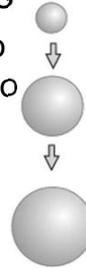


Fatores de Crescimento

Fatores que promovem o Crescimento

- Podem ser divididos em três classes principais

❶ **Fatores de crescimento:** estimulam o crescimento de células (aumento de massa celular), promovendo a síntese de proteínas e outras macromoléculas e inibindo a sua degradação



❷ **Mitógenos:** estimulam a divisão celular, principalmente por aliviar os controles negativos intracelulares que bloqueiam a progressão do ciclo celular

❸ **Fatores de sobrevivência:** promovem a sobrevivência celular por suprimir a apoptose

Algumas moléculas de sinalização extracelulares promovem todos estes processos, enquanto outras promovem um ou dois deles. Assim, fator de crescimento é um termo frequentemente usado para descrever um fator que tem qualquer uma dessas atividades.

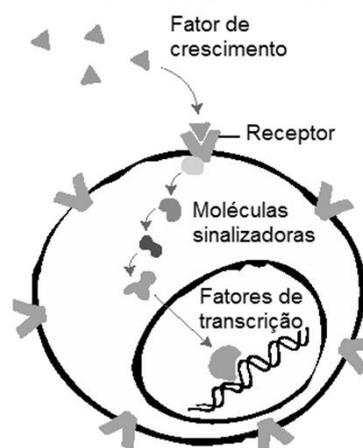
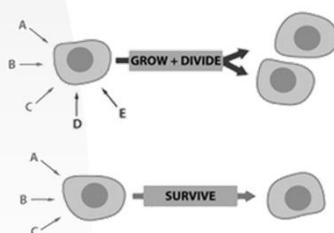
bioloja.bio.br

Os fatores que promovem o crescimento de um órgão ou organismo podem ser funcionalmente divididos em três classes principais:

1. Mitógenos, que estimulam a divisão celular, principalmente por aliviar os controles negativos intracelulares que bloqueiam a progressão do ciclo celular.
 2. Fatores de crescimento, que estimulam o crescimento de células (aumento de massa celular), promovendo a síntese de proteínas e outras macromoléculas, e inibindo a sua degradação.
 3. Fatores de sobrevivência, que promovem a sobrevivência celular por suprimir a apoptose.
- Algumas moléculas de sinalização extracelulares promovem todos estes processos, enquanto outras promovem um ou dois deles. Assim, fator de crescimento é um termo frequentemente usado para descrever um fator que tem qualquer uma dessas atividades.

Fatores de Crescimento - Definição

- Substâncias de natureza polipeptídica que primariamente estimulam o crescimento, a proliferação e a sobrevivência celular através da ligação a receptores específicos de alta afinidade na membrana celular
 - atuam como moléculas de sinalização entre as células, ativando receptores específicos da superfície celular



bioloja.bio.br

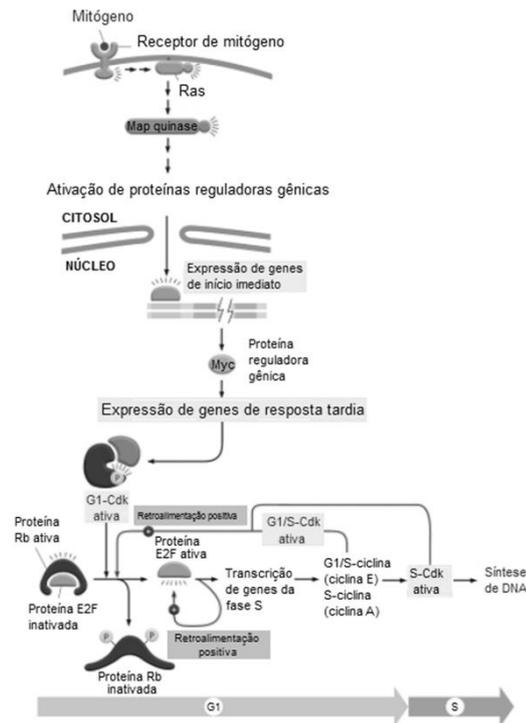
Substâncias de natureza polipeptídica = polipeptídeos e proteínas. Em geral, os polipeptídeos com 100 ou mais aminoácidos são chamados de proteínas, e aqueles com mais de 10 e menos de 100 aminoácidos são denominados polipeptídeos.

Antes que a célula possa se dividir ela tem que crescer até alcançar um tamanho adequado e constante, o que depende, entre outros fatores, da disponibilidade dos fatores de crescimento.

Crescimento celular= aumento da massa celular através da síntese de proteínas e outras macromoléculas.

Fatores de Crescimento

Ciclo Celular



Ras e Myc são proteínas expressas por proto-oncogenes de mesmo nome (RAS e MYC); estimulam a divisão celular.

Cdk = quinases dependentes de ciclina.

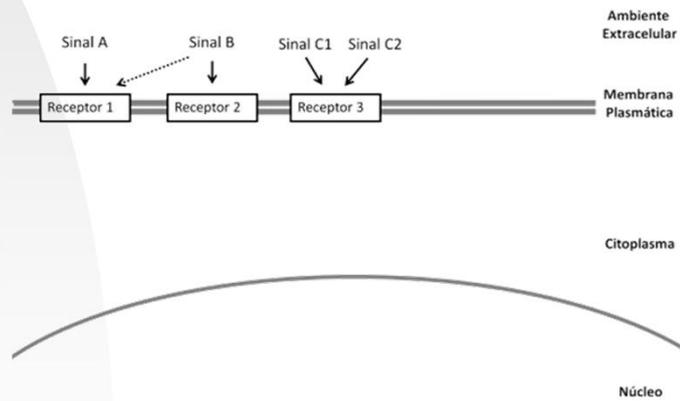
O ciclo celular é governado por complexos de quinase formados por uma subunidade catalítica, a Cdk (quinase dependente de ciclina) e uma subunidade regulatória, a ciclina.

As ciclinas ativam as CDKs formando complexos moleculares Cdk-ciclinas que regulam a atividade de outras proteínas cruciais no ciclo celular, fosforilando-as nos seus locais reguladores. A fosforilação funciona como um interruptor para a atividade enzimática e as quinases são os responsáveis por ligar e/ou desligar este interruptor, de modo a permitir o retorno ao nível anterior de estimulação quando o sinal termina.

Ver aula sobre controle e regulação do ciclo celular.

Fatores de Crescimento - Receptores

- Estímulo (sinal) liberado por várias tipos celulares
 - para cada tipo de fator de crescimento, há um receptor específico



Fatores de Crescimento - Funções

□ Principal

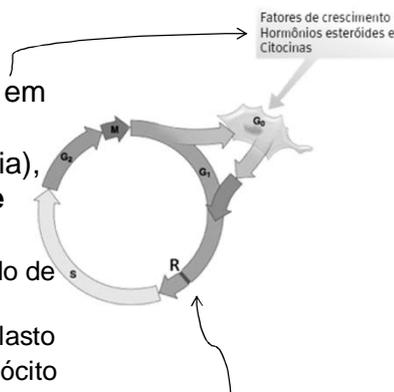
□ controle **externo** do ciclo celular

- estimulam células que se encontram em G0 (fase de quiescência celular) a entrarem em G1 (fase de competência), iniciando o ciclo celular → **fatores de competência**

- PDGF: Fator de crescimento derivado de plaquetas
- FGF: Fator de crescimento de fibroblasto
- HGF: Fator de crescimento de hepatócito

- estimulam a progressão no ciclo celular → **fatores de progressão**

- EGF: fator de crescimento epidérmico
- IGF-1: Fator de crescimento semelhante à insulina-1
- Insulina



bioloja.bio.br

G0 é um estado quiescente no qual as células adultas maduras podem ficar por tempo indeterminado. Nesse estágio, as células permanecem metabolicamente ativas, mas não se dividem ou, então, se dividem apenas quando estimuladas por sinais extracelulares, com a finalidade de renovação tecidual após morte ou lesão celular (hepatócitos por exemplo, que entram em G0, mas após dano ao órgão podem voltar a G1 e continuar o ciclo celular). G0 depende da história da célula a longo prazo: em cada tipo celular, cada fase do desenvolvimento do animal obedece a leis distintas, o que reflete as diferenças em sua maquinaria de controle interno. Por exemplo, no corpo humano algumas células como os neurônios que não continuam se replicando e sim se mantendo e criando comunicações intercelulares.

Os fatores de crescimento que estimulam a proliferação celular (mitógenos) podem ser divididos em dois grandes grupos: fatores de competência e fatores de progressão. Os fatores de competência, tais como o fator de crescimento de fibroblastos (FGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento de hepatócito (HGF) e o fator de crescimento mitógeno de Bischoff para células precursoras de mioblastos, os quais atuam inicialmente e são diretamente responsáveis pela reentrada da célula no ciclo de divisão celular, ou seja, pela sua passagem do estágio G0 para G1. Já os fatores de progressão, como o fator de crescimento semelhante à insulina I e II (IGF-I e IGFII) e o fator de crescimento endotelial (EGF), atuam posteriormente no ciclo celular e estimulam a fase de replicação do DNA, que representa a passagem da fase G1 para S do ciclo. Assim, os fatores de competência estimulam o crescimento de células (aumento de massa celular), promovendo a síntese de proteínas e outras macromoléculas e inibindo a sua degradação, enquanto os fatores de progressão controlam a taxa de divisão celular atuando na fase G1 do ciclo celular. O resultado final é a ativação de complexos G1/S-Cdk, que superam as barreiras inibidoras que normalmente bloqueiam a progressão para a fase G1-S (ver aula sobre Controle e regulação do ciclo celular).

Fatores de Crescimento - Funções

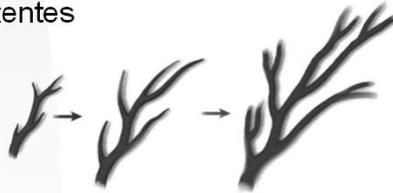
▣ Outras

- ▣ adesão e migração celular
- ▣ diferenciação/maturação celular



▣ angiogênese

- ▣ crescimento de novos vasos sanguíneos a partir dos já existentes

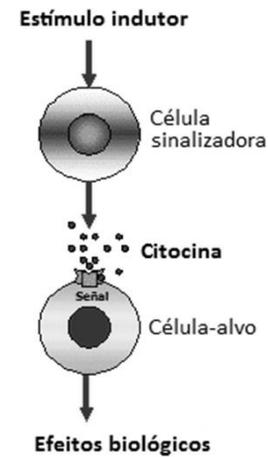


bioloja.bio.br

Angiogênese é o termo usado para descrever o mecanismo de crescimento de novos vasos sanguíneos a partir dos já existentes.

Citocinas

- Polipeptídeos produzidos em resposta aos microorganismos e outros antígenos, que medeiam e regulam as reações imunes e inflamatórias
 - podem atuar como fatores de crescimento, de inibição de crescimento ou de morte celular
- Iniciam suas ações ligando-se a receptores específicos de membrana nas células-alvo
 - ↑ receptores induzido por sinais externos (estimulação de linfócitos por antígenos)



bioloja.bio.br

As citocinas medeiam as reações iniciais de imunidade inata aos microorganismos e estimulam as respostas adquiridas. Na imunidade adquirida, as citocinas estimulam a proliferação e a diferenciação dos linfócitos estimulados pelos antígenos e ativam as células efetoras especializadas, tais como os macrófagos. Porém, as citocinas não funcionam somente como proteínas imuno-regulatórias, mas também como fatores de crescimento, diferenciação e morte celular.

Fatores de Crescimento x Citocinas

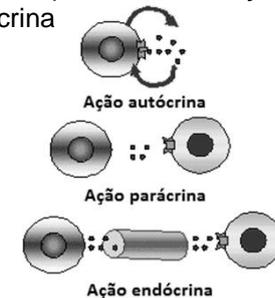
Fatores de Crescimento

- Podem ser de
 - ampla especificidade** → ações pleiotrópicas
 - afetam muitas classes de células
 - Exemplos: PDGF e EGF
 - estreita especificidade**
 - afetam células específicas
 - Exemplo: Eritropoetina
- Ações locais
 - autócrina ou parácrina → difundem através dos espaços intercelulares e agem localmente

bioloja.bio.br

Citocinas

- Ações pleiotrópicas e redundantes
- Ações locais ou sistêmicas
 - maioria com ação autócrina ou parácrina
 - quando produzidas em grandes quantidades → ação endócrina



Muitos fatores de crescimento são bastante versáteis, estimulando a divisão celular em vários tipos de células diferentes, enquanto outros são específicos para um determinado tipo de célula. Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas (PDGF): causa migração e proliferação de fibroblastos, células musculares lisas e células da neurógliã.

Fator de Crescimento Epidérmico (EGF): é mitogênico para uma variedade de células epiteliais, hepatócitos e fibroblastos.

Eritropoetina: induz somente a proliferação de precursores de células sanguíneas vermelhas.

Citocinas: O pleiotropismo refere-se à capacidade de uma citocina agir sobre diferentes tipos celulares. Esta propriedade permite a uma citocina mediar efeitos biológicos diversos, porém limita grandemente seu uso terapêutico, porque sua administração para um efeito clínico desejado poderá resultar em numerosos efeitos colaterais indesejáveis. A redundância refere-se à propriedade de muitas citocinas produzirem os mesmos efeitos funcionais. Em razão desta redundância, os antagonistas contra uma única citocina ou a supressão de um gene de citocina podem não exercer seus efeitos funcionais, porque as outras citocinas podem compensar.

As ações das citocinas podem ser locais ou sistêmicas: muitas citocinas atuam próximo ao local onde foram produzidas, na mesma célula que a secretou (ação autócrina) ou em células da proximidade (ação parácrina). Quando produzidas em grandes quantidades, as citocinas podem entrar na circulação e agir à distância do sítio de produção (ação endócrina).

Hormônios

- Substâncias produzidas por glândulas endócrinas uni ou pluricelulares ou células especializadas que são lançadas na corrente sanguínea e irão atuar em outra parte do organismo, controlando ou auxiliando o controle de sua função
- Natureza química
 - proteínas
 - ≥ 100 aminoácidos
 - peptídeos
 - <100 aminoácidos
- esteroides
 - derivados do colesterol → lipossolúveis
- derivados do aminoácido tirosina
 - hormônios aminas

} Maioria dos hormônios

bioloja.bio.br

Peptídeos são compostos resultantes de união entre dois ou mais aminoácidos. Assim temos: dipeptídeo (formado pela união de 2 aminoácidos), tripeptídeo (formado pela união de 3 aminoácidos), tetrapeptídeo (formado pela união de 4 aminoácidos) etc. De maneira geral, podemos classificar os peptídeos com 2 a 10 aminoácidos como oligopeptídeos. Já quando a molécula possui mais de dez aminoácidos, fala-se em polipeptídeo. Geralmente, usamos o termo proteína para designar certas moléculas com um número igual ou superior a 100 aminoácidos.

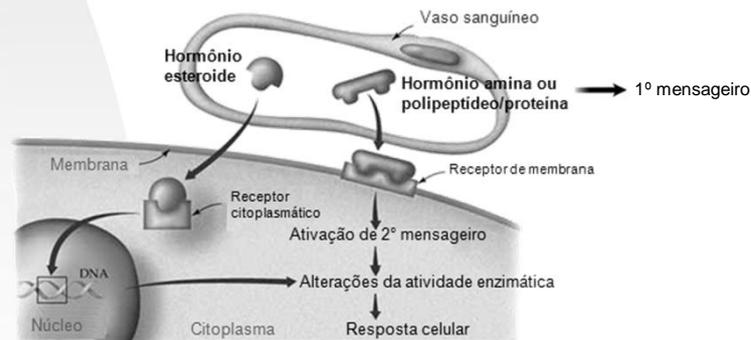
Hormônios - Sinalização

Hidrofóbicos

- Esteroides
 - lipossolúveis

Hidrofílicos

- Polipeptídeos, proteínas, hormônios aminos



Fatores de Crescimento x Hormônios

Fatores de Crescimento

- Natureza química → polipeptídeos /proteínas
 - moléculas de sinalização extracelulares
 - receptores na membrana plasmática
- Ação autócrina ou parácrina

Hormônios

- Natureza química variada
 - moléculas de sinalização extra ou intracelulares
 - receptores na membrana plasmática ou intracelulares (esteroides)
- Ação endócrina
- Podem atuar como fatores de crescimento (maioria), mas também desempenham outras funções regulatórias

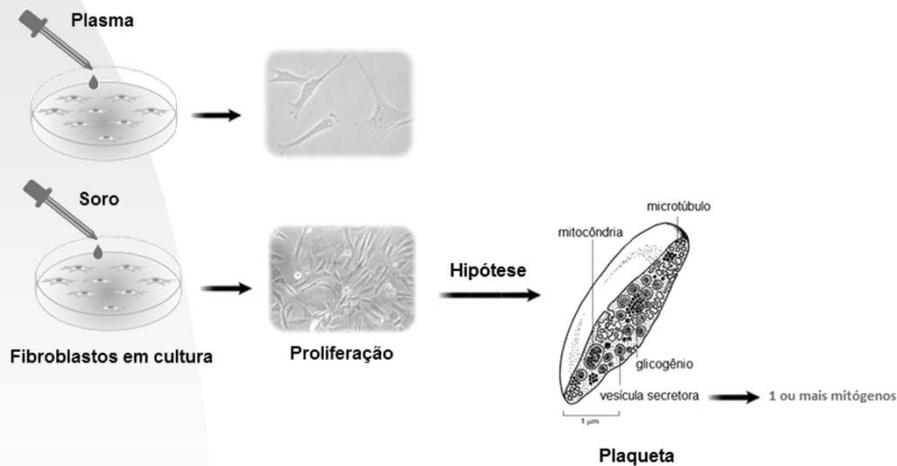
bioloja.bio.br

Os fatores de crescimento diferem dos hormônios polipeptídicos bem conhecidos, tais como insulina e hormônio adrenocorticotrópico, não só na resposta produzida, mas também no modo de entrega.

Ver aulas: "Sinalização celular" e "Introdução à Endocrinologia".

Fatores de Crescimento – PDGF (Fator de crescimento derivado de plaquetas)

- Um dos primeiros mitógenos descobertos



bioloja.bio.br

O PDGF é uma das mais de 50 proteínas que sabidamente atuam como mitógenos.

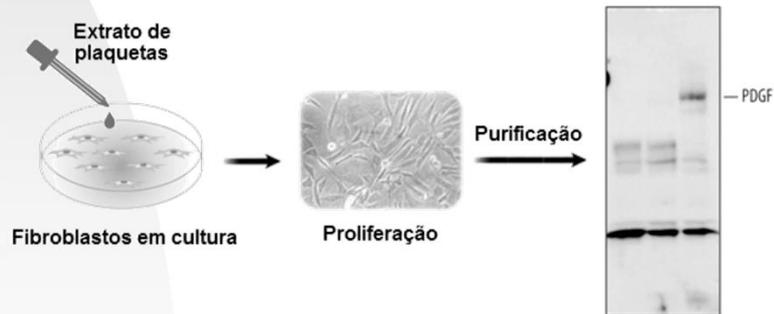
As plaquetas circulam no sangue e ajudam a estimular a coagulação em locais de danos no endotélio, evitando assim a incidência de sangramento. Elas também liberam vários fatores que estimulam a cicatrização.

A via para o isolamento do PDGF começou com a observação de que fibroblastos em uma placa de cultura proliferam quando é fornecido soro, mas não quando é fornecido plasma. Quando o sangue coagula, as plaquetas incorporadas no coágulo são estimuladas a liberar o conteúdo de suas vesículas secretoras. A capacidade superior do soro de manter a proliferação celular sugeriu que as plaquetas contêm um ou mais mitógenos.

A figura representa uma plaqueta cortada ao meio para mostrar suas vesículas secretoras, algumas das quais contêm o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF).

Fatores de Crescimento – PDGF (Fator de crescimento derivado de plaquetas)

- Confirmação da hipótese
 - final da década de 1970



bioloja.bio.br

Esta hipótese foi confirmada pela demonstração que, ao invés de soro, extratos de plaquetas podiam servir para a estimulação da proliferação de fibroblastos. Demonstrou-se que o fator crítico nos extratos era uma proteína, que foi subsequentemente purificada e denominada PDGF (do inglês, *platelet-derived growth factor*). No organismo, o PDGF liberado dos coágulos sanguíneos ajuda a estimular a divisão celular durante a cicatrização de feridas.

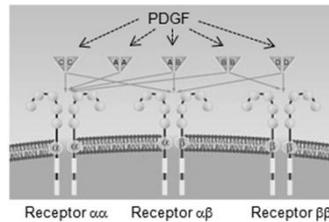
Fatores de Crescimento – PDGF (Fator de crescimento derivado de plaquetas)

- Família de fatores de crescimento estruturalmente e funcionalmente relacionados
 - 4 cadeias polipeptídicas codificadas por genes diferentes

Gene	Polipeptídeo	Localização cromossômica
<i>PDGFA</i>	polipeptídeo alfa (α) – cadeia α (A)	7p22
<i>PDGFB</i>	polipeptídeo beta (β) – cadeia beta β (B)	22q13.1
<i>PDGFC</i>	fator C	4q32.1
<i>PDGFD</i>	fator D	11q22.3

Fatores de Crescimento – PDGF (Fator de crescimento derivado de plaquetas)

- Cada molécula
 - duas cadeias polipeptídicas antiparalelas ligadas por pontes dissulfeto através de homo ou heterodimerização
- 5 isoformas
 - PDGF-AA
 - PDGF-BB
 - PDGF-AB
 - PDGF-CC
 - PDGF-DD
- Exercem suas funções através da interação com dois tipos de receptores tirosina-quinase relacionados
 - PDGFR-alfa (α)
 - PDGFR-beta (β)



bioloja.bio.br

Cada molécula de PDGF é formada duas cadeias polipeptídicas antiparalelas ligadas por pontes dissulfeto através de homo ou heterodimerização, originando 5 isoformas: PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB, PDGF-CC e PDGF-DD.

As isoformas do PDGF exercem seus efeitos pela ligação de dois receptores de superfície celular, designados PDGF α e β , que têm especificidades ligantes diferentes.

Fatores de Crescimento – PDGF (Fator de crescimento derivado de plaquetas)

Sintetizados por uma grande variedade de tipos celulares

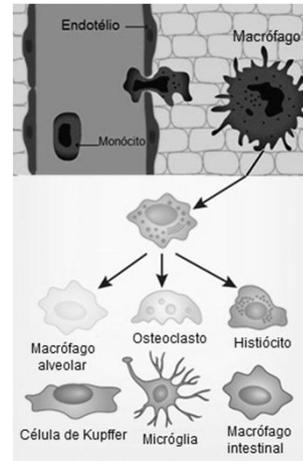
- PDGF-AA
 - células epiteliais
 - osteosarcomas
 - melanomas
 - glioblastomas
- PDGF-BB
 - endotélio vascular
 - megacariócitos
 - originam as plaquetas
 - neurônios
- PDGF-AB
 - plaquetas
- PDGF-CC
 - células epiteliais
 - células musculares
 - células progenitoras neurais
- PDGF-DD
 - fibroblastos
 - células musculares lisas

bioloja.bio.br

O PDGF é armazenado em grânulos α -plaquetários e é liberado na ativação plaquetária. Também pode ser produzido por uma variedade de outras células, incluindo macrófagos ativados, células endoteliais, células musculares lisas e muitas células tumorais.

Fatores de Crescimento – PDGF (Fator de crescimento derivado de plaquetas)

- Principais mitógenos e estimulantes da migração de
 - células mesenquimais
 - fibroblastos
 - células musculares lisas
 - monócitos/macrófagos
- Atuam também sobre outros tipos celulares
 - células endoteliais capilares
 - células da neuróglia



Potentes mitógenos para as células do tecido conjuntivo

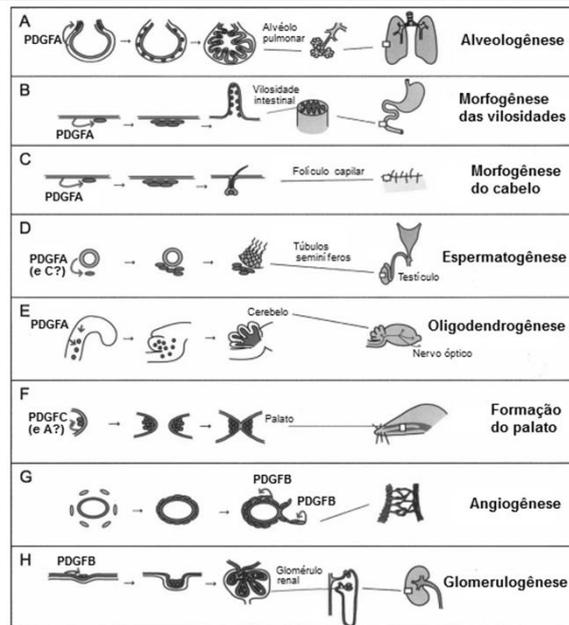
bioloja.bio.br

O PDGF causa migração e proliferação de fibroblastos, células musculares lisas e monócitos.

As células da neuróglia cumprem a função de sustentar, proteger, isolar e nutrir os neurônios. Há diversos tipos celulares, distintos quanto à morfologia, a origem embrionária e às funções que exercem. Distinguem-se, entre elas, os astrócitos, oligodendrocitos e micróglia. Os astrócitos são as maiores células da neuróglia e estão associados à sustentação e à nutrição dos neurônios. Os oligodendrocitos são as células responsáveis pela formação da bainha de mielina no sistema nervoso central (SNC). A micróglia é constituída por células fagocitárias (derivadas dos monócitos) que participam da defesa do sistema nervoso.

Fatores de Crescimento – PDGF (Fator de crescimento derivado de plaquetas)

- Papel crucial no desenvolvimento embrionário



bioloja.bio.br

Figura adaptada de: *Genes Dev.* 22: 1276-1312, 2008.

Alveologênese: a formação dos alvéolos pulmonares ocorre pela septação dos sáculos terminais, formando os alvéolos anômicos.

Fatores de Crescimento – Família VEGF (Fator de crescimento endotelial vascular)

- Família de moléculas semelhantes (isoformas) envolvidas na angiogênese

Estruturalmente relacionado ao PDGF

Sigla	Nome	Localização cromossômica
VEGF-A	Fator de crescimento vascular endotelial-A	6p21.1
VEGF-B	Fator de crescimento vascular endotelial-B	11q13.1
VEGF-C	Fator de crescimento vascular endotelial-C	4q34.3
VEGF-D	Fator de crescimento vascular endotelial-D	Xp22.2
PGF ou PLGF	Fator de crescimento placentário	14q24.3

Homólogo ao VEGFA

bioloja.bio.br

O VEGF é uma família de peptídeos que inclui o VEGF-A (referido como VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D e fator de crescimento placentário (PGF ou PLGF).

Fatores de Crescimento – VEGF (Fator de crescimento endotelial vascular)

- Reguladores primários da proliferação endotelial, vasculogênese, angiogênese e permeabilidade vascular
 - indutores potentes da formação de vasos sanguíneos
 - vasculogênese
 - rede vascular primitiva formada através de angioblastos
 - angiogênese
 - crescimento de novos vasos sanguíneos a partir dos pré-existentes
 - VEGF-C e VEGF-D
 - particularmente envolvidos na linfangiogênese
 - desenvolvimento de novos vasos linfáticos
 - angiogênicos mais fracos do que VEGFA

bioloja.bio.br

O crescimento de vasos sanguíneos pode acontecer por via de 2 mecanismos diferentes: *vasculogênese*, *angiogênese*.

Vasculogênese indica o desenvolvimento de novos vasos durante a fase embrionária.

Angiogênese é o termo usado para descrever o mecanismo de crescimento de novos vasos sanguíneos a partir dos já existentes.

O VEGF é um indutor potente da formação de vasos sanguíneos no desenvolvimento inicial (vasculogênese) e tem um papel central no crescimento de novos vasos sanguíneos (angiogênese) em adultos. Ele promove a angiogênese em tumores, inflamação crônica e cicatrização de ferimentos.

Fatores de Crescimento – Família VEGF

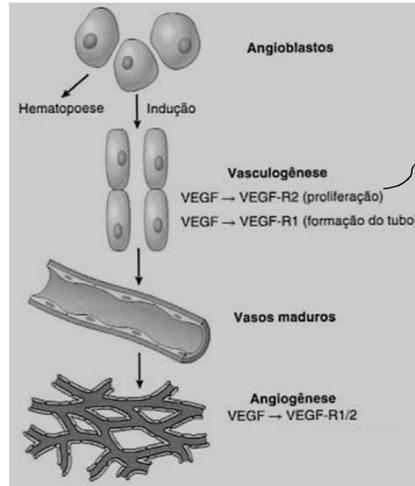
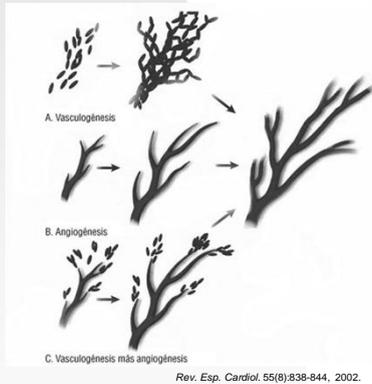
- Diferem na sua capacidade de se ligar aos receptores de VEGF → expressos principalmente nas células endoteliais
 - VEGFR1 (FLT1) → receptor específico para
 - VEGF-A, VEGF-B e PLGF
 - VEGFR-2 (KDR/FLK1) → receptor específico para
 - VEGF-A e formas maduras de VEGF-C e VEGF-D
 - VEGFR-3 (FLT4) → receptor específico para
 - formas não processadas de VEGF-C e VEGF-D
 - forma mutante de VEGF-C (VEGF-C156S)
 - Neuropilina-1 → co-receptor de tirosina-quinase em células endoteliais e neuronais para
 - VEGF-A

bioloja.bio.br

Os membros da família VEGF sinalizam através de três receptores tirosina quinase: VEGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR-3. O VEGFR-2 está localizado nas células endoteliais e é o principal receptor aos efeitos vasculogênicos e angiogênicos do VEGF. A função do VEGFR-1 não é tão bem compreendida, porém sabe-se que ele pode facilitar a mobilização de células-tronco endoteliais e tem um papel na inflamação. O VEGF-C e o VEGF-D ligam-se ao VEGFR-3 e atuam nas células endoteliais linfáticas para induzir a produção dos vasos linfáticos (linfangiogênese). O VEGF-B liga-se exclusivamente ao VEGFR-1. Não é necessário à vasculogênese ou angiogênese, mas pode desempenhar um papel na manutenção da função miocárdica.

O VEGF-C e o VEGF-D são sintetizados e segregados como grandes formas precursoras que são proteoliticamente processadas em formas maduras. Formas não-processadas preferencialmente sinalizam através do receptor VEGFR-3, enquanto apenas as formas maduras desencadeiam eficientemente sinalização em VEGFR-2.

Fatores de Crescimento – VEGF (Fator de crescimento endotelial vascular)



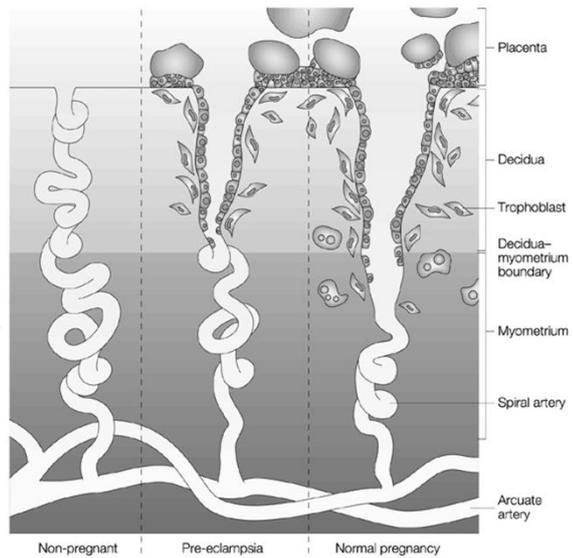
→ VEGF-A e formas maduras de VEGF-C e VEGF-D

→ VEGF-A, VEGF-B e PLGF

Adaptado de:
http://www.sistemalnervoso.com/pagina.php?secao=11&materia_id=207&materia_ver=1

Fatores de Crescimento – PLGF (Fator de crescimento placentário)

- Produzido pela placenta
 - fator de crescimento ativo na angiogênese e no crescimento da célula endotelial
- ↓ concentração de PLGF no soro materno
 - ↑ risco de pré-eclâmpsia



Nature Rev. Immunol. 4(12): 927, 2004.

Resumindo – Família VEGF

Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)	
Proteínas	Membros da família: VEGF (VEGF-A), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PLGF Glicoproteína dimérica com isoformas múltiplas Mutações resultam em vasculogênese e angiogênese defeituosas
Produção	Expressada em baixos níveis numa variedade de tecidos adultos e em níveis maiores em poucos locais (podócitos nos glomérulos e miócitos cardíacos)
Agentes indutores	Hipóxia PDGF TGF- α TGF- β
Receptores	VEGFR-1 VEGFR-2 (restrito às células endoteliais) VEGFR-3 (células endoteliais linfáticas) Mutações resultam na falta de vasculogênese
Funções	Promove a angiogênese Aumenta a permeabilidade vascular Estimula a migração celular endotelial Estimula a proliferação celular endotelial VEGF-C induz seletivamente hiperplasia da vasculatura linfática Aumenta a regulação da expressão endotelial do ativador do plasminogênio, inibidor do ativador do plasminogênio-1, fator tecidual e colagenase intersticial

bioloja.bio.br

Kumar *et al.*, 2005.

Fatores de Crescimento – EGF (Fator de Crescimento Epidérmico)

- Descrito pela primeira vez por Stanley Cohen (1959)

injeção de extratos de glândulas salivares de murinos no cérebro de camundongos recém nascidos



abertura precoce das pálpebras e erupção dos dentes incisivos



Stanley Cohen

- Purificação a partir de
 - glândulas submaxilares de camundongo macho
 - urina humana
- Capacidade de estimular o crescimento e células em cultura → reconhecida mais tarde
 - promove proliferação e diferenciação de vários tecidos, tanto de origem mesodérmica quanto ectodérmica.

bioloja.bio.br

O EGF foi primeiro purificado a partir de glândulas submaxilares de camundongo macho e posteriormente a partir de urina humana (como urogastrona). Promove a proliferação e a diferenciação em vários tecidos, tanto de origem mesodérmica quanto ectodérmica.

Fatores de Crescimento – EGF (Fator de Crescimento Epidérmico)

- Mitogênico para uma variedade de células epiteliais, hepatócitos e fibroblastos
- Amplamente distribuído nas secreções e nos líquidos teciduais
 - suor
 - saliva
 - urina
 - conteúdos intestinais
- Nas cicatrizações de ferimentos da pele é produzido por
 - queratinócitos
 - macrófagos e outras células inflamatórias
 - migram para dentro da área

Fatores de Crescimento – Família EGF

- Família de fatores de crescimento estruturalmente relacionados

Sigla	Nome	Localização cromossômica
EGF	Fator de Crescimento Epidérmico (ou Epidermal)	4q25
TGF- α	Fator de Crescimento Transformante-alfa	2p13.3
AR ou AREG	Anfirregulina	4q13.3
HB-EGF	Fator de crescimento semelhante ao EGF ligado à heparina	5q31.3
BTC	Betacelulina	4q13.3
ER ou EREG	Epirregulina	4q13.3
NRG-1-4	Neuregulinas 1 a 4	8p12 (NRG-1), 5q31.2 (NRG-2), 10q23.1 (NRG-3), 15q24.2 (NRG-4)

bioloja.bio.br

Tanto o fator de crescimento epidérmico (EGF) quanto o fator de crescimento transformante- α (TGF- α , também conhecido como fator transformador de crescimento- α) pertencem à família EGF, juntamente com os outros fatores de crescimento apresentados na Tabela.

O TGF- α foi extraído, originalmente, das células de sarcoma transformadas por vírus e está envolvido na proliferação celular epitelial em embriões e adultos, e na transformação maligna de células normais em câncer. O TGF- α tem homologia com o EGF, liga-se ao receptor EGFR e produz a maioria das atividades biológicas do EGF.

Fatores de Crescimento – Família EGF

- Sintetizados inicialmente na forma de precursores, como uma proteína transmembrana → precursores proEGF



Clivagem por proteases nos domínios da superfície celular (ectodomínios) e liberação na forma solúvel (madura)



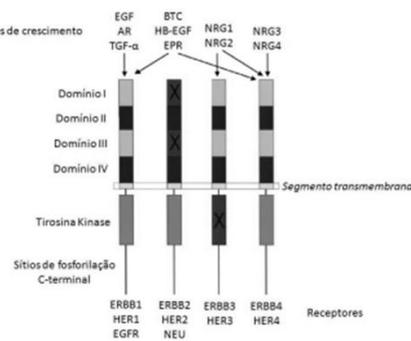
Ação autócrina ou parácrina

bioloja.bio.br

Uma vez liberados da superfície celular, são capazes de ativar a própria célula (ação autócrina) ou células adjacentes (sinalização parácrina).

Fatores de Crescimento – Família EGF

- Atividade biológica mediada por receptores do tipo tirosina quinase, localizados na superfície da membrana plasmática → EGFR/ERBB
 - EGFR (ERBB1 ou HER1)
 - ERBB2 (HER2 ou NEU)
 - ERBB3 (HER3)
 - ERBB4 (HER4)

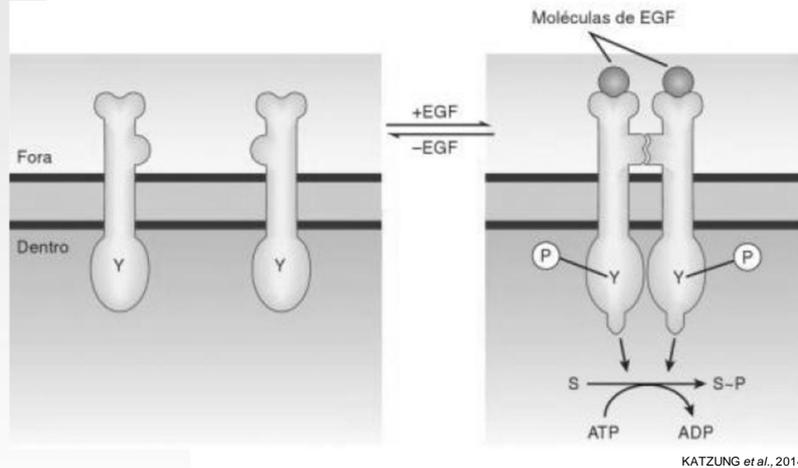


bioloja.bio.br

Os receptores dos membros da família EGF são conhecidos como EGFR ou ERBB, sendo constituídos por quatro representantes: (a) EGFR (também chamado ERBB1 ou HER1); (b) ERBB2 (também chamado HER2 ou NEU); (c) ERBB3 (ou HER3) e (d) ERBB4 (ou HER4). Cada receptor é composto por quatro domínios extracelulares, um domínio intracelular tirosina quinase e um sítio de fosforilação C-terminal. O principal EGFR é referido como EGFR1 ou ERBB1. O receptor ERBB2 recebeu grande atenção porque é superexpressado nos cânceres de mama e é um alvo terapêutico.

Apresentam-se como dímeros (homo ou heterodímeros). A heterodimerização dos receptores aumenta a diversidade de ligantes reconhecidos pelos receptores individuais, além de permitir o recrutamento de diferentes moléculas adaptadoras e sinalizadoras, que ativam diferentes vias de sinalização.

Família EGF – Mecanismo de Ativação do Receptor

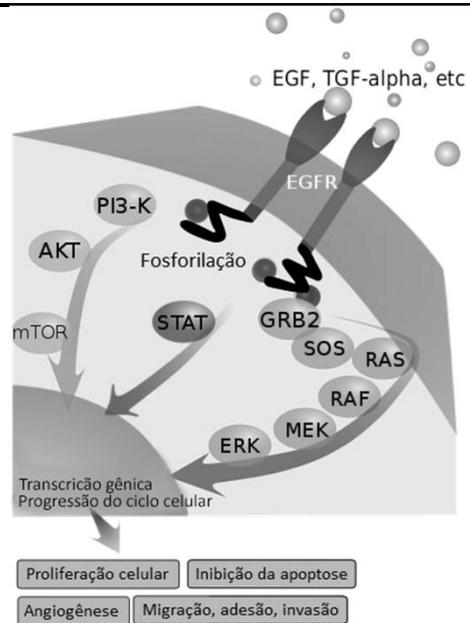


bioloja.bio.br

Figura: Mecanismo de ativação do receptor de EGF, um receptor tirosinoquinase representativo. O polipeptídeo receptor tem domínios extracelulares e citoplasmáticos, ilustrados acima e abaixo da membrana plasmática. Com a ligação do EGF (círculo), o receptor se converte de seu estado monomérico inativo (esquerda) para um estado dimérico ativo (direita), no qual dois polipeptídeos receptores se ligam de modo não-covalente. Os domínios citoplasmáticos se tornam fosforilados (P) sobre resíduos específicos de tirosina (Y), e suas ações enzimáticas são ativadas, catalisando a fosforilação de proteínas do substrato (S).

Fatores de Crescimento – Família EGF

- Responsáveis por iniciar uma complexa rede de eventos que controlam o crescimento e a diferenciação celular
 - controlam uma variedade de respostas biológicas
 - proliferação
 - diferenciação
 - migração
 - modulação da apoptose
- Mutações e super-expressões
 - associadas com doenças hiperproliferativas como o câncer



bioloja.bio.br

O TGF- α não tem sido demonstrado em tecidos adultos não neoplásicos e pode representar uma forma embrionária de EGF que é inadequadamente expressa em determinadas células neoplásicas.

Fatores de Crescimento –TGF- β (Fator de Crescimento Transformante-beta)

- Difere do TGF- α em relação a
 - composição molecular
 - resposta biológica
 - Ex.: pode estimular ou inibir a proliferação celular, dependendo do tipo de tecido → efeito pleiotrópico
 - receptores de membrana
 - do tipo serina/treonina quinase → homo ou heterodiméricos
 - Tipo I (TGFBR-1)
 - Tipo II (TGFBR-2)
 - requerido para a atividade antiproliferativa de TGF- β
 - Tipo III (TGFBR-3)
- Purificação a partir de
 - rim bovino
 - placenta humana
 - plaquetas humanas
 - células de rato transformadas por vírus do sarcoma felino

bioloja.bio.br

Efeito pleiotrópico = múltiplos efeitos

Os TGFs- β nativos são sintetizados como proteínas precursoras, que são secretadas e, então, clivadas proteoliticamente para produzir o fator de crescimento biologicamente ativo e um segundo componente latente.

O TGF- β ativo liga-se a dois receptores de superfície celular (tipos I e II) com atividade serina/treonina quinase e deflagra a fosforilação dos fatores de transcrição denominados *Smads*. O TGF- β liga-se, primeiramente, ao receptor do tipo II, que então forma um complexo com um receptor do tipo I, levando à fosforilação dos *Smads* 2 e 3. Os *Smads* 2 e 3 fosforilados formam heterodímeros com *Smad* 4, que entra no núcleo e associa-se a outras proteínas unidas ao DNA, para ativar ou inibir a transcrição gênica.

Fatores de Crescimento – Família TGF- β

- Família de polipeptídeos homólogos que inclui

Sigla	Nome	Localização cromossômica
TGF- β 1	Fator de Crescimento Transformante-beta 1	19q13.2
TGF- β 2	Fator de Crescimento Transformante-beta 2	1q41
TGF- β 3	Fator de Crescimento Transformante-beta 3	14q24.3
BMP -2A, -2B (ou -4) -3, e -6	Proteínas morfogenéticas ósseas	20p12.3 (BMP-2A), 14q22.2 (BMP-2B), 4q21.21 (BMP-3), 6p24.3 (BMP-6)
INH-B-A e B	Inibinas e ativinas beta A e B	7p14.1
MIS	Substância (ou fator) inibidora mülleriana (Hormônio anti-mülleriano)	19p13.3

bioloja.bio.br

O TGF- β pertence à família de polipeptídeos homólogos que incluem três isoformas de TGF- β (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3) e fatores com funções de ampla extensão, como as proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs), ativinas, inibinas e substância inibidora mülleriana (MIS).

Fatores de Crescimento – TGF- β 1

- Distribuição mais disseminada nos mamíferos → referido como TGF- β
 - produzido por uma variedade de tipos celulares diferentes
 - plaquetas
 - células endoteliais
 - linfócitos
 - macrófagos
 - Polipeptídeo multifuncional que controla a proliferação, a diferenciação e outras funções em muitos tipos de células
 - Também atua como fator de crescimento autócrino negativo → ↑ a expressão de inibidores do ciclo celular
 - muitas células sintetizam TGF- β e quase todas possuem receptores específicos para esse polipeptídeo
 - desregulação na sinalização pode resultar em apoptose

bioloja.bio.br

O TGF- β 1 tem uma distribuição mais disseminada nos mamíferos e é referido como TGF- β . É uma proteína homodimérica produzida por uma variedade de tipos celulares diferentes, incluindo plaquetas, células endoteliais, linfócitos e macrófagos.

O TGF- β tem efeitos múltiplos (pleiotrópicos) e, com frequência, opostos, dependendo do tecido e tipo de lesão:

1. O TGF- β é um fator inibidor de muitos tipos celulares epiteliais e aos leucócitos. Ele bloqueia o ciclo celular pelo aumento da expressão de inibidores do ciclo celular. A perda dos receptores do TGF- β ocorre, com frequência, em tumores humanos, proporcionando uma vantagem proliferativa às células tumorais.

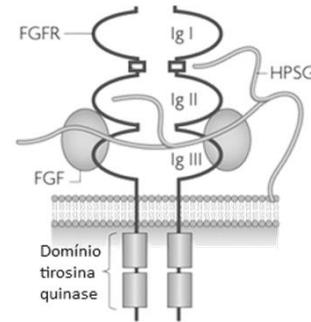
2. Os efeitos do TGF- β nas células mesenquimais dependem da concentração e das condições de cultura, e, geralmente, estimulam a proliferação de fibroblastos e células musculares lisas.

3. O TGF- β é um agente fibrinogênico potente que estimula a quimiotaxia fibroblástica, intensifica a produção de colágeno, fibronectina e proteoglicanos. Ele inibe a degradação do colágeno pela diminuição das proteases matrizes e pelo aumento das atividades inibidoras da protease. O TGF- β está envolvido no desenvolvimento de fibrose numa variedade de condições inflamatórias crônicas, particularmente, em pulmões, rim e fígado.

4. O TGF- β tem um forte efeito antiinflamatório. Camundongos *Knockout* que não expressam o gene do TGF- β 1 tem inflamação disseminada e proliferação abundante de linfócitos, presumivelmente devido à proliferação das células-T desreguladas e ativação de macrófagos.

Fatores de Crescimento – FGFs (Fatores de Crescimento de Fibroblasto)

- Grande família de fatores de crescimento polipeptídicos que interagem com receptores do tipo tirosina-quinase (FGFRs) para mediar o crescimento e desenvolvimento
 - envolvidos em vários processos biológicos durante a embriogênese e vida adulta, incluindo
 - nidação
 - diferenciação celular
 - morfogênese
 - angiogênese
 - remodelação tecidual
 - cicatrização de feridas
 - inflamação
 - tumorigênese
 - presentes desde nematódeos até humanos



bioloja.bio.br

Fator de crescimento de Fibroblasto: família de fatores de crescimento contendo mais de 20 membros, dos quais FGF ácido (aFGF, FGFA ou FGF-1) e FGF básico (bFGF, FGFB ou FGF-2) são os melhores caracterizados.

Vários FGFs com expressão no sistema nervoso central.

Figura: HPSG= cadeia de proteoglicano heparan sulfato.

Fatores de Crescimento – FGFs (Fatores de Crescimento de Fibroblasto)

- Funções específicas
 - angiogênese
 - FGF-2 → envolvido na geração de angioblastos
 - indução dos estágios necessários à nova formação vascular
 - remodelação tecidual e cicatrização de feridas
 - promovem migração de macrófagos, fibroblastos, células epiteliais e endoteliais em tecidos danificados
 - desenvolvimento muscular esquelético e maturação hepática durante a embriogênese
 - FGF-6 → induz proliferação de mioblastos e suprime diferenciação dos miócitos
 - maior oferta de miócitos proliferantes (mioblastos)
 - FGF-1 e FGF-2 → envolvidos na especialização do fígado
 - hematopoese
 - implicados na diferenciação específica das células sanguíneas e no desenvolvimento do estroma da medula óssea

Fatores de Crescimento – FGFs (Fatores de Crescimento de Fibroblasto)

- Vertebrados
 - FGFs altamente conservados na estrutura do gene e na sequência de aminoácidos
 - compartilham 13-71% de identidade de aminoácidos
- Humanos → 22 membros
 - massa molecular variando entre 7 kDa (FGF-1) a 38 kDa (FGF-5)
 - entre 60 (variante de *splicing* do FGF-1) a 288 (FGF-2) aminoácidos

Fatores de Crescimento – FGFs (Fatores de Crescimento de Fibroblasto)

Gene	Localização cromossômica	Gene	Localização cromossômica
FGF-1	5q31.3	FGF-12	3q28-q29
FGF-2	4q27-q28	FGF-13	Xq26.3-q27.1
FGF-3	11q13.3	FGF-14	13q33.1
FGF-4	11q13.3	FGF-16	Xq21.1
FGF-5	4q21.21	FGF-17	8p21.3
FGF-6	12p13.32	FGF-18	5q35.1
KGF FGF-7	15q21.2	FGF-19	11q13.3
FGF-8	10q24.32	FGF-20	8p22
FGF-9	13q12.11	FGF-21	19q13.33
FGF-10	5p12	FGF-22	19p13.3
FGF-11	17p13.1	FGF-23	12p13.32

FGF-1 e FGF-2 são os melhores caracterizados

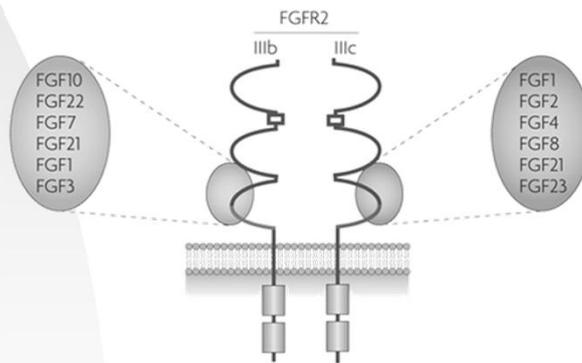
bioloja.bio.br

FGF-15: Esta molécula existe apenas em camundongos e consiste de uma proteína com 218 aminoácidos.

FGF-7: também chamado de Fator de Crescimento de Queratinócitos (KGF).

Fatores de Crescimento – FGFs (Fatores de Crescimento de Fibroblasto)

□ Especificidade entre FGF-FGFR



Adaptado de: *Nature Rev. Cancer* 10: 116-129, 2010

bioloja.bio.br

Os FGFs são reconhecidos por uma família de receptores de superfície celular que tem atividade tirosina quinase intrínseca.

Fatores de Crescimento – FGF-1 (Fator de Crescimento de Fibroblasto-1)

- Nomes alternativos
 - Fator de crescimento de fibroblasto ácido (FGFA ou aFGF)
 - Fator de crescimento de células endoteliais (ECGFA)
 - inclui ECGF alfa (ECGFA) e ECGF beta (ECGFB)
 - Fator de crescimento ligado à heparina-1 (HBGF1)
- Funções
 - indutor de migração e proliferação de células endoteliais
 - neovascularização → potente indutor de angiogênese
 - importante no processo de cicatrização
 - se liga à heparina, que potencializa sua atividade biológica
 - papel importante no desenvolvimento embrionário
 - indutor potente da síntese de DNA em vários tipos de células das linhagens do mesoderma e neuroectoderma

Fatores de Crescimento – FGF-2 (Fator de Crescimento de Fibroblasto-2)

- Nome alternativo
 - Fator de crescimento de fibroblasto básico (FGFB ou bFGF)
- Funções
 - mitogênico, angiogênico e fator neurotrófico de amplo espectro
 - expresso em níveis baixos em muitos tecidos e tipos celulares
 - atinge concentrações elevadas no cérebro e hipófise (pituitária)
- Implicado em um uma variedade de processos fisiológicos e patológicos
 - desenvolvimento dos membros
 - angiogênese
 - cicatrização de feridas
 - crescimento tumoral

Fatores de Crescimento – IGFs (Fatores de Crescimento Semelhantes à Insulina)

- Também chamados somatomedinas
- Constituem uma família de peptídeos que desempenham papéis importantes no crescimento e desenvolvimento de mamíferos
 - IGF-1 e IGF-2 medeiam muitos dos efeitos promovidos pelo hormônio do crescimento (GH)
- Três somatomedinas principais caracterizadas

Sigla	Nome	Localização cromossômica
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina-I ou somatomedina C	12q23.2
IGF-2	Fator de crescimento semelhante à insulina-II ou somatomedina A	11p15.5
VTN	Vitronectina ou somatomedina B	17q11.2

Fatores de Crescimento – IGFs (Fatores de Crescimento Semelhantes à Insulina)

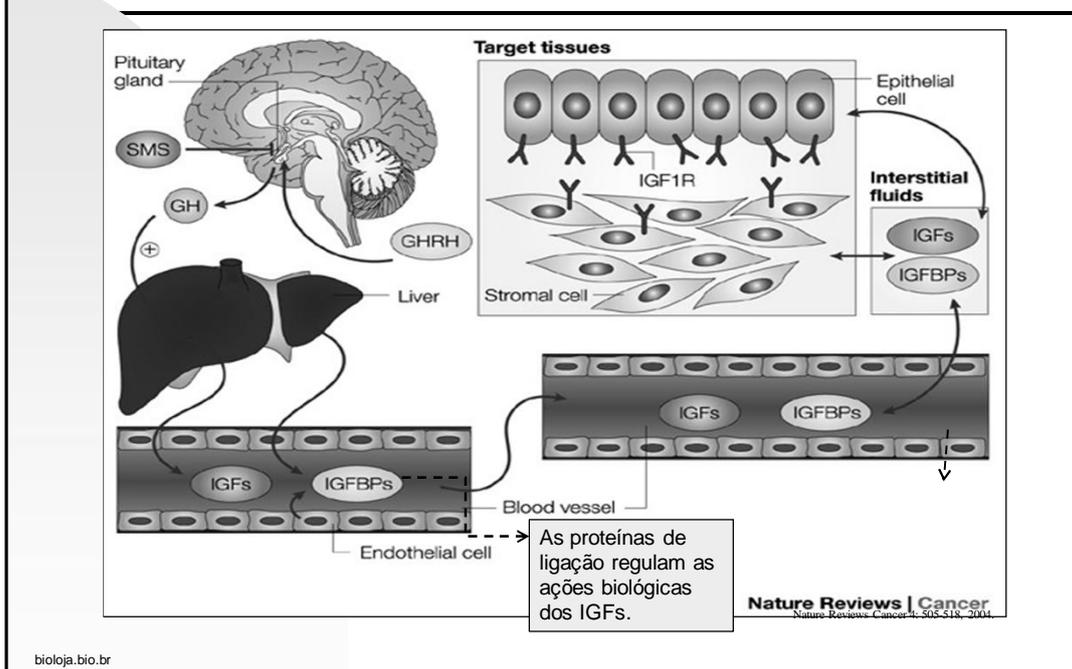
- Funções gerais
 - IGF-1 e IGF-2
 - mediação da ação do hormônio do crescimento (GH)
 - atividade sobre o metabolismo intermediário, a proliferação, o crescimento e a diferenciação celular
 - estimulação do crescimento de células em cultura
 - estimulação da ação da insulina
 - envolvimento no desenvolvimento e crescimento
 - Vitronectina
 - promove a fixação e disseminação de células animais *in vitro*
 - inibe a citólise pelo complexo C5b-9 do complemento
 - modula a ação da antitrombina III sobre a trombina na coagulação do sangue
- Ações autócrinas, parácrinas e endócrinas

bioloja.bio.br

Os IGFs (IGF-1 e IGF-2) são fatores de crescimento produzidos na maioria dos órgãos e tecidos do organismo. Apresentam elevado grau de homologia estrutural com a pró-insulina e têm atividade sobre o metabolismo intermediário, a proliferação, o crescimento e a diferenciação celular.

Vitronectina: A antitrombina III (AT III) é um dos principais inibidores dos fatores de coagulação ativados. Inativa a trombina e os fatores IXa, Xa, XIa, XIIa. Sua atividade é amplificada pela heparina.

GH e IGFs (Somatomedinas)



IGFs: Fatores de crescimento semelhantes à insulina ou Somatomedinas.

IGF-1: Fator de crescimento semelhante à insulina-I ou Somatomedina C.

Os IGFs exercem suas ações mediante interação com dois diferentes receptores denominados receptores de IGF tipo 1 (IGF1R) e tipo 2 (IGF2R). A maioria das ações conhecidas dos IGFs é mediada via IGF1R, não sendo ainda claro o papel fisiológico do IGF2R. Os IGFs podem ainda interagir, com menor afinidade, com os receptores de insulina (IR). A presença dos receptores de IGF em diversos tipos celulares, associada à expressão dos genes dos IGFs em vários tecidos, permite aos IGFs ações autócrinas, parácrinas e endócrinas.

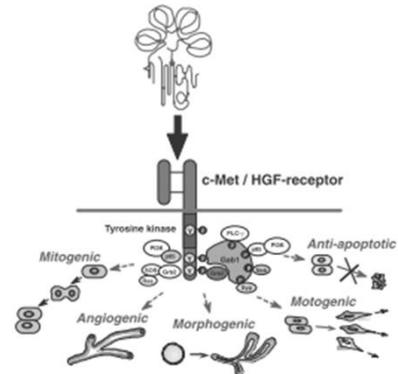
Os IGFs associam-se à família de proteínas transportadoras denominadas *insulin-like growth factor binding proteins* ou IGFBPs. Seis IGFBPs foram clonadas e sequenciadas: IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3, IGFBP-4, IGFBP-5 e IGFBP-6. Além de aumentarem a vida média dos IGFs, as IGFBPs modulam suas ações autócrinas, parácrinas e endócrinas, podendo tanto potencializá-las quanto inibi-las. Assim como os IGFs, as IGFBPs são produzidas em diversos órgãos e tecidos do organismo. Cada IGFBP possui regulação independente e algumas características próprias, podendo apresentar ações independentes dos IGFs na apoptose e no crescimento celular.

O GH liga-se fracamente às proteínas plasmáticas. Por conseguinte, é rapidamente liberado do sangue circulante para os tecidos, tendo meia-vida no sangue de menos de 20 minutos. Por outro lado, o IGF-1 liga-se fortemente a uma proteína transportadora no sangue (IGFBP), que também é produzida em resposta ao hormônio do crescimento. Como consequência, o IGF-1 é liberado muito lentamente para os tecidos, com meia-vida de cerca de 20 horas. Isso, naturalmente, prolonga muito os efeitos dos surtos de secreção do hormônio do crescimento sobre o processo de crescimento.

Explicação da figura: A maior parte dos fatores de crescimento semelhantes à insulina é produzida no fígado. A produção de IGF-1 hepático está sujeita a regulação complexa por fatores hormonais e nutricionais. O hormônio de crescimento (GH), que é produzido pela hipófise anterior (adenohipófise) sob controle do hormônio liberador de GH (GHRH) e somatostatina (SMS), é um estimulador-chave da produção de IGF1. Várias proteínas de ligação ao IGF (IGFBPs) são também produzidas no fígado. Nos tecidos responsivos ao IGF, os ligantes IGF-1 (somatomedina-C) e IGF-2 (somatomedina-A), bem como IGFBPs, podem ser entregues através da circulação a partir do fígado (uma ação endócrina), mas os IGF e IGFBP podem também ser produzidos localmente, através de mecanismos autócrinos e parácrinos. Estes mecanismos implicam frequentemente em interações entre subpopulações estromais e células epiteliais.

Fatores de Crescimento – HGF (Fator de Crescimento do Hepatócito)

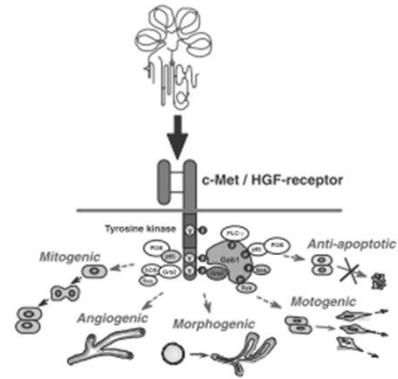
- Purificado a partir de plaquetas de rato
 - inicialmente descoberto como um mitógeno de hepatócitos de ratos adultos
- Atua via fosforilação da tirosina do seu receptor → produto do proto-oncogene c-Met
 - superexpressado em tumores humanos



Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 86(6):588-610. 2010.

Fatores de Crescimento – HGF (Fator de Crescimento do Hepatócito)

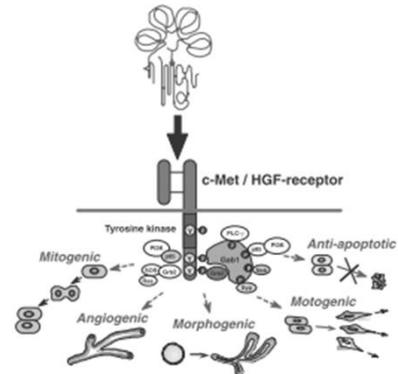
- Funções
 - tem efeito mitogênico na maioria das células epiteliais, incluindo
 - hepatócitos
 - epitélio biliar
 - epitélio dos pulmões
 - glândula mamária
 - pele
 - outros tecidos



Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 86(6):588-610, 2010.

Fatores de Crescimento – HGF (Fator de Crescimento do Hepatócito)

- Funções
 - atua como morfogênico no desenvolvimento embrionário
 - sinalização do HGF é necessária à sobrevivência durante o desenvolvimento embrionário
 - promove a dispersão e migração celulares

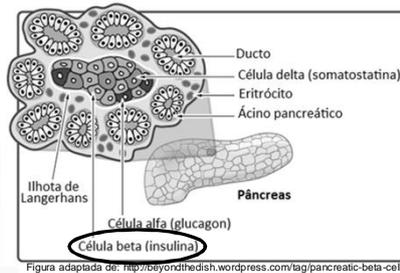


Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 86(6):588-610, 2010.

Fatores de Crescimento – HGF (Fator de Crescimento do Hepatócito)

□ Funções

- envolvido não só na reparação de tecidos, mas também na homeostase metabólica
- estimula a mitogênese e a produção de insulina pelas células β do pâncreas



Fatores de Crescimento – Neurotrofinas

- Regulam o desenvolvimento, a manutenção e a função do sistema nervoso dos vertebrados
 - 4 neurotrofinas derivadas de um gene ancestral comum
 - semelhantes em estrutura e sequência

Sigla	Nome	Localização cromossômica
NGF	Fator de crescimento neural	1p13.2
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro	11p14.1
NT3	Neurotrofina-3	12p13.31
NT4	Neurotrofina-4	19q13.33

bioloja.bio.br

NGF: Envolvido na regulação do crescimento e diferenciação de neurônios simpáticos e de certos neurônios sensoriais.

BDNF: Considerado como principal neurotrofina do cérebro: modula diversas funções sinápticas, induzindo estímulo a maturação, nutrição, crescimento e integridade neuronais.

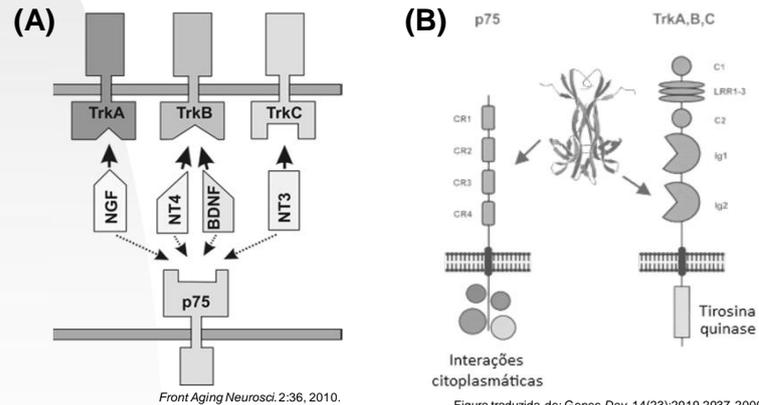
NT-3: Fator neurotrófico que estimula o crescimento e diferenciação de novos neurônios e sinapses, atuando também na diferenciação de neurônios já existentes.

NT-4: Também conhecido como neurotrofina 5 (NT-5) ou neurotrofina 4/5 (NT4/5). Efeitos neurotróficos em algumas subpopulações de neurônios: promove a sobrevivência de neurônios motores e sensoriais.

Duas outras neurotrofinas, NT6 (neurotrofina-6) e NT7 (neurotrofina-7), foram identificadas somente em peixes.

Fatores de Crescimento – Neurotrofinas

- Ativam 2 classes diferentes de receptores (NGFRs)
 - família Trk de receptores tirosina quinases
 - p75(NTR)
 - membro do receptor da superfamília TNF (Fator de Necrose Tumoral)



bioloja.bio.br

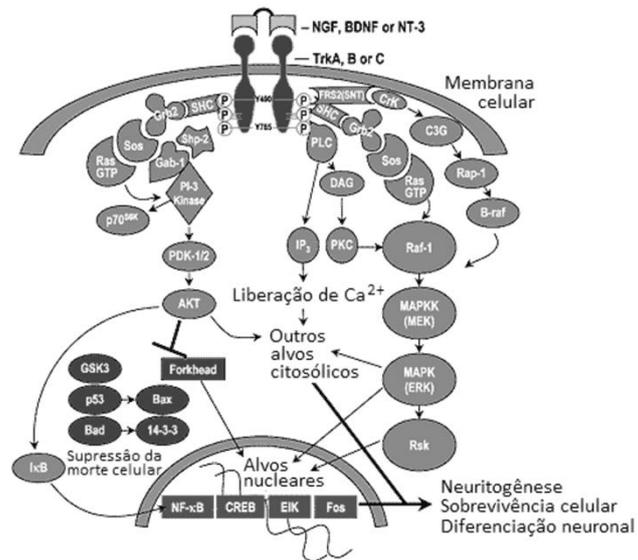
Figura A: NGF liga-se especificamente aos receptores TrkA; BDNF e NT4 ligam-se especificamente a TrkB; e NT3 ativa principalmente receptores TrkC. Todas essas neurotrofinas também ligam e sinalizam através do receptor de baixa afinidade p75(NTR).

A sinalização mediada por receptores tirosina quinase endógenos parece promover a sobrevivência e/ou diferenciação em todas as populações neuronais examinadas até agora.

O fator de necrose tumoral (TNF) é uma citocina diretamente envolvida nas reações de fase aguda nos processos de inflamações sistêmicas.

Fatores de Crescimento – Neurotrofinas

- Sintetizadas como pró-neurotrofinas
- Clivadas para a formação de proteínas biologicamente ativas (homodímeros)



Fatores de Crescimento envolvidos na Regeneração e Cicatrização de Ferida

Fator de crescimento	Sigla	Fonte	Funções
Fator de crescimento epidérmico	EGF	Plaquetas, macrófagos, saliva, urina, leite, plasma	Mitogênicos aos ceratinócitos e fibroblastos; estimula a migração de ceratinócitos e formação do tecido de granulação
Fator transformador de crescimento alfa	TGF- α	Macrófagos, linfócitos-T, ceratinócitos, e muitos tecidos	Similar ao EGF; estimula a replicação de hepatócitos e certas células epiteliais
Fator de crescimento do hepatócito/fator dispersante	HGF	Células mesenquimatosas	Intensifica a proliferação de células endoteliais e epiteliais e de hepatócitos; aumenta a motilidade celular
Fator de crescimento celular endotelial vascular (isoformas A, B, C, D)	VEGF	Células mesenquimatosas	Aumenta a permeabilidade vascular; mitogênico às células endoteliais
Fator de crescimento derivado das plaquetárias (isoformas A, B, C, D)	PDGF	Plaquetas, macrófagos, células endoteliais, ceratinócitos, células musculares lisas	Quimiotático aos PMNs, macrófagos, fibroblastos e células musculares lisas; ativa os PMNs, macrófagos e fibroblastos; mitogênico aos fibroblastos, às células endoteliais e células musculares lisas; estimula a produção de MMPs, fibronectina e AH; estimula a angiogênese e contração da ferida; remodelação; inibe a agregação plaquetária; regula a expressão da integrina
Fator de crescimento do fibroblasto-1 (ácido), -2 (básico) e família	FGF	Macrófagos, mastócitos, linfócitos-T, células endoteliais, fibroblastos e muitos tecidos	Quimiotático aos fibroblastos; mitogênico aos fibroblastos e ceratinócitos; estimula a migração do ceratinócito, angiogênese, contração da ferida e deposição da matriz

PMNs = leucócitos polimorfonucleares; MMPs= metaloproteínas da matriz; AH= ácido hialurônico

Fatores de Crescimento envolvidos na Regeneração e Cicatrização de Ferida

Fator de crescimento	Sigla	Fonte	Funções
Fator de crescimento transformador beta (isoformas 1, 2, 3); outros membros da família são BMP e activina	TGF- β	Plaquetas, linfócitos-T, macrófagos, células endoteliais, ceratinócitos, células musculares lisas, fibroblastos	Quimiotáticos aos PMNs, macrófagos, linfócitos, fibroblastos e células musculares lisas; estimula a síntese do TIMP, migração do ceratinócito, angiogênese e fibroplasia; inibe a produção das MMPs e proliferação do ceratinócito; regula a expressão da integrina e outras citocinas; induz à produção do TGF- β
Fator de crescimento do ceratinócito (também denominado FGF-7)	KGF	Fibroblastos	Estimula a migração, proliferação e diferenciação do ceratinócito
Fator de crescimento semelhante à insulina-1	IGF-1	Macrófagos, fibroblastos e outras células	Estimula a síntese dos proteoglicanos sulfatados, colágeno, migração do ceratinócito e proliferação de fibroblastos; efeitos endócrinos similares ao hormônio do crescimento

PMNs = leucócitos polimorfonucleares; TIMP= inibidor tecidual da metaloproteína da matriz

Fatores de Crescimento envolvidos na Regeneração e Cicatrização de Ferida

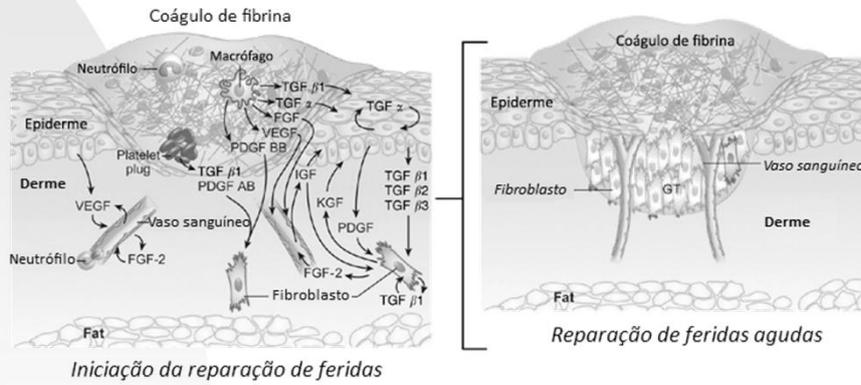


Figura adaptada de: *J. Invest. Dermatol.* 127:1018-1029, 2007.

Citocinas envolvidas na Regeneração e Cicatrização de Ferida

Citocina	Sigla	Fonte	Funções
Fator de necrose tumoral	TNF	Macrófagos, mastócitos, linfócitos-T	Ativa os macrófagos; regula outras citocinas; funções múltiplas
Interleucinas	IL-1 etc.	Macrófagos, mastócitos, ceratinócitos, linfócitos e muitos tecidos	Muitas funções. Alguns exemplos: quimiotático aos PMNs (IL-1) e fibroblastos (IL-4), estimulação da síntese de MMP-1 (IL-1), angiogênese (IL-8), síntese de TIMP (IL-6); regulação de outras citocinas
Interferons	IFN- α etc.	Linfócitos e fibroblastos	Ativa os macrófagos; inibe a proliferação de fibroblasto e síntese de MMPs; regula outras citocinas

PMNs = leucócitos polimorfonucleares; MMPs= metaloproteínas da matriz; TIMP= inibidor tecidual da metaloproteína da matriz

Bibliografia Principal

- ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H.; POBER, J.S. *Imunologia celular e molecular*. 4ª ed., Rio de Janeiro, Livraria e Editora Revinter Ltda, 2003.
- ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P. Extracellular Control of Cell Division, Cell Growth, and Apoptosis. In: *Molecular Biology of the Cell*. 4ª ed. New York, Garland Science, 2002. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26877>> Acesso em 16/10/2013.
- ANDRAE, J.; GALLINI, R.; BETSHOLTZ, C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev.* 22: 1276-1312, 2008.
- ATLAS OF GENETICS AND CYTOGENETICS IN ONCOLOGY AND HAEMATOLOGY. FIGF (c-fos induced growth factor (vascular endothelial growth factor D)). Disponível em <<http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/FIGFID40574chXp22.html>> Acesso em 21/10/2013.
- BIBEL, M.; BARDE, Y.A. Neurotrophins: key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system. *Genes Dev.* 14(23):2919-2937, 2000.
- CANALIS, E.; MCCARTHY, T.L.; CENTRELLA, M. Growth factors and cytokines in bone cell metabolism. *Annu. Rev. Med.* 42:17-24, 1991.

Bibliografia Principal

- CHEN, P.H.; CHEN, X.; HE, X. Platelet-derived growth factors and their receptors: Structural and functional perspectives. *Biochim. Biophys. Acta* 1834(10): 2176-2186, 2013.
- DA SILVA, E. Microlesões celulares induzidas pelo exercício físico e respostas adaptativas no músculo esquelético. *Efdeportes.com -Revista Digital - Buenos Aires - Año 14 - Nº 135 - Agosto de 2009*. Disponível em <<http://www.efdeportes.com/efd135/microlesoes-celulares-induzidas-pelo-exercicio-fisico.htm> > Acesso em 17/10/2013.
- DA SILVA, C.M.G.; FAUSTINO, L.R.; CELESTINO, J.J.H.; RODRIGUES, A.P.R.; FIGUEIREDO, J.R. Família Fator de Crescimento Epidermal e seu papel na função ovariana e desenvolvimento embrionário. *Acta Vet. Brasilica* 4(4): 215-226, 2010.
- GENE CARDS: The Human Gene Compendium. Disponível em <<http://www.genecards.org>> Acesso em 23/10/2013.
- GOUSTIN, A.S.; LEOF, E.B.; SHIPLEY, G.D.; MOSES, H.L. Growth Factors and Cancer. *Cancer Res.* 46: 1015-1029, 1986.
- GUYTON, A.C.; HALL, J.E. *Tratado de Fisiologia Médica*. 11ª ed. Rio de Janeiro, Ed. Elsevier, 2006.
- HUANG, E.J.; REICHARDT, L.F. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu. Ver. Neurosci.* 24:677-736, 2001.

Bibliografia Principal

- HUGO GENE NOMENCLATURE COMMITTEE (HGNC). VEGFC. Disponível em <http://www.genenames.org/data/hgnc_data.php?hgnc_id=12682> Acesso em 21/10/2013).
- JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. *Biologia Celular e Molecular*. 7ª Ed. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara koogan, 2000.
- KATZUNG, B.G.; MASTERS, S.B.; TREVOR, A.J. *Farmacologia Básica e Clínica*. 12ª ed. Porto Alegre, AMGH Editora Ltda, 2014.
- **KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; FAUSTO, N.; ASTER, J.C.: Robbins & Cotran: Patologia: Bases Patológicas das Doenças. 7ª ed. Rio de Janeiro, Elsevier, 2005.**
- NAKAMURA ,T.; MIZUNO, S. The discovery of hepatocyte growth factor (HGF) and its significance for cell biology, life sciences and clinical medicine. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 86(6):588-610, 2010.
- ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN (OMIM). Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>> Acesso em 21/10/2013).
- ORNITZ, D.M.; ITOH, N. Fibroblast growth factors. *Genome Biol*. 2001;2(3): 2(3):reviews3005.1–3005.12, 2001.
- RISSANEN, T.T.; MARKKANEN, J.E.; GRUCHALA, M.; HEIKURA, T.; PURANEN, A.; KETTUNEN, M.I.; KHOLOVÁ, I.; KAUPPINEN, R.A.; ACHEN, M.G.; STACKER, S.A.; ALITALO, K.; YLÄ-HERTTUALA, S. VEGF-D is the strongest angiogenic and lymphangiogenic effector among VEGFs delivered into skeletal muscle via adenoviruses. *Circ. Res*. 30;92(10):1098-1106, 2003.

bioloja.bio.br

OBS.: O livro destacado em negrito é o que está mais completo na parte dos fatores de crescimento, exceto IGF-1.