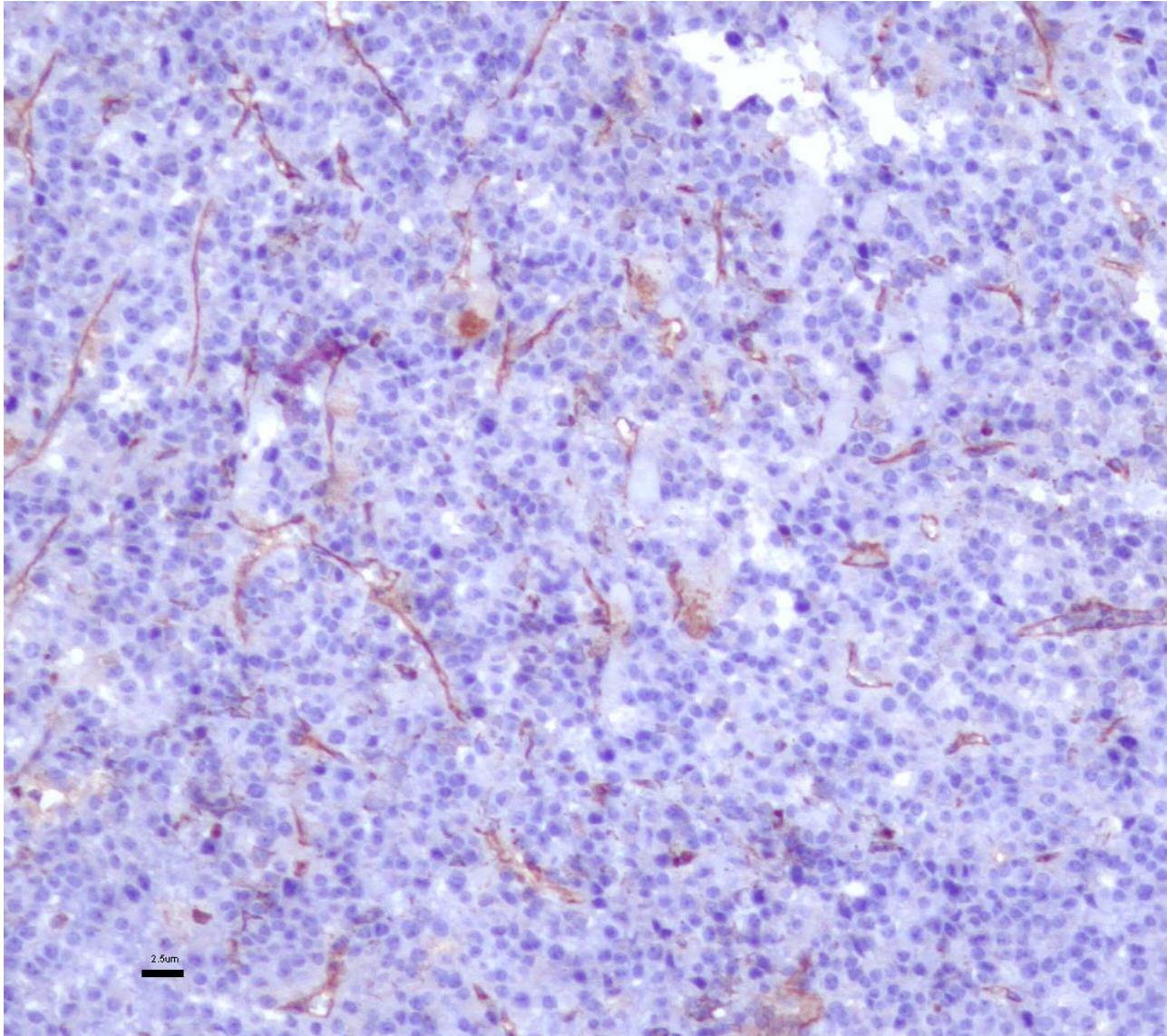


normal tissue

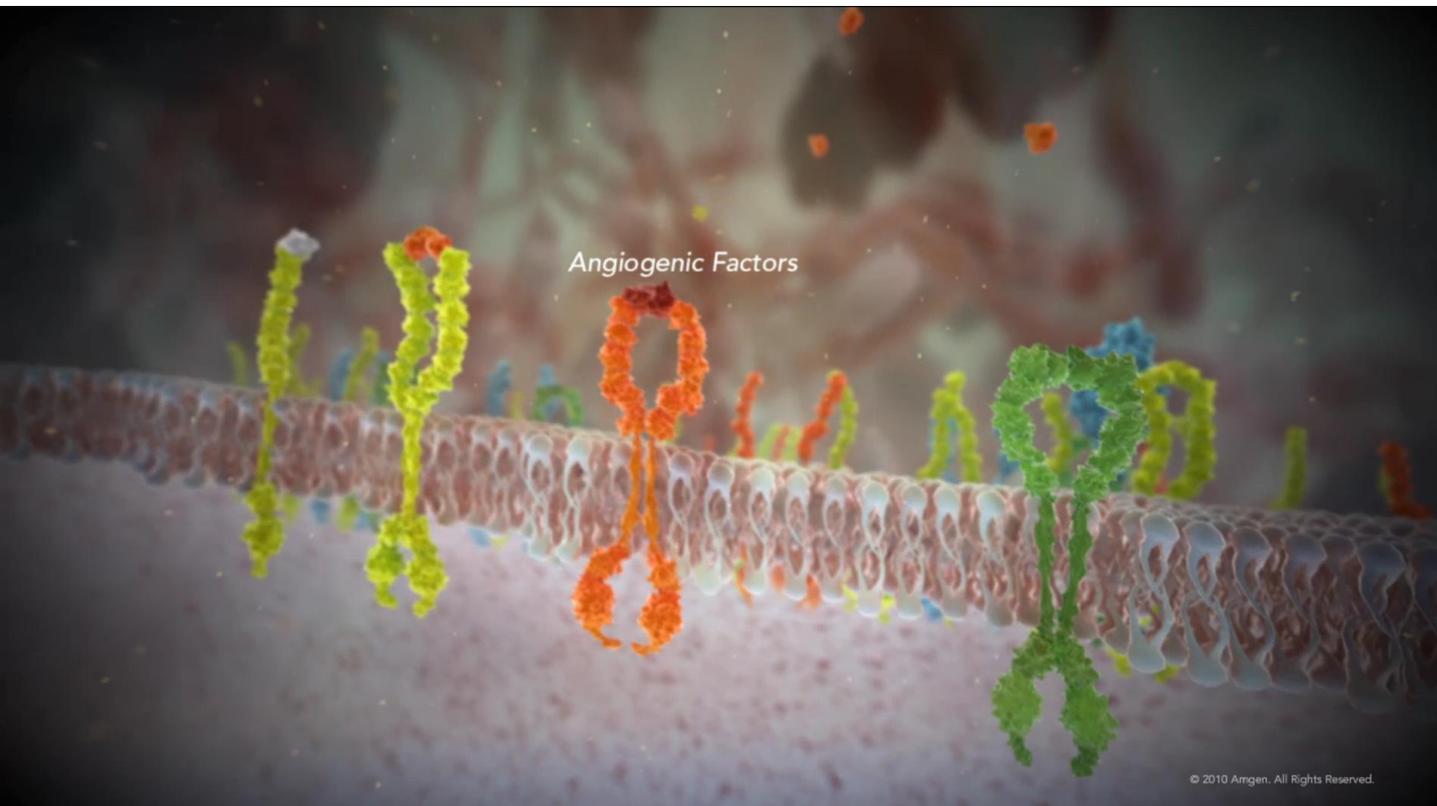


tumor

Angiogênese – Tecido Normal / Tumores

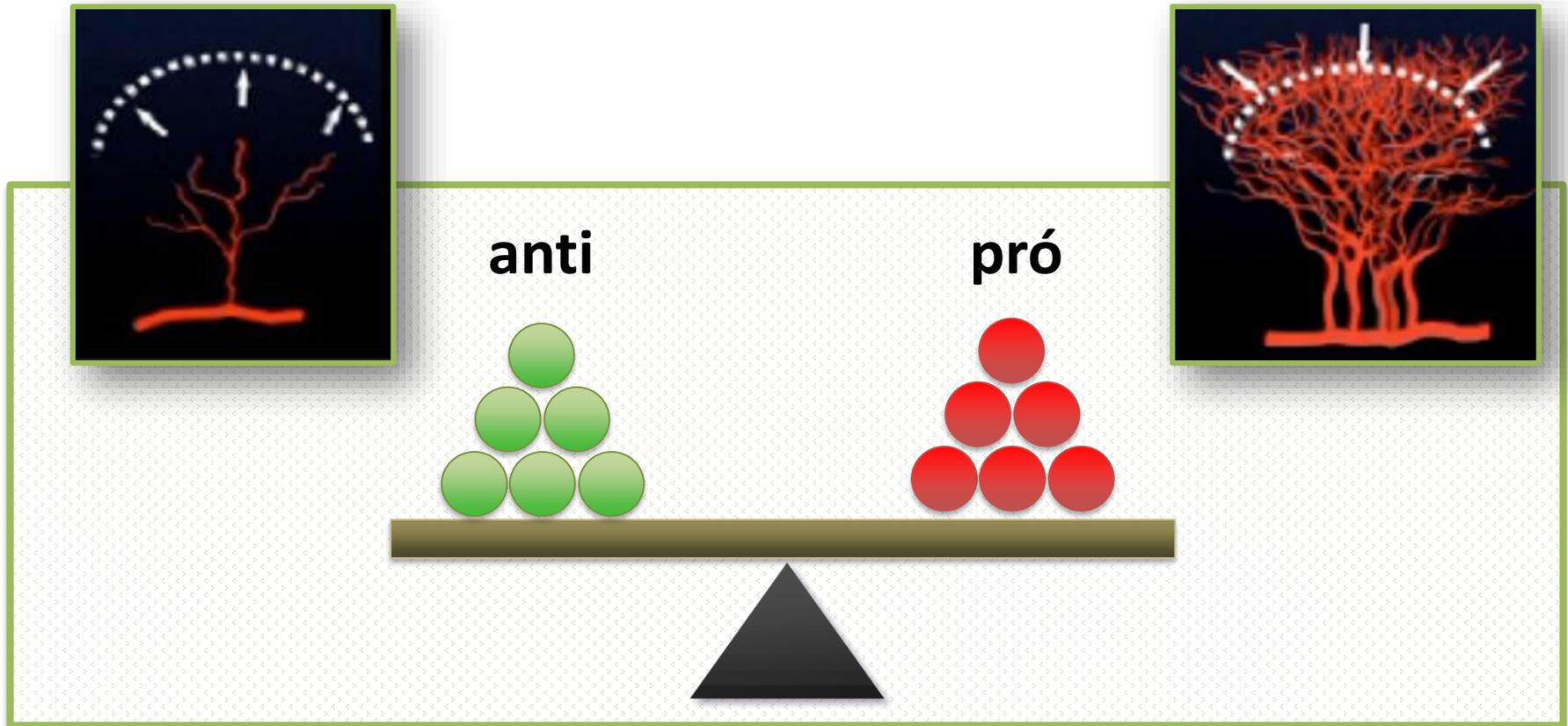


Angiogênese – Moduladores

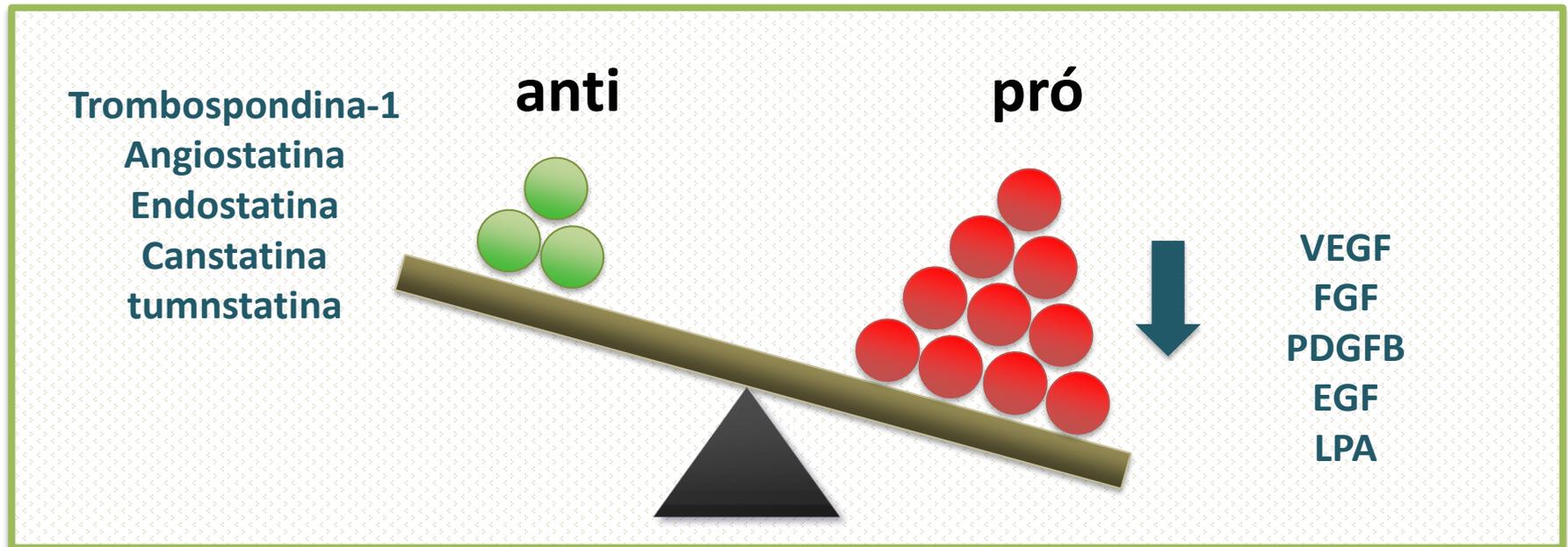


VEGF
PlGF
Angiopoietinas/Tie2
FGF-1/2
PDGF
TGF- α/β
TNF- α
COX-2
Efrinas
Endotelina
NOS
Integrinas
VE-caderinas
Ativadores de plasminogênio
MMPs
Citocinas

Angiogênese – Moduladores

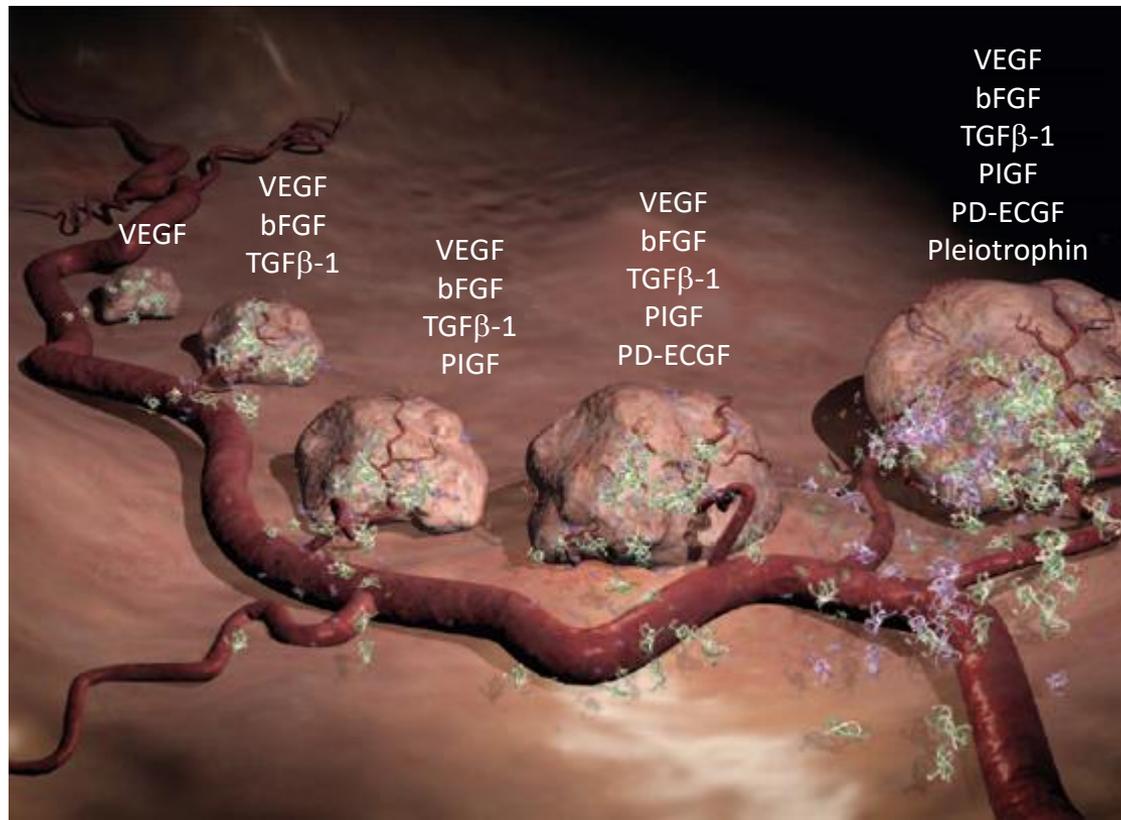


Angiogênese – Moduladores

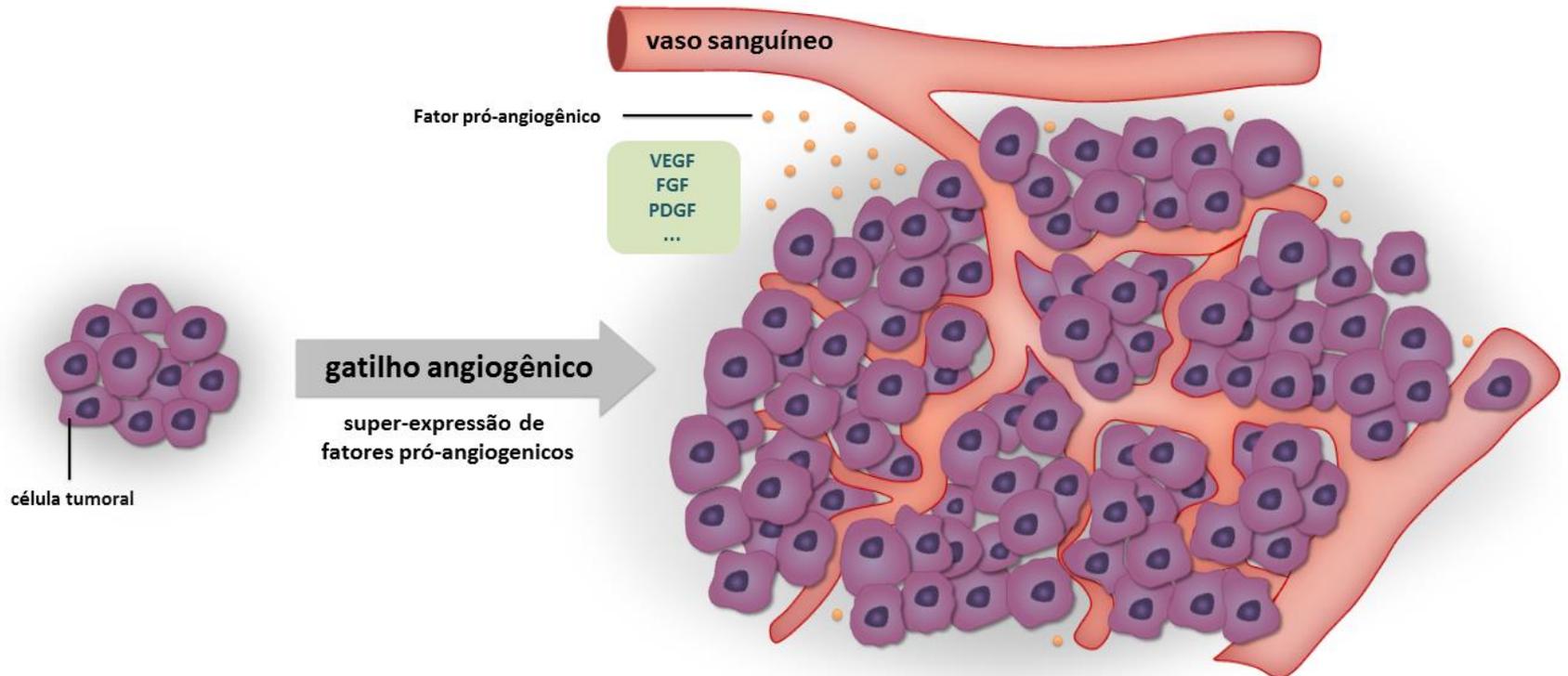


Angiogênese – O papel do VEGF

- Presente em todo o ciclo tumoral
- Mesmo com outros mecanismos, o VEGF continua sendo chave!



Angiogênese – Gatilho Angiogênico



tumor dormente

Pequeno
Obtenção de nutrientes e oxigênio por difusão
Baixa taxa de crescimento
(balanço entre apoptose e proliferação celular)

tumor vascularizado

Grande
Maior eficiência no fornecimento de oxigênio e nutrientes às células tumorais
Rápido crescimento tumoral

Angiogênese – Inibidores - Endógenos

inibidor	alvo angiogênico	função
Endostatina	VEGFR, integrina $\alpha 5\beta 1$	Atua em diversas vias associadas a sobrevivência e migração de células endoteliais. Induz apoptose em células endoteliais.
Angiostatina	Angiomotina, Integrina $\alpha v\beta 3$, ATP sintase	Supressor de angiogênese tumoral, atuando em várias vias de sinalização celular
TSP-1 (Trombospondina 1)	MMP-9, CD36, integrina $\alpha v\beta 3$	Inibição de diversas vias intracelulares. Inibe migração, crescimento, adesão e sobrevivência de células endoteliais. Inibe proteases associadas à matriz extracelular.
Fragmento da MMP-2 que contém o domínio hemopexina C-terminal	MMP-2	Supressor de angiogênese
IL-12 (Interleucina 12)	VEGF, MMP-9	Imunomodulatória, antitumoral e antimetastática
Arrestina	Integrina $\alpha 1\beta 1$	Inibição da migração, proliferação de células endoteliais e induz apoptose em células endoteliais/tumorais.
Tumstatina	Integrina $\alpha v\beta 3$ e $\alpha 6\beta 1$	Inibe síntese proteica. Atenua proliferação de células endoteliais.
Canstatina	Integrina $\alpha v\beta 3$ ou $\alpha v\beta 1$	Inibe migração e induz de apoptose dependente de CD95 em células endoteliais.
Endorepelina	Integrina $\alpha 2\beta 1$	Inibe migração celular via desorganização de citoesqueleto de actina e de adesões focais.

Angiogênese – Inibidores – Em investigação

nome da droga	tipo	alvo molecular	mecanismo de ação
Vandetanib (ZD6474, Zactima™)	TKI	VEGFR1-2 e EGFR	Exibe atividade em múltiplas vias de crescimento e angiogênese tumoral
Semaxanib (SU5416)	TKI	VEGFR2 e PDGFR	Inibe catalise de tirosina quinases e vascularização tumoral
Vatalanib (PTK787/ZK22258)	TKI	VEGFR1-2, PDGFR β e c-KIT	Inibe proliferação, sobrevivência e migração de células endoteliais.
Imatinib	TKI	PDGFR β e c-KIT	Exibe atividade em múltiplas vias de crescimento e angiogênese tumoral
Axininib (AG-013736)	TKI	VEGFR1-3, PDGFR β e c-KIT	Exibe atividade em múltiplas vias de crescimento e angiogênese tumoral
Ranibizumab (Lucentis®)	Fragmento Fab de Mab	VEGF-A	Bloqueia sinalização mediada por VEGF-A
Pegaptanib (Macugen®)	Aptamero de RNA	VEGF-A	Bloqueia sinalização mediada por VEGF-A
AEE788	TKI	VEGFR e EGFR	Exibe atividade em múltiplas vias de crescimento e angiogênese tumoral
IMC-1C11	MAb	domínio extracelular de Flk-1	Inibe sinalização do receptor tirosina quinase VEGFR2

Angiogênese – Inibidores – Já aprovados

nome da droga	tipo	alvo molecular	mecanismo de ação	tumores alvo
Bevacizumab (Avastin®)	MAB humanizado	VEGF-A	bloqueia sinalização mediada por VEGF-A	tumores de colon, pulmão, mama, glioblastoma e rim
Sorafenib (Nexavar®)	TKI	VEGFR2-3, Raf quinase, PDGFR, c-KIT e RET	Inibe sinalização de diversos receptores da superfamília de tirosina quinases	carcinoma avançado de células renais e hepatocelular
Sunitinib (SUTENT®)	TKI	VEGFR1-3, FGFR1, PDGFR, c-KIT e FLT3	Inibe sinalização de diversos receptores da superfamília de tirosina quinases	tumores renais e do estroma gastrointestinal (GIST)

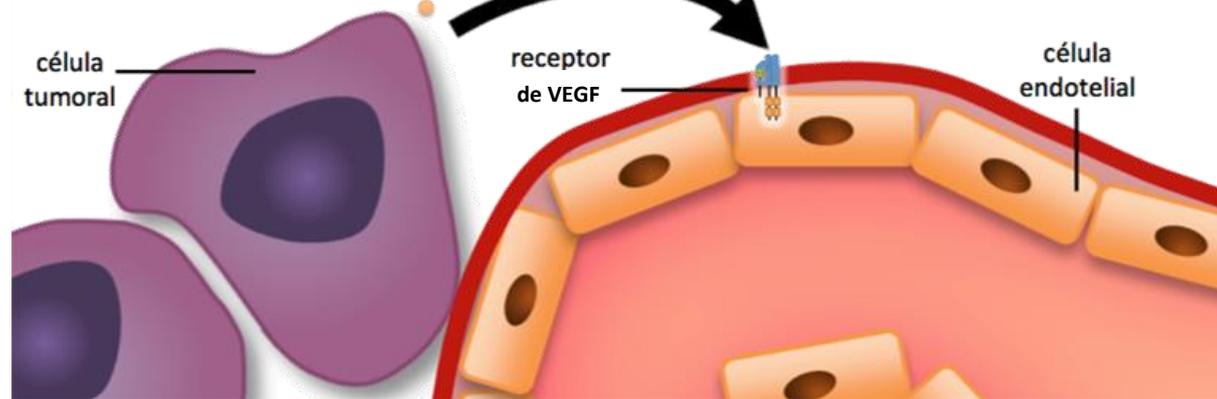
Angiogênese – Inibidores – Já aprovados

Drogas anti-angiogênicas aprovadas pelo FDA

nome da droga	tipo	alvo molecular	mecanismo de ação	tumores alvo
Bevacizumab (Avastin®)	MAb humanizado	VEGF-A	bloqueia sinalização mediada por VEGF-A	tumores de colon, pulmão, glioblastoma e rim
Sorafenib (Nexavar®)	TKI	VEGFR2-3, Raf quinase, PDGFR, c-KIT e RET	Inibe sinalização de diversos receptores da superfamília de tirosina quinases	carcinoma avançado de células renais e hepatocelular
Sunitinib (SUTENT®)	TKI	VEGFR1-3, FGFR1, PDGFR, c-KIT e FLT3	Inibe sinalização de diversos receptores da superfamília de tirosina quinases	tumores renais e do estroma gastrointestinal (GIST)

← **bevacizumab**

neutralização de VEGF
VEGF

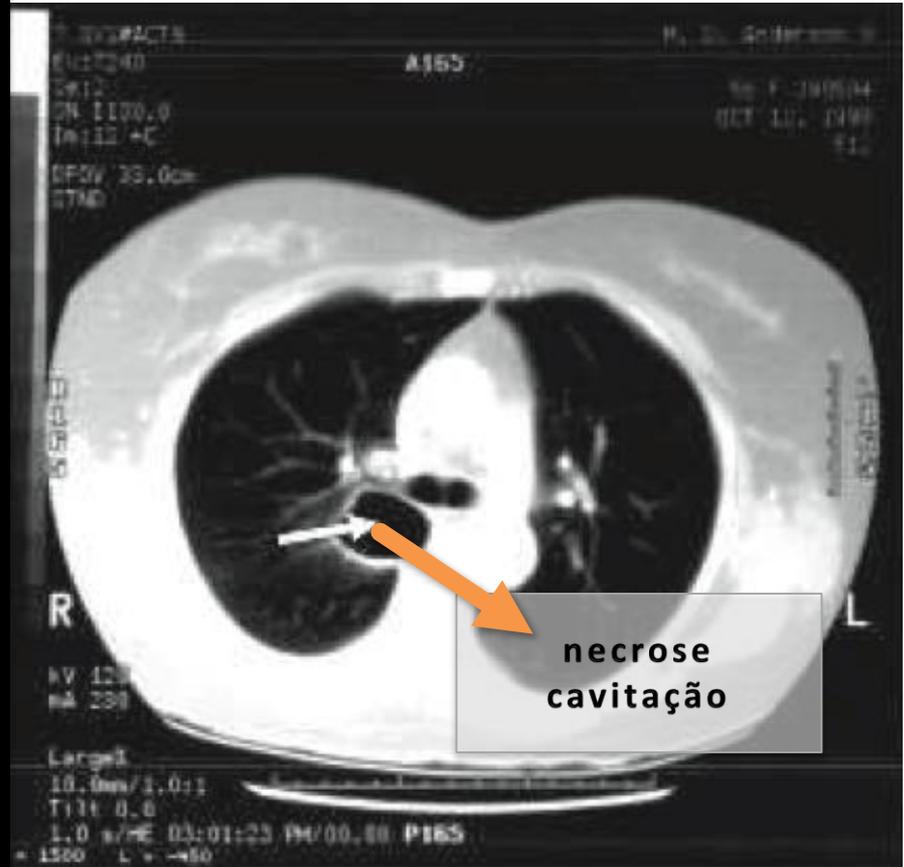


Angiogênese – Inibidores – Já aprovados

pré-tratamento



pós-tratamento*

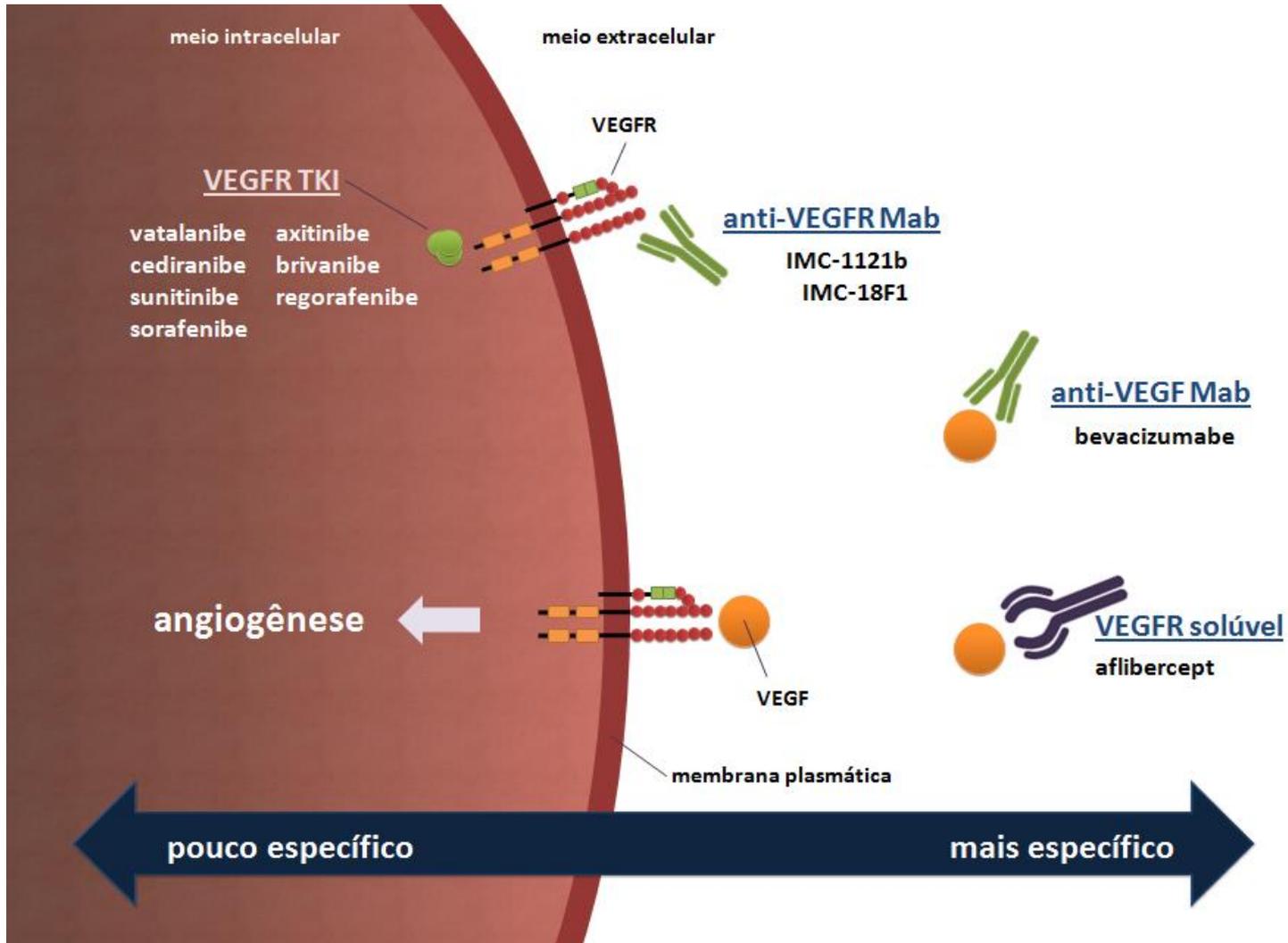


* 3 ciclos (9 semanas) de bevacizumabe + carboplatina e taxol.

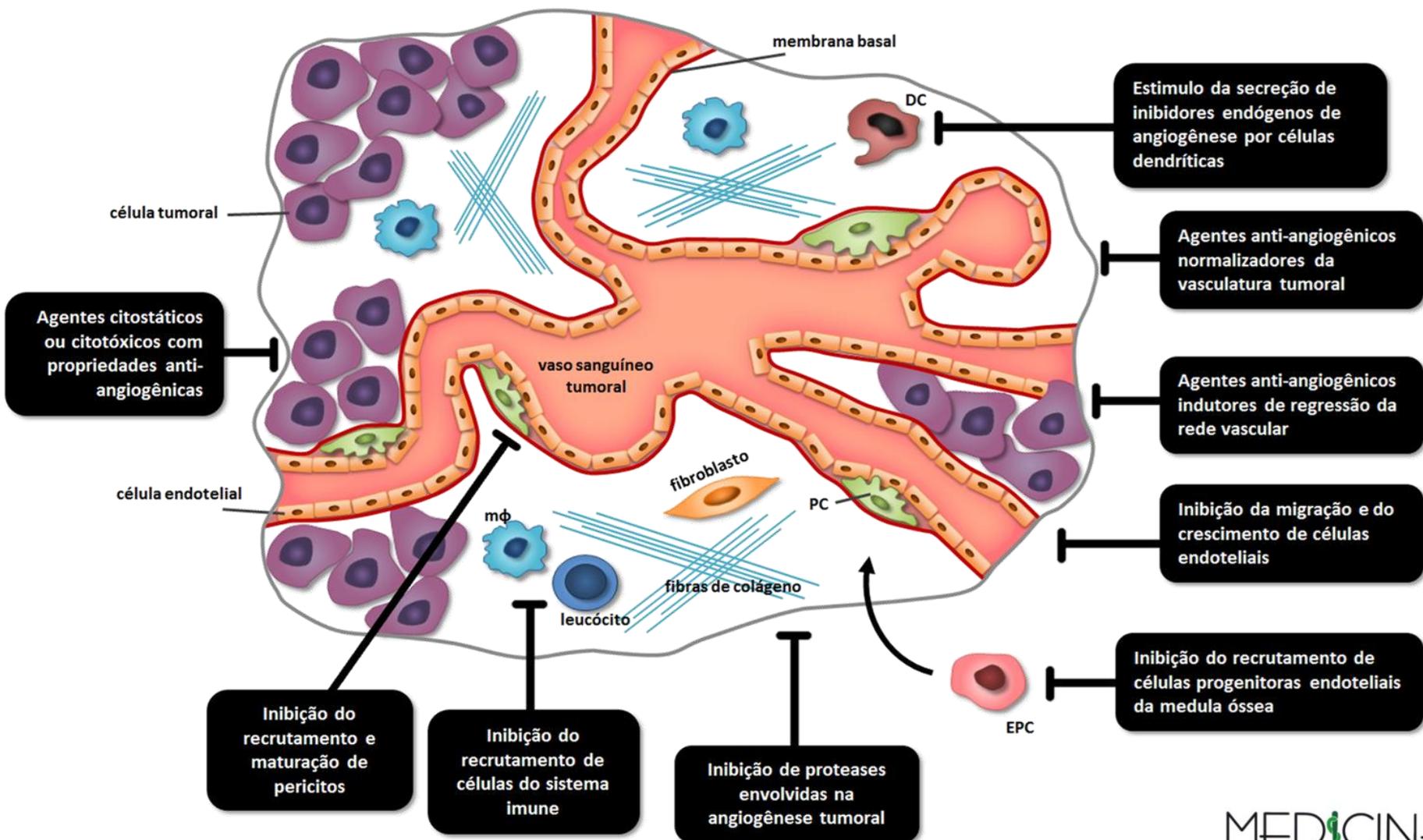
Angiogênese – Inibidores – Já aprovados

nome da droga	tipo	alvo molecular	mecanismo de ação	tumores alvo
Bevacizumab (Avastin®)	MAb humanizado	VEGF-A	bloqueia sinalização mediada por VEGF-A	tumores de colon, pulmão, mama, glioblastoma e rim
Sorafenib (Nexavar®)	TKI	VEGFR2-3, Raf quinase, PDGFR, c-KIT e RET	Inibe sinalização de diversos receptores da superfamília de tirosina quinases	carcinoma avançado de células renais e hepatocelular
Sunitinib (SUTENT®)	TKI	VEGFR1-3, FGFR1, PDGFR, c-KIT e FLT3	Inibe sinalização de diversos receptores da superfamília de tirosina quinases	tumores renais e do estroma gastrointestinal (GIST)

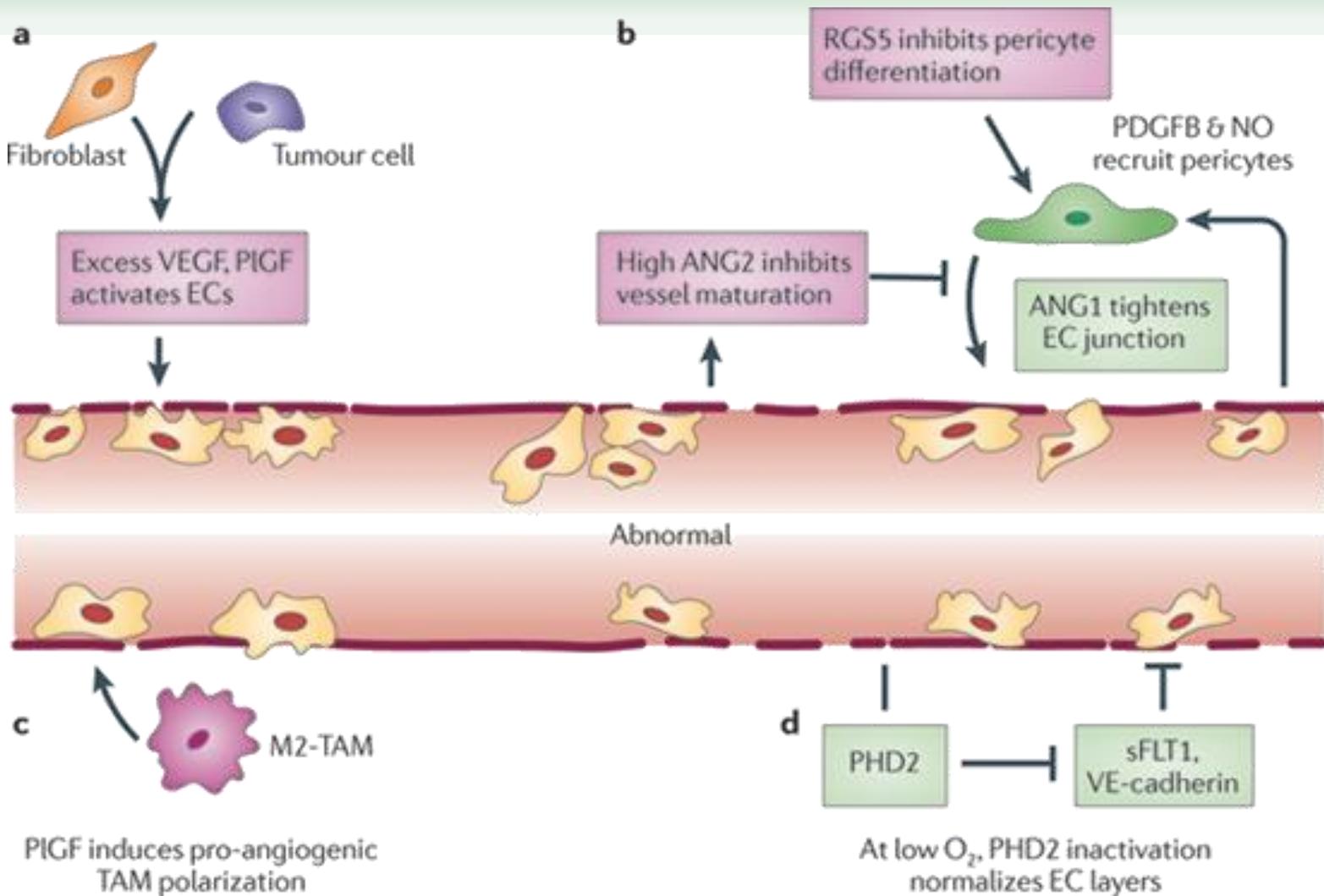
Angiogênese – Inibidores – Já aprovados



Angiogênese – Alvos Terapêuticos

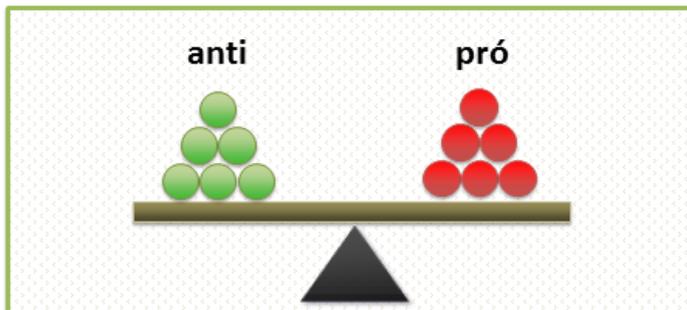
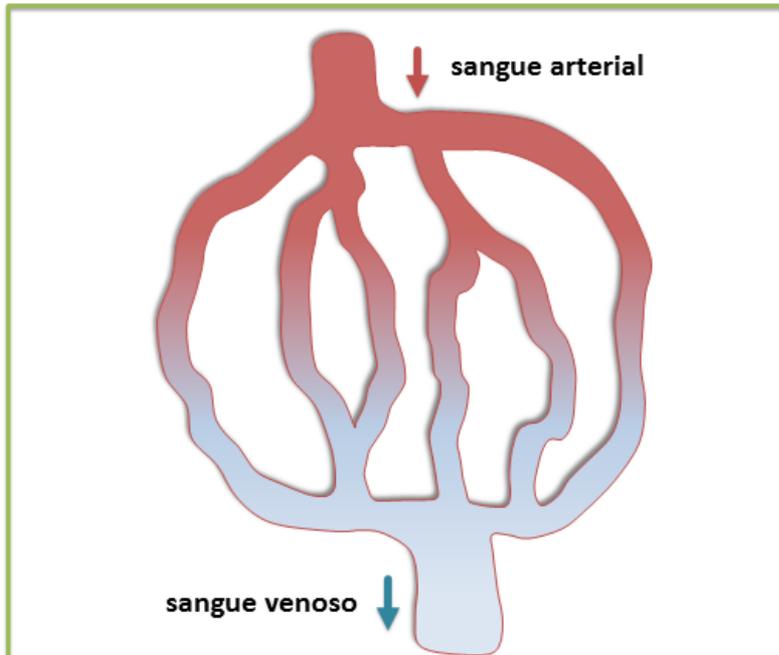


Angiogenesis – A estruturação Vascular

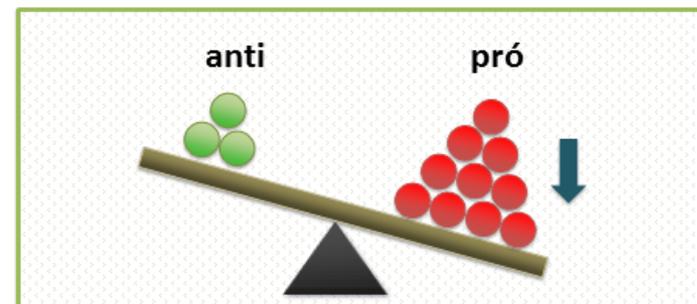
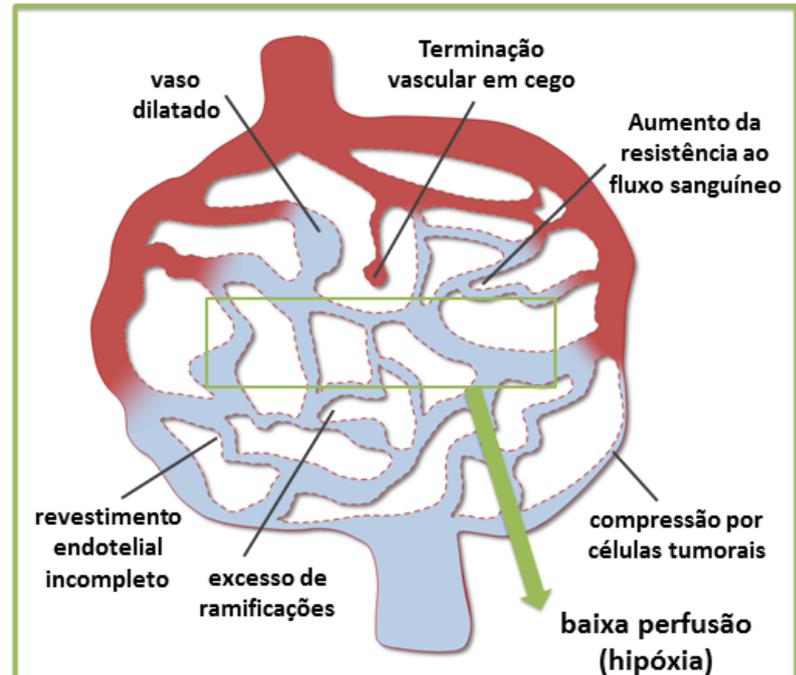


Angiogênese – A estruturação Vascular

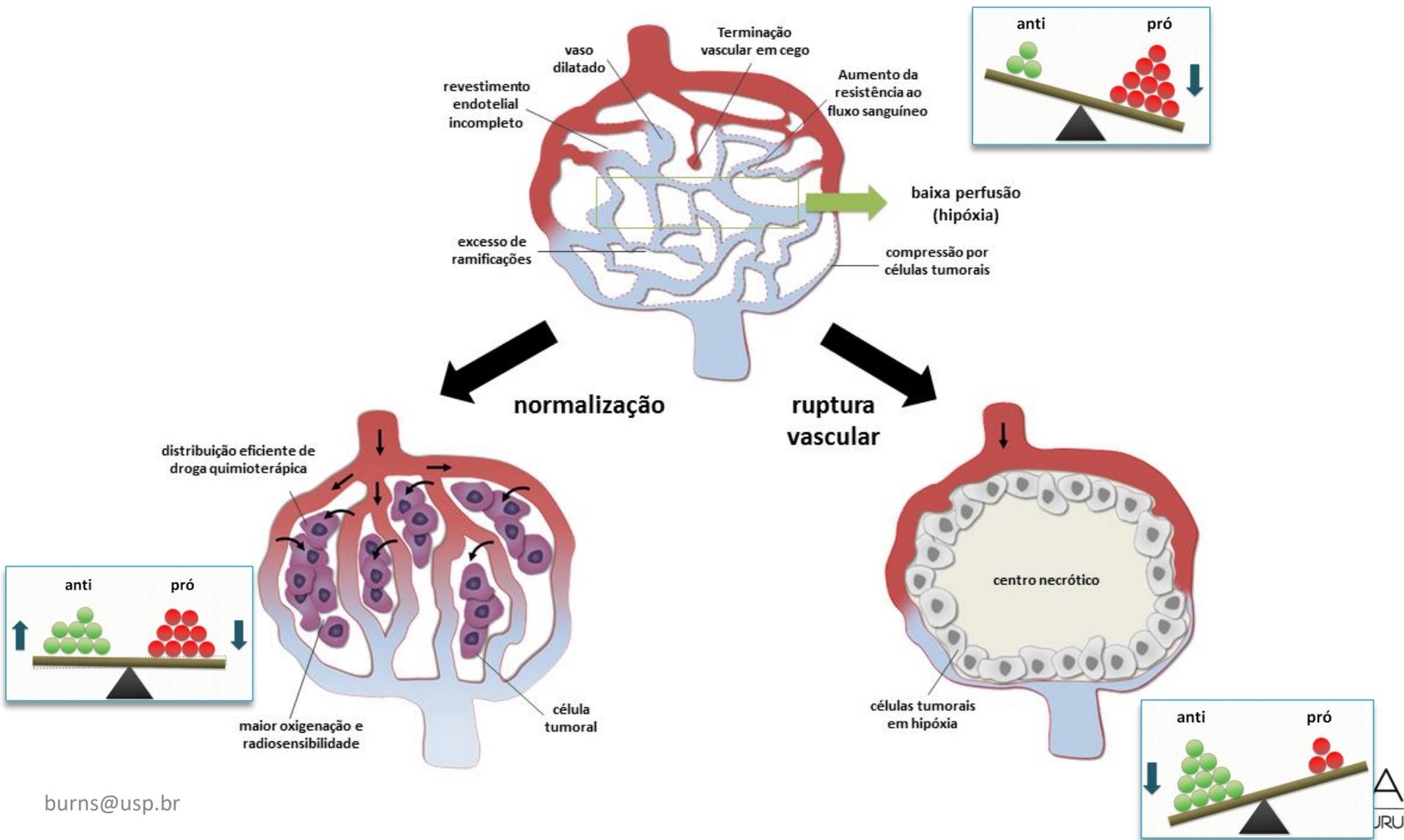
(a) vasculatura normal



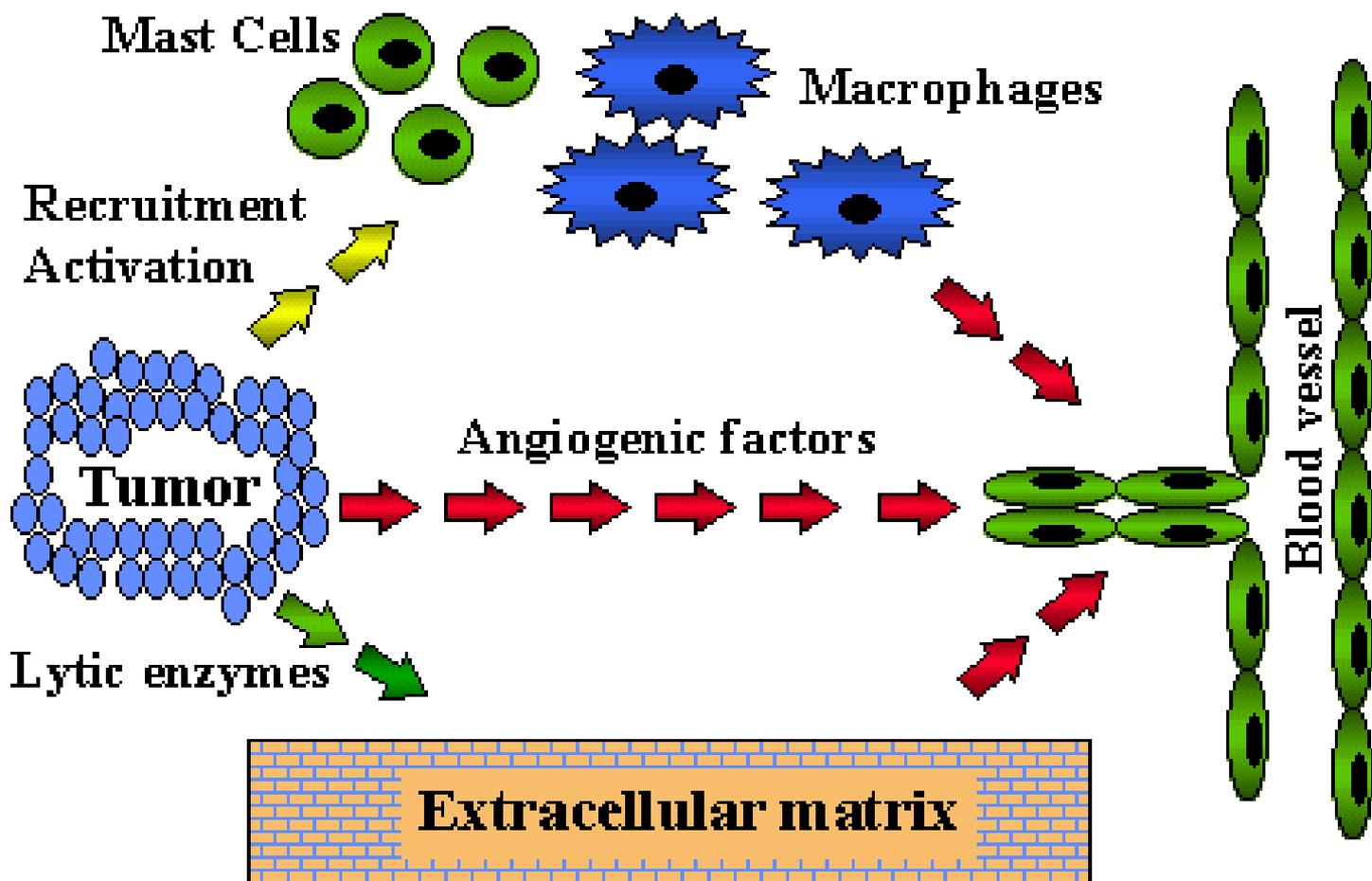
(b) vasculatura tumoral



Angiogênese – A estruturação Vascular



Angiogênese



VEGF, bFGF

burns@usp.br

Angiogênese

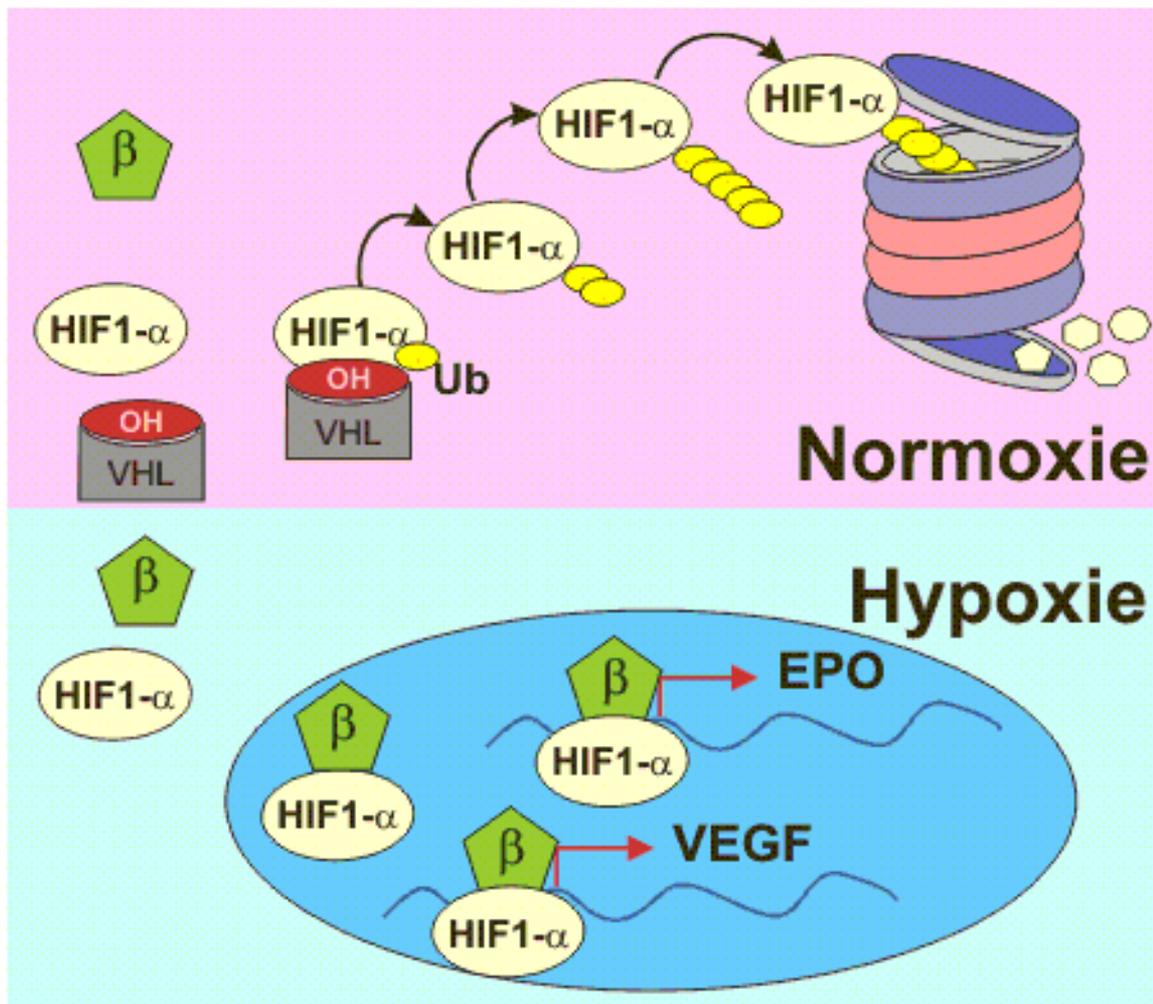
- Fatores angiogênicos, expressos pelas próprias células tumorais ou pelo estroma
 - VEGF – fator de crescimento endotelial
 - bFGF – fator de crescimento fibroblástico
- Fatores antiangiogênicos
 - Thrombospondin 1
 - Angiostatin, endostatin, vasculotatin (liberados pela clivagem de colágeno, plasminogênio)
- Nos tumores pequenos, prevalece a secreção de fatores antiangiogênicos.
 - Não se conhece exatamente o que leva a progressão tumoral na forma de angiogênese, acontece o “angiogenic switch”
 - Mutação no p53 aumenta a produção de VEGF por exemplo

Angiogênese

Fator 1alpha induzido pela hipóxia (HIF1 α)

- VHL: proteína de Von Hippel-Lindau
- Ub: ubiquitinação
- Pessoas com mutação da linhagem germinativa tem mais tumores vasculares , entre outros

- A hipóxia é um indutor de angiogênese



Angiogênese

- Em vários tumores, o número de vasos se relaciona inversamente com a sobrevida do doente
- Já existem vários estudos clínicos onde drogas anti-angiogênicas são usadas em diversos tipos de tumores :
- Administração de endostatina, anti VEGF ou VEGFR
- Drogas já aprovadas para uso!

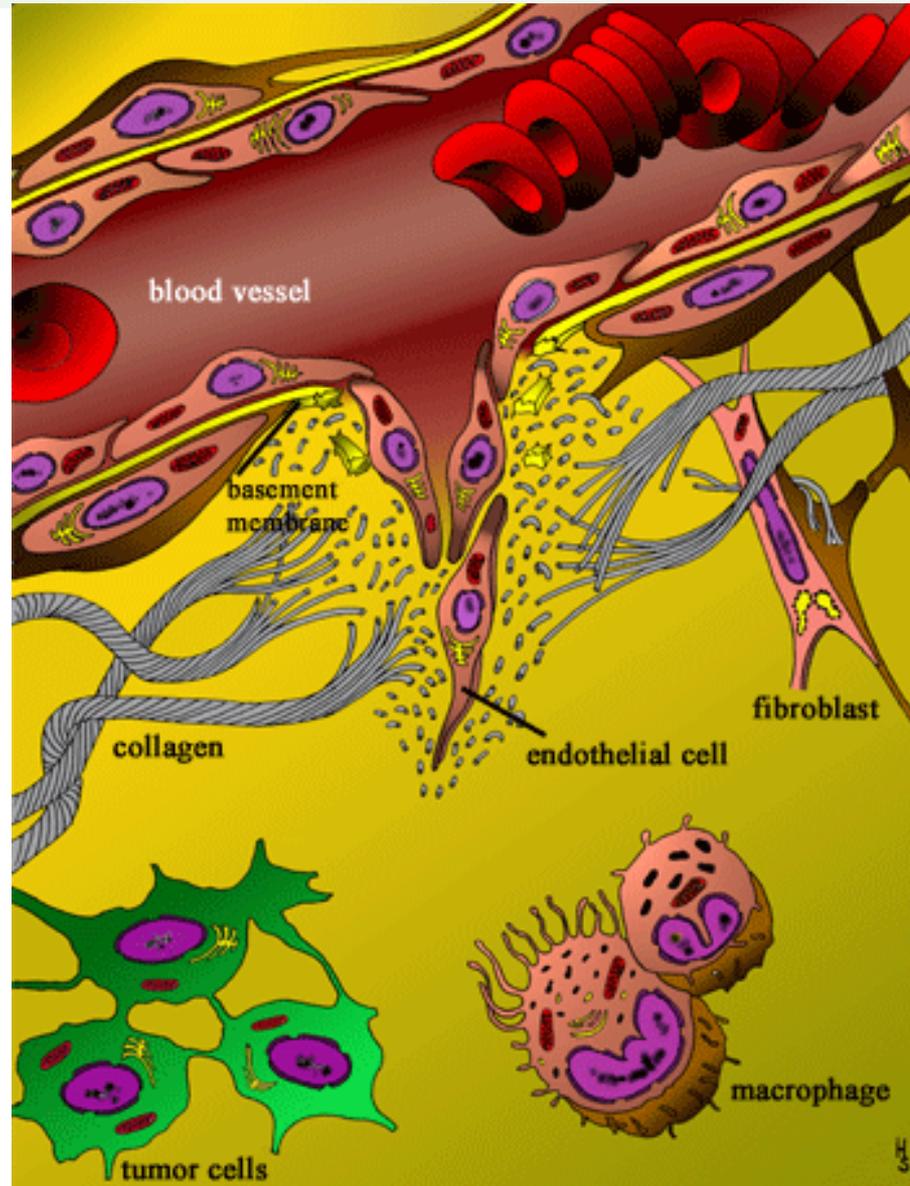
Invasão Local

- Cápsula
- Malignos – relação com a velocidade de crescimento
- Importância clínica – ressecabilidade
- Critério de malignidade!

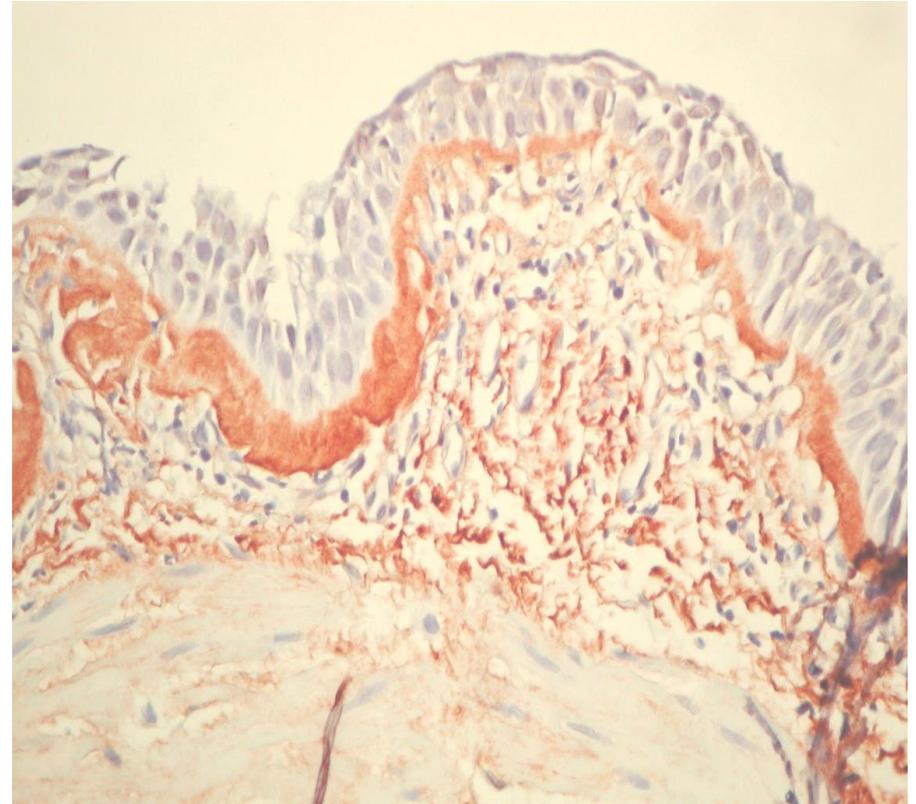
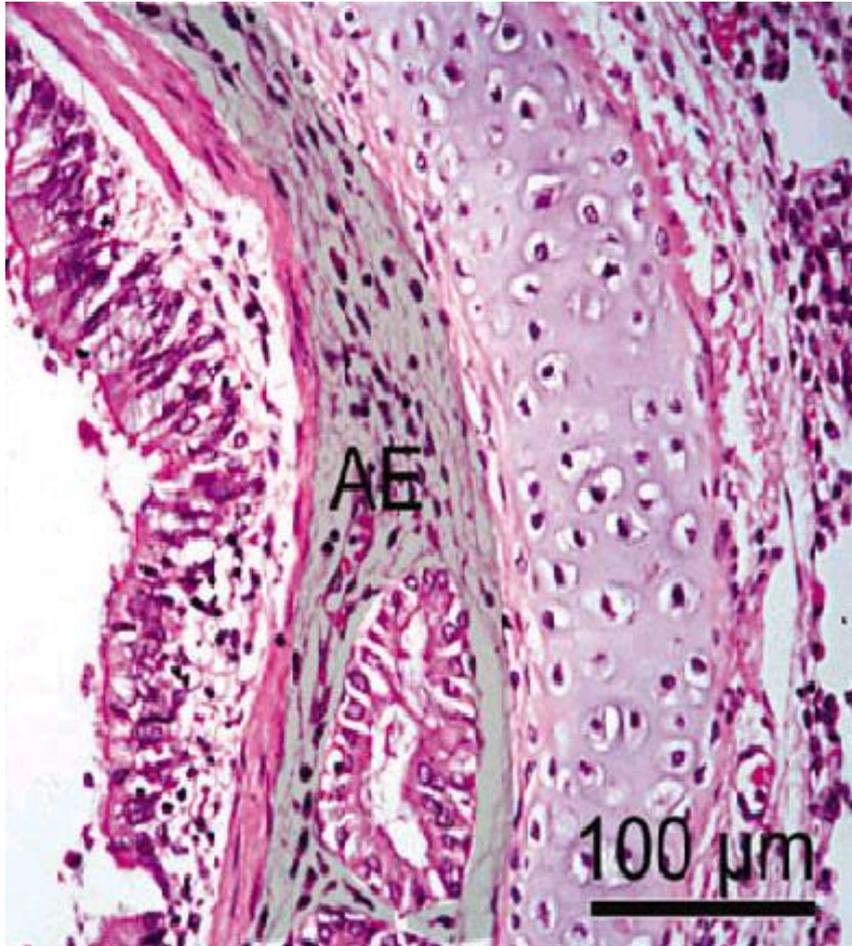
Metástases

- Implantes descontínuos
- Fatores de predição
 - Agressividade
 - Velocidade de crescimento
 - Tamanho
- Vias de disseminação
 - Linfática
 - Hematogênica
 - Direta para cavidades

Invasão

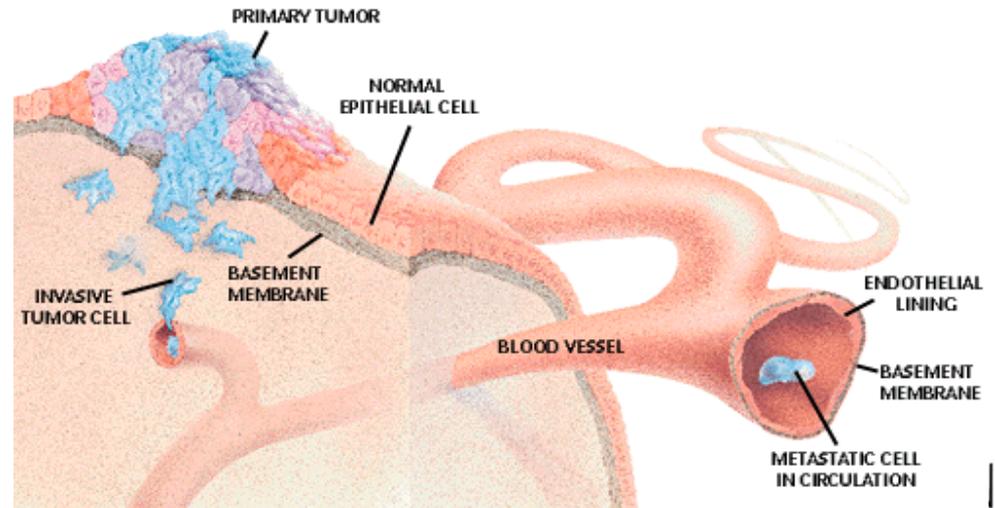


Invasão



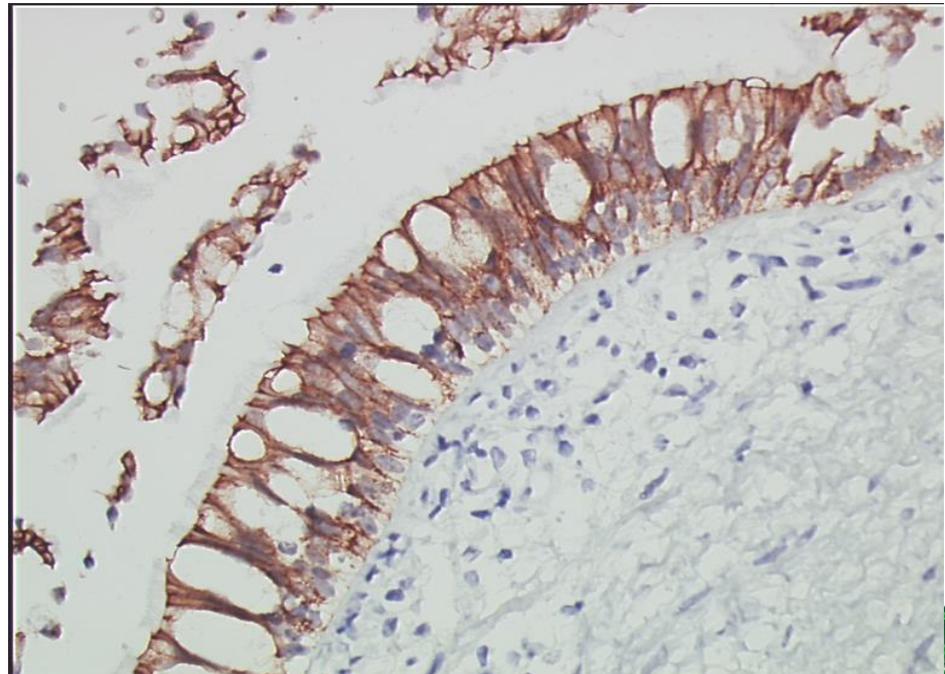
Invasão – Etapas

- Etapas
 - Células neoplásicas se soltam uma das outras
 - Se aderem aos componentes da matriz extracelular
 - Degradação da matriz extracelular
 - Migração das células tumorais



Invasão - Desprendimento

- Complexo E-caderina-catenina
- Crítico para manutenção da adesividade e arquitetura do epitélio
- Envolvido em dediferenciação, invasão, metastase e sobrevida reduzida



Invasão da Membrana Basal e da MEC

- Células tumorais secretam várias proteases que degradam os colágenos e proteoglicanos da Matriz Extracelular
- Podem também induzir células estromais a secretar mais
 - MMP-2 (collagenase IV)
 - Cathepsina D
 - Níveis das proteases se correlacionam com fatores prognósticos e de invasão tumoral
 - Desenvolvimento de drogas anti metaloproteinases
 - Aumentar a secreção de fatores de dispersão

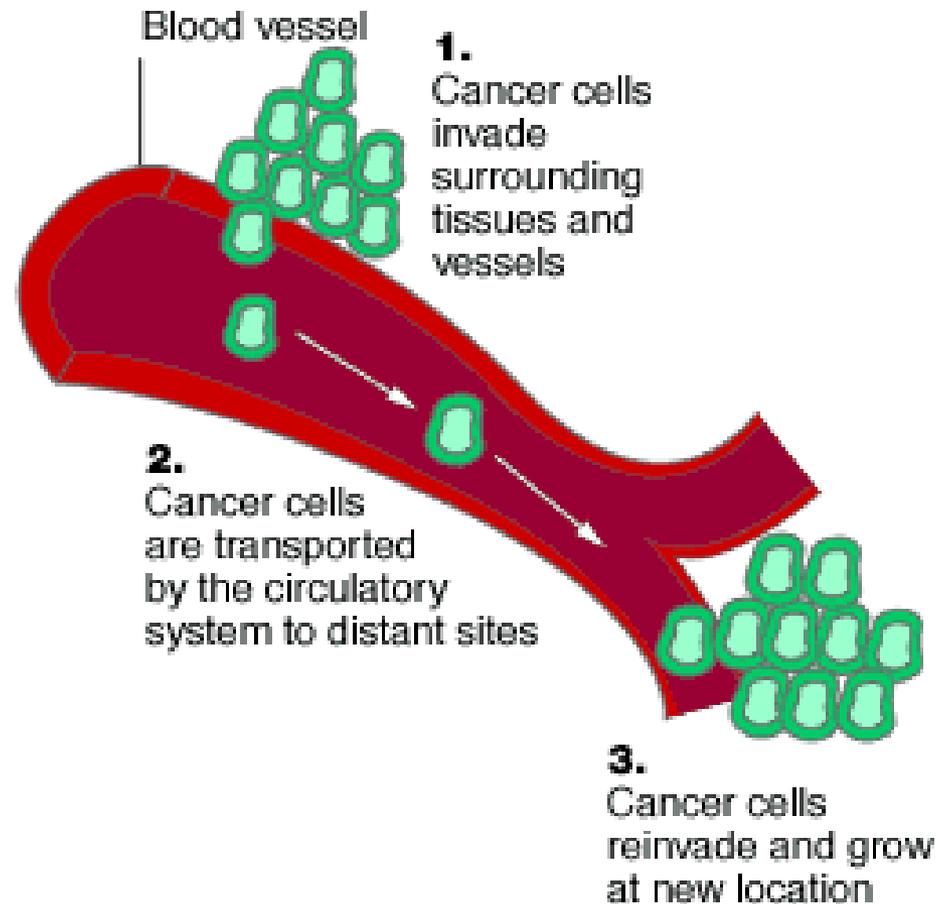
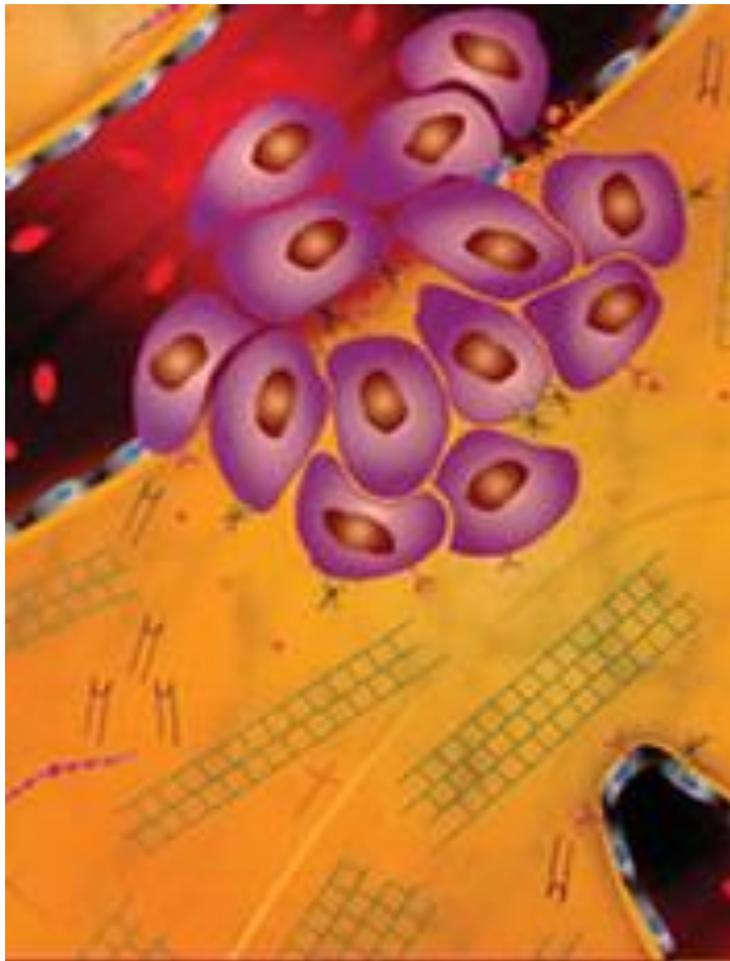
Invasão - Migração

- Ligação com glicoproteínas
- Expressão de moléculas de adesão

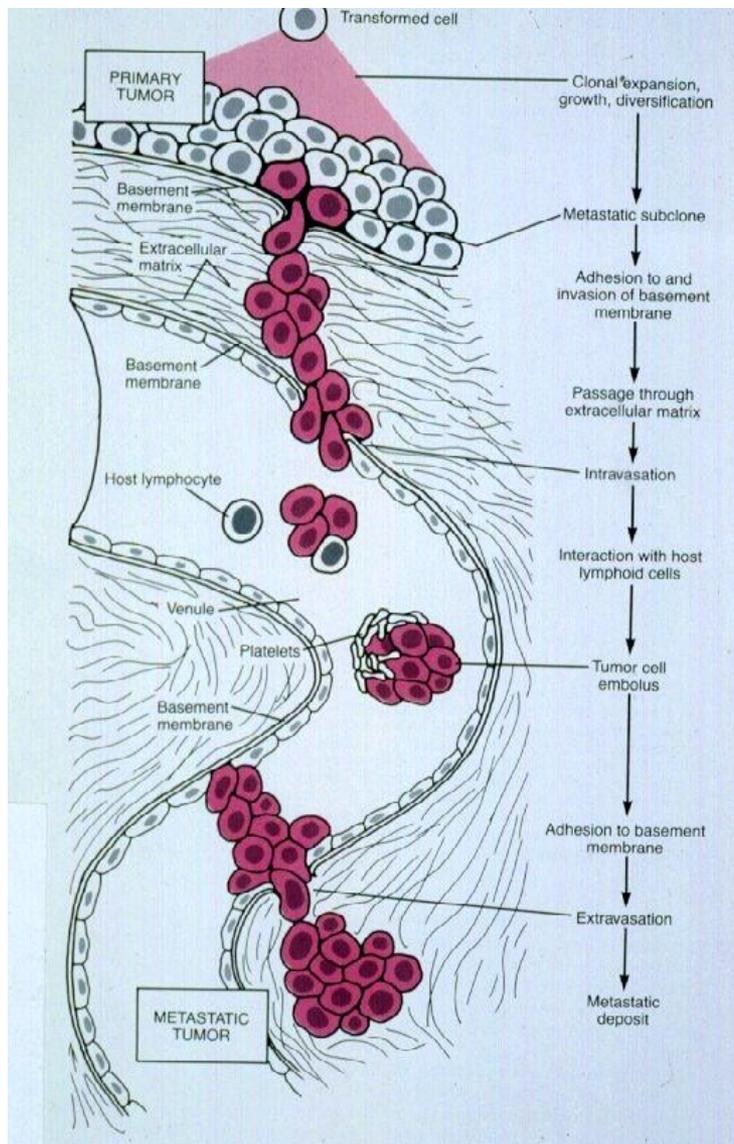
Metástases

- Estudos em animais: a cada dia milhares de células tumorais podem cair na circulação, mas só algumas metastatizam....
 - Heterogenicidade das células tumorais
- Passos essenciais para a metástase
 - Quebra e invasão da matrix extracelular : o que é a MEC?
 - Disseminação vascular
 - Homing das células tumorais

Metástases

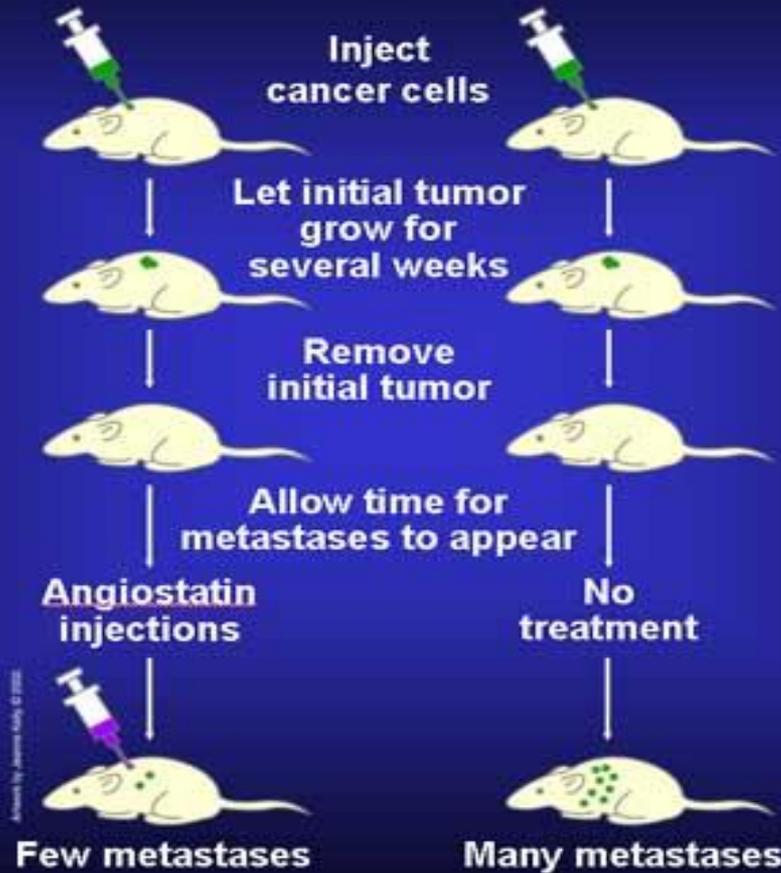


Metástases

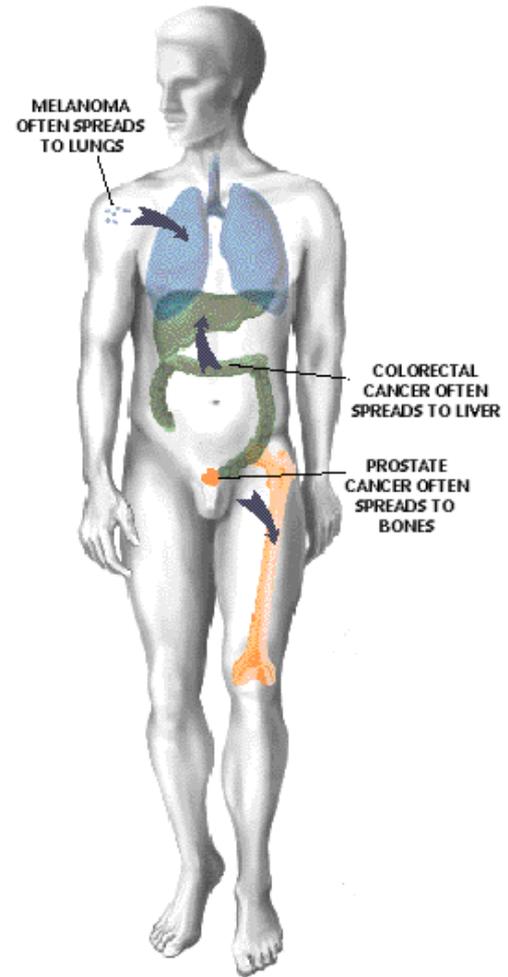


Angiogenesis e Metástases

Angiogenesis Inhibitors and Metastasis

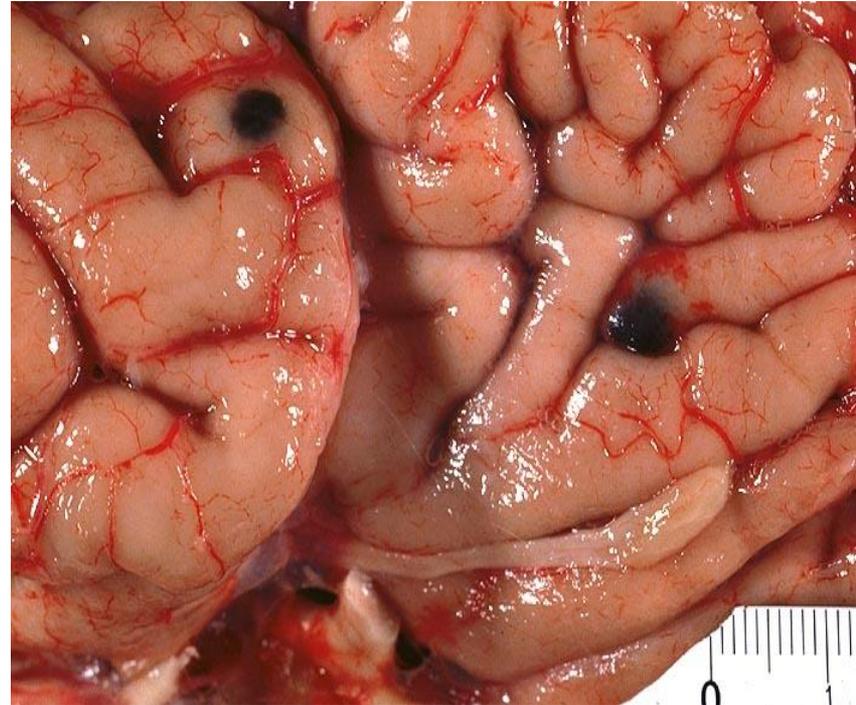


Metástases



Metástases – Homing

- As células tumorais agregam-se entre si e com as plaquetas, o que aumenta a sua sobrevivência
- Adesão ao endotélio: moléculas de adesão tipo integrinas e enzimas proteolíticas
- Homing: expressão aumentada de CD44 (fator de homing dos linfócitos)
- CD44 se liga ao hialuronato nas células endoteliais
- Padrão de metástase não é claro.....



Invasão – Homing

- Ligantes específicos de cada tecido contribuem para que as diferentes moléculas de adesão tenham aderências preferenciais
- Quimiocinas parecem ser importante: células tumorais tem diferentes receptores (CCR7, CXCR4) e metastatizam para órgãos onde as quimiocinas específicas são mais expressas
- Bloqueio de CXCR4 e seu ligante diminuem a metástase de câncer de mama para os pulmões e LN
- Alguns tecidos parecem ser hostis à metastatização: por ex músculo esquelético, apesar de ser bem vascularizado
- Não foi identificado o gene da METÁSTASE: exs SNAIL/TWIST (FENÓTIPO PROMIGRATORIO)

