


# Angiogenesis and Anti-Angiogenic Treatments

# Anjiyogenez ve Anti-Anjiyogenik Tedaviler

Anjiyogenez / Angiogenesis

Ersin Demirer, Ömer Ayten, Dilaver Taş
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi, İstanbul, Türkiye

**Özet**

Vücudumuzdaki kan damarları vaskülogenez ve anjiyogenez yolları ile oluşmaktadır. Son yıllarda moleküler patoloji ve tümör biyolojisi alanlarında birçok yeni gelişmeler olmuştur. Anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktör arasındaki denge ile anjiyogenez düzenlenmektedir. Anjiyogenezin tümör büyümesinde anahtar bir rol oynamaktadır. Malign ve malign olmayan birçok hastalığın tedavisinde anjiyogenezi inhibe eden ilaçlar kullanılmaya başlamıştır. Tıp dünyasında malign hastalıklarda anjiyogenezin inhibisyonu çok ilgi çekmekte ve uzun dönem etkileri ve toksisiteleri araştırılmaktadır. Anjiyogenezin inhibisyonu tek başına bir tedavi seçeneği değildir. Konvansiyonel kemoterapi, radyoterapi, cerrahi, immunoterapi veya hormonal tedaviye destek vermektedir. Kolorektal kanser, renal hücreli karsinom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, glioblastoma, hepatosellüler karsinom, pankreatik nöroendokrin tümör, tiroid medüller kanser tedavilerinde kullanıma girmiştir.

**Anahtar Kelimeler**

Anjiyogenez; Anti-Anjiyogenik Tedaviler; Kanser

**Abstract**

Blood vessels in our body is developed by vasculogenesis and angiogenesis. There have been new advances in molecular pathology and tumor biology areas in recent years. Angiogenesis is modulated by the balance between angiogenic and anti-angiogenic factors. Angiogenesis plays a key role in tumor growth. Drugs inhibiting angiogenesis have been in use in various malign or non-malign diseases. Inhibition of angiogenesis in malign diseases is a very attractive subject in medicine and studies are going on about long term affects and toxicities. Inhibition of angiogenesis is not an only treatment choice alone. It is a supplemental treatment option applied with conventional chemotherapy, radiotherapy, surgery, immunotherapy and hormonal therapy. It has been used in colorectal carcinoma, renal cell carcinoma, non-small cell lung cancer, glioblastoma, heoatocellular carcinoma, pancreatic neuroendocrine tumor, tyroid medullary cancer.

**Keywords**

Angiogenesis; Anti-Angiogenic Treatments; Cancer

DOI: 10.4328/JCAM.1310 Received: 27.09.2012 Accepted: 13.10.2012 Printed: 01.01.2014 J Clin Anal Med 2014;5(1): 75-9
Corresponding Author: Ersin Demirer, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi, Üsküdar, İstanbul, Türkiye.
T.: +90 2165422020 F.: +90 2163487880 E-Mail: drersin73@yahoo.com

## Giriş

### *Anjiyogenez*

Vücudumuzdaki kan damarları vaskülogenez ve anjiyogenez yolları ile oluşmaktadır. Vaskülogenez, primitif damar oluşumudur ve endotel hücre prekürsörleri olan anjiyoblastlardan farklılaşmaktadır. Anjiyoblastlar, ekstraembriyonik mezodermden gelişen mezenşimal hücre topluluğundan meydana gelmektedirler. Anjiyoblastlar çoğalıp birleşerek öncül damar yapıları olan primer kapiller pleksusu oluştururlar. Neticesinde primer kapiller pleksustan yeni damar yapıları filizlenirler ve dallanırlar [1].

Gelişimin ilk haftalarında çevre dokudan difüzyon ile beslenen embriyo, büyüdükçe artan besin ve oksijen talebini karşılayamamaktadır. Bu nedenle erken dönemde (üçüncü haftanın başında) anjiyogenezis (kan damarı oluşumu) başlar. Anjiyogenez çoğu zaman doku ve organların oluşumu için embriyonik fazda meydana gelmektedir. Yetişkinde ovaryan siklus ve yara iyileşmelerinde de anjiyogenez izlenmektedir [2].

Anjiyogenez, büyüme ve gelişme ile yara iyileşmesi gibi süreçlerde olması beklenen bir olaydır. Bununla beraber bazı durumlarda patolojik de olabilmektedir. Anjiyogenezi tetikleyen ve önleyen faktörler arasındaki denge bozulduğu takdirde dengenin bozulduğu yön lehine anjiyogenezde eksiklik veya fazlalık görülebilir [1].

Kanserlerde, romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi inflamatuar hastalıklarda, maküler dejenerasyon gibi değişik göz hastalıklarında patolojik olarak anjiyogenez meydana gelmektedir. Periferik arter hastalıkları, kalp yetmezliği, infertilite ve gecikmiş yara iyileşmesi gibi durumlarda ise anjiyogenezde yetersizlikler saptanmıştır [3].

Fizyolojik anjiyogenez ve patolojik anjiyogenez sonucu oluşan damar yapılarında farklılıklar mevcuttur. Patolojik angiyogenez ile oluşan kan damarlarında lümen başına düşen endotel sayısı artmaktadır.

Endotel tabakası içerisinde tümör hücreleri izlenebilir. Tümör mikro damarlanmasında sırası ile arter, arteriyol, kapiller, postkapiller venül, venül ve ven dizilimi bozulmakta ve tümör içerisindeki damarsal yapılanmalar heterojenite gösterebilmektedir [4]. Tümör hücreleri kanserli hücrelerin büyümesi için gerekli olan besinleri alabilmek için tümör hücreleri tarafından salgılanan maddeler ile anjiyogenezi uyarmaktadır. Tümör dokusunun büyümesi, invazyonu ve metastazı için gerekli olan oksijen, besin maddeleri ve büyüme faktörlerinin sağlanması için yeni damar oluşumuna ihtiyaç vardır. Hızla büyüyen tümörler, tümör kitlesi 1-2 $mm^3$'lük hacime ulaştıklarında besin ve oksijen desteği için anjiyogenezi uyarırlar. Yeni damar oluşumu gerçekleşmediğinde etraf dokudan difüzyon ile beslenen tümör dokusu, en fazla 0.5-1$cm^3$'lük hacime kadar büyüyebilirler. Daha fazla büyüyebilmeleri için anjiyogenez gereklidir [5].

Yeni damar yapılarının oluşumu genel olarak dört basamakta gerçekleşmektedir;

1. Bazal membranın ve ekstra-sellüler matriksin proteazlar tarafından yıkılması,
2. Anjiyogenik uyarıya doğru endotel hücrelerinin göçü,
3. Endotel hücrelerin prolifere olması,
4. Kapiller tüp formasyonu ve endotel hücrelerin olgunlaşması [1].

Yeni oluşan mikrodamarların olgunlaşması ve yapılandırılması proanjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörler arasındaki dengeye bağlıdır. Bu süreç mikrovasküler düzeyde birden çok proanjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörün koordinasyonu ile olmaktadır. Bu faktörler tümör hücreleri, monosit ve fibroblast gibi ortamdaki hücrelerden veya kollajen matriksin yıkımı sonrasında ortaya çıkabilir. Anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörler ve etki yerleri Tablo 1'de gösterilmektedir [6].

Tablo 1. Proanjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörler

| Anjiyogenezi inhibe edenler | Anjiyogenezi uyaranlar |
|---|---|
| Trombospondin | Vasküler endotelial büyüme faktörü |
| Anjiyostatin (plasminojen kısmı) | Ana Fibroblast büyüme faktörü |
| Endostatin (kollajen XVIII kısmı) | Asit Fibroblast büyüme faktörü |
| AaAt (antithrombin III kısmı) | Platelet kaynaklı büyüme faktörü |
| Vazostatin | Hepatosit büyüme faktörü |
| Prolaktin | Epidermal büyüme faktörü |
| Troponin 1 | Insulin-benzeri büyüme faktörü |
| Anjiyopoietin-2 | Dönüşen büyüme faktörü a |
| Alfa interferon | Dönüşen büyüme faktör b |
| Gamma interferon | Tümör nekrosis faktör a |
| İnterlökin 12 | Plasental büyüme faktörü |
| Fibronektin | Anjiyopoietin-1 |
| Metalloproteinaz doku inhibitörleri | Anjiyogenin |
| Plazminojen aktivatör inhibitör 1 | Pleotrofin |
| Platelet faktör 4 (PF 4) | Interlökin 8 |
| Pigment epitelial hücre faktörü | Granulosit-koloni uyarıcı faktör |
| Retinoik asid | Proliferin |
| | Leptin |

Bu faktörler içerisinde en önemli olanı vasküler endotelyal büyüme faktörüdür (VEGF). İlk bulunduğunda vasküler endotelyal permeabilite faktörü (VEPF) olarak adlandırılan bu faktör günümüzde VEGF-A olarak adlandırılmaktadır. VEGF, 46 kDa ağırlığında, homodimerik, heparine bağlı glikoprotein yapısında bir moleküldür. VEGF A, B, C, D, E, plasental büyüme faktörü (PIGF) ve VEGF-F adı verilen yedi alt grubu ve amino asit sayılarına göre VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF183, VEGF189 ve VEGF206 olarak adlandırılan izoformları bulunmaktadır [7,8].

VEGF'in etkisini gösterebilmesi için, endotel hücreleri ve lenf damarları üzerinde bulunan özgün transmembran tirozin kinaz reseptörlerine bağlanması gereklidir. Bağlanma sonucu aktifleşen VEGF reseptörleri hücre içerisinde sinyal iletisi sağlayan bir dizi proteini fosforilize eder. Bu olay da ikincil habercilerin oluşmasına katkıda bulunarak, endotel hücrelerin çoğalmasını ve göçünü sağlar.

***VEGF anjiyogenezde;***

1. Nitrik oksit salınımını indükleyerek damar permeabilitesini arttırır,
2. Bazal membran ve matriks yıkımını artırır,
3. Anjiyopoietinler sayesinde endotel hücrelerin farklılaşmasında ve maturasyonunda rol oynar [9].

VEGF, erken vasküler gelişimden tüp formasyonu oluşumuna kadar etkili bir maddedir. Bu aşamadan sonra damar stabilizasyonu için anjiyopoietin (Ang) endotel ile ilişkiye girerek, periendotelyal hücreleri toplar ve damar stabilizasyonu sağlanır.

Fizyolojik bir süreç olan anjiyogenez kaskadı, son yıllarda moleküler patolojide gerçekleşen gelişmeler sayesinde tümör biyolojisi üzerine yapılan çalışmalarda keşfedilen birçok anjiyogenik ve antianjiyogenik faktör arasındaki denge ile düzenlenir. Denge anjiyogenik faktörler lehine bozulduğunda patolojik anjiyogenez gelişir. Patolojik anjiyogenez tümör gelişimi ve yayılmasında rol oynayan önemli bir faktördür. Tümör, anjiyogenez olmaksızın en fazla 3 mm çapa kadar büyüyebilmektedir [10].

Anjiyogenik faktörlerin en önemlisi birçok benign ve malign hastalığın patolojisinde rol oynadığı uzun yıllardır bilinen, hakkında en kapsamlı araştırmalar yapılan VEGF'dir. Bu çalışmalar esnasında son on yılda bulunmuş olan anjiyopoietinler ise, bilinen en önemli etkileri damar maturasyonu ve stabilizasyonu basamak-

ları üzerine olan bir büyüme faktör ailesidir [11].

Vasküler endotel üzerine etkili bir büyüme faktör ailesi olan anjiyopoietinler son yıllarda tümör biyolojisindeki çalışmalarda VEGF araştırılırken keşfedilmiştir. Kırkaltı kDa ağırlığında, glikoprotein yapıda molekül olan anjiyopoietinler amino terminal ucunda anjiyopoietine spesifik alan içeren glikoprotein yapıda moleküllerdir. Ang 1, 2, 3 ve 4 olmak üzere dört üyesi vardır. En iyi bilinen üyeler Ang 1 ve Ang 2'dir. Ang 3 (Ang 4 'ün fare ortoloğu) ve Ang 4' ün etkileri net olarak bilinmemektedir [12].

Tie 1 ve Tie 2 reseptörleri immunglobulin ve epidermal büyüme faktör homoloğu olan tirozin kinaz reseptörleridir. Anjiyopoietinler, endotele özgü tirozin kinaz üyesi bu reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler. Tie reseptörleri anjiyopoietinlerin bağlandığı ekstra sellüler amino terminal alan , transmembranal alan ve hücre içi tirozin kinaz alanı olmak üzere üç bölümden oluşur. Anjiyopoietinler etkilerini Tie 2 reseptör üzerinden gösterirler. Tie 2 reseptöre bağlanıldığında, reseptörde dimerizasyon, otofosforilasyon ve hücre içi sinyal iletim yollarında aktivasyon başlar. Aktiflenen hücre içi iletim sistemine bağlı damar stabilizasyonu kontrolü sağlanır [12]. Tie 1'in fonksiyonları tam olarak bilinmemekle beraber, anjiyopoietinlerin Tie 2'ye bağlanmalarını ve sinyal iletimini düzenlediği düşünülmektedir [13].

Embriyogenezde vasküler gelişim için gerekli olan Ang/Tie 2 sinyal sistemi inaktif olan farelerde yapılan çalışmalarda farelerde primer vasküler kompleks oluşumuna kadarki süreçte anormallik saptanmamış iken bu aşamadan sonraki kompleks damar ağlarının oluşumu ve damar stabilizasyonuna geçiş gözlenmemiştir. Bu farelerin embriyogenezin 9. ile 11. günleri arasında öldüğü tespit edilmiştir [14,15].

Perivasküler hücrelerden veya mural hücrelerden (perisit, endotel düz kas hücreleri) salındığı bilinen Ang 1 endotel hücrelerinin kendi içerisindeki ve çevresindeki destek doku (düz kas ve ECM) ile ilişkisini güçlendirerek damar stabilizasyonunu sağlar. VEGF ile ilişkili inflamasyonu azaltıcı etkisini adhezyon moleküllerinin salınımını inhibe ederek gösterir [16,17].

Ang 1'in fazla salınımının damar sayısını artırmadan damar genişlemesine yol açtığını, ancak genişlemiş damarların geçirgenliğinin azalttığını gösterilmiştir [18].

Ang 2, ortamda Ang 1 varlığında etkisini ters yönde gösterir iken, Ang 1 yokluğunda Ang 1 ile aynı etkiyi gösterir (yarışmalı inhibitör). Ang 2'nin bu etkisi doz bağımlıdır. Endotel hücreleri tarafından üretilerek, Weibel-Palade cisimciklerinde depolanan Ang 2'nin salınımı endotel hüclerinin stres altında olduğu durumlarda VEGF, fibroblast büyüme faktörü ve hipoksi tarafından indüklenir. Weibel-Palade cisimciklerinden salınan Ang 2, Tie 2 reseptörlerine bağlanarak Ang 1'in etkisini inhibe eder. Endoteli inflamatuvar ajanlara duyarlı hale getirir (damar destabilizasyonu) ve VEGF'in aracılık ettiği anjiyogenezi kolaylaştırır [19,20].

Yetişkin farelerde ve insanlarda sadece damarın yeniden yapılandırılmasında (remodeling) salgılanan Ang 2'nin fazla salınımının transgenik fare embriyonlarında endotel hücreler ile periendotelyal hücreler arasındaki bağlara zarar verdiği, bunun da Ang 1'i olmayan fare embriyolarına benzer şekilde, damar yapısında ciddi hasarlara yol açtığı tespit edilmiştir [20].

Ang 2'nin anjiyogenezdeki rolü VEGF-A ile ilişkilidir. VEGF-A varlığında Ang 2 damar destabilizasyonunu sağlar ve vasküler filizlenmeyi destekler. VEGF-A yokluğunda ise baskılayıcı bir rol oynayarak vasküler regresyonu hızlandırır [21].

Tümör kaynaklı VEGF artışı tümör anjiyogenezinde Ang 2'nin salınımını uyarır. İnsulin benzeri büyüme faktörü 1, platelet orjinli büyüme faktörü (PDGF), hipoksi Ang 2'yi uyaran başlıca diğer faktörlerdir.

Tümör anjiyogenezinde Ang 2 ve VEGF-A yakın ilişkisini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Normal bir dokuda Ang 1 salınımı daha ön planda iken tümör dokusunda Ang 2 salınımı ön plandadır. Bu durumun tümör anjiyogenezinde ana basamak olduğu düşünülmektedir [22]. Tümörlerden salınan Ang 2'nin adapte olmuş endotel üzerine parakrin etkileri tümör büyümesini ve vaskülarizasyonu artırırken, sistemik artmış Ang 2'nin tümör büyümesini azalttığı ve damar regresyonuna yol açtığı tespit edilmiştir. Bu durum ortamdaki VEGF-A varlığı ile ilişkili bulunmuştur. Tümör dokusunda VEGF-A varlığında Ang 2, tümör dokusunda damar destabilizasyonunu sağlar, VEGF-A etkilerini artırararak yeni damar oluşumlarını destekler [23].

Ang 2, akciğer kanseri dışında birçok tümörün progresyonunu, invazyonunu, metastatik özelliklerini ve prognozunu etkiler. Meme, karaciğer, serviks, akut myeloid lösemi ve küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde dolaşımda Ang 2'nin arttığı ve kötü prognoz göstergesi olduğu saptanmıştır [24-27].

Son yıllara nadir de olsa terapötik amaçlı Ang 2'yi hedef alan çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır. İnsan epidermoid kanser ve kolon kanseri ksenogrefti taşıyan farelerde tümör hücre proliferasyonunun baskılandığını gösteren yayınlar bulunmaktadır. Spesifik Anti Ang 2 antikoru enjekte edilen farelerde VEGF aracılı korneal anjiyogenez inhibe edildiği gösterilmiştir [28].

Düşük serum Ang 2 düzeyine sahip hastaların ortalama yaşam süreleri daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca küçük hücreli dışı akciğer kanserinde uzak organ metastazı olanlarda serum Ang 2 düzeyleri olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır [26,27].

VEGF ve anjiyopoietinlerin varlığının papiller tiroid kanserinin prognozuna etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, tiroid papiller kanserli dokularda Ang 1, Ang 2, VEGF ve Tek/Tie-2 reseptör ekspresyonlarının yüksek olduğu ve yine Ang 1 ekspresyonunun metastazı olan olgularda arttığı gösterilmiştir [29].

Epiteliyal ovarian tümörlerde immünohistokimyasal yöntemle anjiyogenezis sürecinde rol oynayan birçok anjiyogenetik regülatörlerden bazıları olan, Ets-1, Ang 2 ve proteaz inhibitör maspinin ekspresyon derecesinin araştırıldığı bir çalışmada, Ang 2 ekspresyonu ile ovarian kanserin patolojik parametreleri arasında net bir ilişki kurulamamış. Ekstraselüler matriksin remodelingi aşamasında ve anjiyogenezisin bir amacı olan tümör metastazı sürecinde önemli bir role sahip olan transkripsyon faktörü Ets-1 ile Ang 2'nin ovarian kanserli dokulardaki ekspresyonu arasında pozitif korelasyon saptanmış ve tümör anjiyogenezisinde Ets-1 ve Ang 2 arasındaki yakın ilişki gösterilmiştir. İmmünohistokimyasal yöntemle gösterilen Ets-1 ekspresyonunun kanser hücrelerinde ve stromada, benign hücrelere göre çok güçlü olduğu gösterilmiştir. Ang 2 ekspresyonu daha çok tümör stromasında görülmekle birlikte benign ve malign dokulardaki ekspresyon paternleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir [30].

Kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalarda anjiyogenetik modülatörlerin damar stabilizasyonuna etkisinin incelendiği bir çalışmada tümör dokusunda Ang 2 ve VEGF'nin immünokimyasal yöntemle ekspresyon seviyeleri incelenmesi sonucunda kanserli hastalarda VEGF ve Ang 2 ekspresyon düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [31].

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarındaki tümör hücreleri ve stromalarında anjiyopoietin ekspresyonlarının prognoza yönelik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; VEGF'in tümör hücrelerindeki yüksek ekspresyonunun ancak Ang 2 ekspresyonu varlığında kötü prognoza işaret ettiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada Ang 2 ve Ang 4'ün stroma hücrelerindeki düşük

ekspresyonunun sağ kalım açısından kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur [32].

*Anjiyogenez inhibitörleri*

Anjiyogenez inhibitörleri; metastatik kolorektal kanser, akciğer kanseri, hepatosellüler karsinom, high grade glioma, pankreatik nöroendokrin tümörler, over kanseri, medüller tiroid kanser, multipl myeloma, Waldenstrom makroglobulinemisi, myeloid metaplazi, myelodisplastik sendrom, maküler dejenerasyon, diyabetik retinopati, primer mylefibrozis, myledisplastik sendrom gibi birçok kanser ve kanser dışı hastalıkta klinik çalışma onayı almıştır [3].

*Kanser için anti-anjiyogenik tedavi*

Kanser büyümesinin anjiyogenezise bağlı olduğu tümörlerde anjiyogenez inhibitörlerinin kullanıldığı deneysel tedavilerde gösterilmiştir [33]. Hayvan çalışmalarında anti-VEGF monokolonal antikorlar (MoAbs), VEGF reseptör küçük molekül kinaz inhibitörleri veya MoAbs ile veya soluble VEGF reseptörleri ile selektif inhibisyonu yapılmıştır [34,35]. Diğer bir yaklaşım VEGF ekspresyonunu uyaran tek veya daha fazla molekülün inhibisyonudur [Örneğin EGF ve reseptörü, Platelet-derived growth factor (PDGF) ve reseptörü, hypoxia inducible factors (HIFs), siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri ve IL-1beta] [36,37]. Endostatin, anjiyostatin gibi endojen anjiyogenez inhibitörleri de mevcuttur. Anjiyogenez inhibitörü ilaçların hipertansiyon, trombotik olaylar, kanama, gastrointestinal sistemde perforasyon, kalp yetmezliği, lökopeni, ödem, hipotiroidi gibi birçok yan etkisi mevcuttur.

*Anti-VEGF nötrolizan antikorlar*

Monokolonal bir antikor olan Bevacizumab hakkında en çok bilgiye sahip olunan ilaçtır. Humanize MoAb'dir. Direk olarak VEGF'e karşıdır ve VEGF-A'nın tüm izoformlarını tanır. İleri kolorektal kanserde, KHDAK'de, meme kanserinde, renal hücreli karsinomada ve glioblastomada kullanılmaktadır. Diğer solid organ kanserlerinde araştırmalar devam etmektedir [38].

*Tirozin kinaz inhibitörleri*

Küçük molekül tirozin kinaz inhibitörleri olarak da adlandırılmaktadırlar. Endotel hücrelerinde veya tümörün kendisindeki birçok sinyal yolağını aynı anda inhibe edebilirler. Böylece tümör anjiyogenezi ve tümör büyümesi engellenir.

VEGFR2, FLT3, PDGFR, fibroblast büyüme faktörü inhibe edebilen Sorafenib mevcuttur. Metastatik renal hücreli karsinomda, hepatosellüler karsinomda kullanılmaktadır. İmatinib, kronik myeloid lösemide, Pazopanib ve Axitinib, renal hücreli karsinomda, Vandetanib, medüller tiroid karsinomunda tedavide kullanımları vardır.

*VEGF dışındaki anjiyogenez stratejileri*

VEGF inhibitörlerinin kullanılması bazı hastalarda direnç oluşturduktan sonra başka yöntem arayışları araştırılmaktadır [39]. Endotelial tip hücreler, HIFs, talidomid, anjiyostatin, endostatin, fumagillin, COX-2 inhibitörleri bu nedenle kullanılan moleküllerden bazılarıdır.

**Sonuç**

Anjiyogenezin tümör büyümesinde anahtar bir rolü vardır. Malign ve malign olmayan birçok hastalığın tedavisinde anjiyogenezi inhibe eden ilaçlar kullanılmaya başlamıştır. Tıp dünyasında malign hastalıklarda anjiyogenezin inhibisyonu çok ilgi çekmekte ve uzun dönem etkileri ve toksisiteleri araştırılmaktadır. Anjiyogenezin inhibisyonu tek başına değil konvansiyonel kemoterapi, radyoterapi, cerrahi, immunoterapi veya hormonal tedaviye ek bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Kolorektal, renal hücreli, KHDAK, glioblastoma, hepatosellüler, pankreatik nöroendokrin, tiroid medüller kanser tedavilerinde kullanıma girmiştir.

**Kaynaklar**


1. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. Nat Med 2003;9:653-60.
2. Daly ME, Makris A, Reed M, Lewis CE. Hemostatic regulators of tumor angiogenesis: a source of antiangiogenic agents for cancer treatment? J Natl Cancer Inst 2003;95:1660-73.
3. Li WW, Hutnik M, Gehr G. Antiangiogenesis in haematological malignancies. Br J Haematol 2008;143:622-31.
4. Heath VL, Bicknell R. Anticancer strategies involving the vasculature. Nat Rev Clin Oncol 2009;6:395-404.
5. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. N Engl J Med 1971;285:1182-6.
6. Erdem F, Gündoğdu M. Anjiojenesis ve anti-anjiojenik tedavi. AÜTD 2005;37:1-6.
7. Clauss M. Molecular biology of the VEGF and the VEGF receptor family. Semin Thromb Hemost 2000;26:561-9.
8. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med 2003;9:669-76.
9. Saaristo A, Karpanen T, Alitalo K. Mechanisms of angiogenesis and their use in the inhibition of tumor growth and metastasis. Oncogene 2000;19:6122-9.
10. Özuysal S. Tümöral anjiogenezis. Türk Patoloji Dergisi 2001;17 (3-4): 90-3.
11. Donnem T, Al-Saad S, Al Shibli K, Delghandi MP, Perrson M, Nilsen MN, et al. Inverse prognostic impact of angiogenetic marker expression in tumor cells versus stromal cells in non small cell lung canser. Clin Cancer Res 2007;13: 6649-57.
12. van Meurs MJ, Kümpers P, Ligtenberg J, Meertens J, Molema G, Zijlestra JG. Bench-to-bedside review: Angiopoietin signalling in critical illness – a future target? Crit Care 2009;13:207.
13. Yuan HT, Venkatesha S, Chan B, Deutsch U, Mammoto T, Sukhatme VP, et al. Activation of the orphan endothelial receptor Tie1 modifies Tie2-mediated intracellular signaling and cell survival. FASEB J 2007;21:3171 –83.
14. Dumont DJ, Gradwohl G, Fong GH, Puri MC, Gerstenstein M, Auerbach A, et al. Dominant-negative and targeted null mutations in the endothelial receptor tyrosine kinase, tek, reveal a critical role in vasculogenesis of the embryo. Genes Dev 1994;8:1897-909.
15. Suri C, Jones PF, Patan S, Bartunkova S, Maisonpierre PC, Davis S, et al. Requisite role of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, during embryonic angiogenesis. Cell 1996;87:1171-80.
16. Sundberg C, Kowanetz M, Brown LF, Detmar M, Dvorak HF. Stable expression of angiopoietin-1 and other markers by cultured pericytes: phenotypic similarities to a subpopulation of cells in maturing vessels during later stages of angiogenesis in vivo. Lab Invest 2002;82:387–401.
17. Gamble JR, Drew J, Trezise L, Underwood A, Parsons M, Kasminkas L, et al. Angiopoietin-1 is an anti-permeability and anti-inflammatory agent in vitro and targets cell junctions. Circ Res 2000;87:603 –7.
18. Suri C, McClain J, Thurston G, McDonald DM, Zhou H, Oldmixon EH, et al. Increased vascularization in mice overexpressing angiopoietin-1. Science 1998;282:468–71.
19. Fiedler U, Scharpfenecker M, Koidl S, Hegen A, Grunow V, Schmidt JM, et al. The Tie-2 ligand angiopoietin-2 is stored in and rapidly released upon stimulation from endothelial cell Weibel-Palade bodies. Blood 2004;103:4150–56.
20. Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C, et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. Science 1997;277:55–60.
21. Holash J, Maisonpierre PC, Compton D, Boland P, Alexander CR, Zagzag D, et al. Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. Science 1999;284:1994–8.
22. Tait CR, Jones PF Angiopoietins in tumours: the angiogenic switch. J Pathol 2004;204:1-10.
23. Cao Y, Sonveaux P, Liu S, Zhao Y, Mi J, Clary BM, et al. Systemic overexpression of angiopoietin-2 promotes tumor microvessel regression and inhibits angiogenesis and tumor growth. Cancer Res 2007;67:3835–44.
24. Schliemann C, Bieker R, Thoennissen N, Gerss J, Liersch R, Kessler T, et al. Circulating angiopoietin-2 is a strong prognostic factor in acute myeloid leukemia. Leukemia 2007; 21:1901–6.
25. Scholz A, Rehm VA, Rieke S, Derkow K, Schulz P, Neumann K, et al. Angiopoietin-2 serum levels are elevated in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol 2007;102:2471-81.
26. Park JH, Park KJ, Kim YS, Sheen SH, Lee KS, Lee HN, et al. Serum angiopoietin-2 as a clinical marker for lung cancer. Chest 2007;132:200–6.
27. Tas D, Ayten O, Demirer E, Okutan O, Ciftci F, Aytekin M, et al. Diagnostic value of Angiopoietin 2 levels in serum and bronchial lavage fluids and relation with cancer stage in the patients with lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:A3057.
28. Hu B, Cheng SY. Angiopoietin-2: development of inhibitors for cancer therapy. Curr Oncol Rep 2009;11: 111–6.

29. Hsueh C, Lin JD, Wu IC, Chao TC, Yu JS, Liou M, et al. Vascular endothelial growth factors and angiopoietins in presentations and prognosis of papillary thyroid carcinoma. J Surg Oncol 2011;103:395-9.
30. Lin Z, Liu Y, Sun Y, He X. Expression of Ets-1, Ang-2 and maspin in ovarian cancer and their role in tumor angiogenesis. J Exp Clin Cancer Res 2011;30:31.
31. Tomić TT, Gustavsson H, Wang W, Jennbacken K, Welén K, Damber JE. Castration resistant prostat cancer is associated with increased blood vessel stabilization and elevated levels of VEGF and Ang-2. Prostate 2012;72:705-12.
32. Andersen S, Donnem T, Al-Shibli K, Al-Saad S, Stenvold H, Busund LT, et al. Prognostic impacts of angiopoietins in NSCLC tumor cells and stroma: VEGF-A impact is strongly associated with Ang-2. PLoS One 2011;6:e19773.
33. Khosravi Shahi P, Fernández Pineda I. Tumoral angiogenesis: review of the literature. Cancer Invest 2008;26:104-8.
34. Ferrara N, Alitalo K. Clinical applications of angiogenic growth factors and their inhibitors. Nat Med 1999;5:1359-64.
35. Laakkonen P, Waltari M, Holopainen T, Takahashi T, Pytowski B, Steiner P, et al. Vascular endothelial growth factor receptor 3 is involved in tumor angiogenesis and growth. Cancer Res 2007;67:593-9.
36. Tortora G, Caputo R, Damiano V, Melisi D, Bianco R, Fontanini G, et al. Combination of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 and protein kinase A antisense causes cooperative antitumor and antiangiogenic effect. Clin Cancer Res 2003; 9:1566-72.
37. Liao D, Corle C, Seagroves TN, Johnson RS. Hypoxia-inducible factor-1alpha is a key regulator of metastasis in a transgenic model of cancer initiation and progression. Cancer Res 2007; 67:563-72.
38. Jubb AM, Harris AL. Biomarkers to predict the clinical efficacy of bevacizumab in cancer. Lancet Oncol 2010; 11:1172-83.
39. Abdullah SE, Perez-Soler R. Mechanisms of resistance to vascular endothelial growth factor blockade. Cancer 2012; 118:3455-67.