The Possible Relationship between Gastric Cancer and Angiogenesis [Mide Kanseri ve Anjiyogenez Arasindaki Olasi Iliski]

Funda Kosova[1], Tuba Imren[2]

[1] Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Manisa, Turkey
[2] Celal Bayar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Manisa, Turkey

Abstract

Cancer, which occurs when cells proliferate in an uncontrolled manner, is one of the greatest health problems of our times. Stomach cancer is one of the commonest causes of cancer death in the world, and it is highly resistant to treatment. Cancers spread by infiltrating the blood vessels and lymphatic system, and research has shown that this invasion is made easier by angiogenesis, the process by which new capillaries and blood vessels develop from pre-existing blood vessels in the vascular system which provides oxygen and nutrients and takes away waste. Angiogenesis plays a part in beneficial processes such as the healing of injuries, growth and development, but can at the same time open the way to tumor growth and metastasis. There are many factors which influence these processes. The most important of these are angiogenesis system activators and inhibitors. One of the most important activators in the angiogenic system is vascular endothelial growth factor (VEGF). This increases blood vessel permeability and stimulates the secretion of matrix metalloproteinase (MMP), which is responsible for the breakdown of the extracellular matrix, and in this way facilitates metastasis and invasion. Endostatin is a powerful inhibitor of angiogenesis. It directly prevents endothelial call growth and migration, and inhibits the angiogenic effect of VEGF. Thrombospondin-1 is a five-member extracellular protein from the family of heparin-binders secreted by many normal cells. In this review, we aimed to investigate the relation between stomach cancer and angiogenesis, and present it to the reader in a broad perspective.

Key Words: Gastric cancer, anjiogenezis,VEGF,MMP, endostatin, TSP-1

(Rec.Date: Nov 28, 2014 Accept Date: Dec 09, 2014)

Corresponding Author: Funda Kosova, Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Manisa, Turkey
E-mail: fundakosova@gmail.com **Phone:** +905335573629

Medicine Science 2015;4(2):2318-35 *Angiogenesis in the Gastric Cancer*
Mide Kanserinde Anjiojenez
Review *doi: 10.5455/medscience.2014.03.8226*

The Possible Relationship between Gastric Cancer and Angiogenesis [Mide Kanseri ve Anjiyogenez Arasindaki Olasi Iliski]

Funda Kosova[1], Tuba Imren[2]

[1] Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Manisa, Turkey
[2] Celal Bayar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Manisa, Turkey

Özet

Hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasıyla meydana gelen kanser, çağımızın en önemli sağlık sorunlarından birisidir. Mide kanseri ise, dünyada en yaygın kanser ölümleri arasında yer almakta olup, ilaç tedavilerine oldukça dirençlidir. Kanser, kan damarları ve lenfatik sisteme nüfuz ederek yayılır. Bu invazyonun anjiogenez ile kolaylaştığı yapılan araştırmalarla saptanmıştır. Anjiyogenez; oksijen ve besin sağlayan, atıkları uzaklaştıran bir sistem olan damar yapılanmasında, önceden var olan damarlardan yeni kapiller kan damarları oluşması olayıdır. Yaraların iyileşmesi, büyüme gelişme gibi yararlı olaylarda yer alan anjiyogenez, aynı zamanda tümör büyümesi ve metastazına da yol açabilir. Kanserin progresyonunu ve metastazını etkileyen çok sayıda etken vardır. Bu etkenlerden en önemlisi anjiyogenez sisteminin aktivatör/inhibitörleridir. Anjiyogenik sistemin en önemli aktivatörlerinden biri vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)'dür. VEGF, damar geçirgenliğini artırır ve hücre dışı matriks yıkımından sorumlu olan matrix metalloproteinaz (MMP) salınımını uyarır, böylece metastaz ve invazyon kolaylaşır. Anti-anjiyogenik ajanlardan en önemlileri endostatin ve trombospondindir. Endostatin, anjiogenezin kuvvetli bir inhibitörüdür. Direkt olarak endotelial hücre büyümesi ve göçünü engeller ve VEGF'in anjiogenez etkisini inhibe eder. Trombospondin -1, birçok normal hücre tarafından salgılanan heparin bağlayıcı 5 üyeli bir ekstrasellüler protein ailesindendir. Biz bu derlemede, mide kanseri ile anjiogenez arasındaki ilişkileri araştırmayı ve geniş bir perspektifle okuyucuya sunmayı hedefledik.

Key Words: Mide kanseri, anjiyogenez, VEGF, MMP, endostatin, TSP-1

(Rec.Date: Nov 28, 2014 Accept Date: Dec 09, 2014)

Corresponding Author: Funda Kosova, Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Manisa, Turkey
E-mail: fundakosova@gmail.com **Phone:** +905335573629

Giriş

Mide

Mide embriyonik hayatta ön bağırsağın distal kısmından gelişim gösteren bir gastrointestinal sistem organıdır. Özofagus ile duodenum arasında yer alan mide; kardiya, fundus, korpus, antrum ve pilor olmak üzere beş bölgeye ayrılır. Kardiya; özofagus ile midenin birleşme yeridir. Fundus; kardiyanın solu ve üst kısmında kalan midenin en üst kısmıdır. Korpus; fundus ile incisura angularisden (midenin 1/3 alt ve orta kısmının birleştiği çentik) geçen yatay hat arasında kalan bölgedir. Bu yatay hat ile pilor arasında kalan bölüm antrumdur. Mideden duodenuma geçiş bölgesi ise pilordur [1]. Mide, kan damarları açısından zengin bir organdır. Mide sekresyonu olan asit, pepsinojen, intrensik faktör ve elektrolitler kısmen vagal sinir, kısmen antrumdaki nöroendokrin G hücrelerinden salınan gastrinin kontrolündedir. Mide duvarı içten dışa doğru mukoza, submukoza, muskularis propriya ve seroza olmak üzere dört tabakadan oluşur ve gıda sindirimi ve depo görevi yapar [2]. Mide mukozası histolojik olarak aralarında keskin bir sınır olmayan dört farklı bölge içerir. Bunlar kardiya, fundus, korpus ve antrumdur. Mide mukozasının yüzeyi mukuslu yüksek kolumnar epitel hücreleri ile örtülüdür [3]. Midede sekresyon faaliyeti lokal, otonomik (parasempatik, sempatik) ve hormonal uyarıların kontrolünde devam eder. Mide sekresyonu; mukus hücreleri, gastrik bez (oksintik) hücreleri ve pilorik (esas) bez hücreleri tarafından olur. Oksintrik (parietal hücreler) hücreler hidroklorik asit ve intrensik faktör, peptik hücreler (esas) ise pepsinojen salgılar. Hidroklorik asit salınımı hidrojen/potasyum ATPaz (proton) pompası ile olur. Lamina propriadaki plazma hücreleri kan grubu proteini ve IgA salgılar. Asit, pepsinojen ve intrensik faktör (İF), sekretin dışında aynı maddelerle stimüle edilir. Sekretin HCl salınımını azaltıp intrensek faktörü arttırır. Özelikle gastrin, asetil kolin ve histamin, asit sekresyonunu artırır. Vagal uyarı asetil kolin ile, lokal uyarı histamin reseptörleri ile, gastrin ise kan yolu ile etki eder. Prostoglandinler ve somatostatin asit salınımını azaltır. Günlük mide sekresyonu 1500 cc civarındadır. Gastrik asit salgısı üç fazda olur; sefalik, gastrik ve intestinal fazlar. Mide peristaltizimi myenterik pleksuslar ile her 3 dakikada bir tekrar eder. Mide mukozasının iki komponenti lamina propria ve muskularis mukozadır. Lamina propria mukozanın destek doku komponentidir. Lamina propriada fibroblastlar, histiositler, plazma hücreleri ve lenfositlerin yer aldığı çok sayıda hücre vardır. Çok az sayıda polimorf nüveli lökositler ve mast hücreleri de bulunur [2]. Mast hücreleri; mukozal (MMC(atipik)) ve bağ dokusu CTMC (tipik) olmak

üzere iki grupta incelenebilirler [4]. Gastrointestinal sistem, mast hücrelerinin iki tipinide bulundurmaktadır. Bu sisteme ait mukozal mast hücreleri mide bezlerinde ve çekumda mukoza tabakasında bulunurken, bağ dokusu mast hücreleri ise özofagus, dil ve yanakta bulunurlar [5]. En yaygın mide rahatsızlıklarından birisi olarak bilinen mide ülserinde mukoza tabakasında bulunan mast hücrelerinin önemli rol oynadığı yapılan araştırmalarla ortaya çıkmıştır [4,5]. Atrofik gastritte ise, gastrik mukoza hasarı ile oluşan epitelyal hasar ve rejenerasyon mevcuttur. Akut gastritte nörofilik infiltrasyon varken, kronik gastritte lenfosit, plazma hücresi ve makrofaj gibi mononükleer hücrelerin infiltrasyonu vardır. İnflamasyon olmadan epitelyal hücre hasarı ve rejenerasyon varsa buna gastropati adı verilmektedir [6]. Gastro-ösofageal reflü, mide ya da on iki parmak bağırsağı içeriğinin yemek borusuna geri akımı sonucu oluşan değişik bulgular topluluğu olarak adlandırılmıştır [7]. Hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasıyla meydana gelen kanser, çağımızın en önemli sağlık sorunlarının başında gelmektedir. Kanser hücreleri, normal hücrelerin aksine büyümeye ve bölünmeye devam ederler ve vücudun diğer bölgelerine yayılırlar. Kanser hücreleri birikerek tümörleri (kitleleri) oluştururlar, tümörler normal dokuları sıkıştırabilirler, içine sızabilirler ya da tahrip edebilirler. Kanser hücreleri oluştukları tümörden ayrılarak, kan ya da lenf dolaşımı aracılığı ile vücudun diğer bölgelerine gidebilirler. Gittikleri yerlerde tümör kolonileri oluşturur ve büyümeye devam ederler. Kanserin bu şekilde vücudun diğer bölgelerine yayılması olayına "metastaz" adı verilir. Tümör vücudun başka bölgelerine yayılmış olsa da orijinal olarak oluştuğu organın adı ile anılır [8]. Kanserli hücre, büyüme ve çoğalma davranışı açısından normal bir hücreyle kıyaslandığında pek çok farklılık gösterir. Bunlar arasında kanserli hücrenin apoptozdan kaçması, büyüme uyarılarından bağımsız olarak büyüyebilmesi, sonsuz bir bölünebilme kapasitesinin olması (ölümsüzleşme), yeni damarlar oluşturabilmesi (anjiyogenez) ve başka dokuları işgal etmesi (metastaz) en belirgin olanlardır. Bütün bu farklılıkların kaynağı, kanserli hücrede normal hücredekinden farklı bir protein yapısının olmasıdır. Normal hücrede bulunan bazı proteinler artık yapılmıyor olabilir, bazı proteinlerin değişikliğe uğramış (yeni proteinler olarak nitelendirilebilecek) formları bulunabilir, bazı proteinlerin ise miktarında artış olabilir [9]. Mide karsinomu dünyada en yaygın kanser ölümleri arasında yer almaktadır. Erkeklerde 2. sırada kadınlarda ise üçüncü sırada en yaygın rastlanan kanser türüdür. Son on yılda bu hastaların tanı ve tedavilerinde çok büyük ilerlemeler olmuştur. Moleküler biyoloji karsinojenik süreçte oluşan mekanizmaların bazılarını açıklamaktadır. Ancak bu hastaların prognozu hala kötüdür ve ilk 2 yıl süresinde

hastaların aşağı yukarı %50'si kaybedilmektedir [10,11]. Mide kanseri insidansı ülkeler arasında değişiklik göstermektedir. Japonlarda hastalık epidemik boyutlardadır ve görülme sıklığı 70/100.000'dir. Buna karşılık hastalık insidansı Uganda gibi bazı Orta Afrika ülkelerinde belirgin olarak düşüktür. Birleşlik Devletler'de yaşa bağlı olarak, hastalıktan ölüm oranları, 100.000 erkekte; 1935'te 28, 1967'de 9.7 ve 1986'da 8.2 olarak saptanmıştır. Mide kanseri yaş ile sıkı ilişkilidir. Hastalığın insidansının yüksek olduğu ülkelerde hastalık daha erken yaşlarda pik yapar ve daha düşük risk alanlarında da görülür. Genel olarak erkeklerde kadınlara göre çok daha sık görülmektedir [12]. Aynı çevre koşullarında yaşamalarının da rol oynaması büyük olasılıktır. Ancak genel yargı, çevresel faktörlerin genetik yatkınlık üzerine aktive edici olmasıdır. 1953'te Aird, A kan grubu ile mide kanseri arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır. A grubunda, 0 grubu hastalara göre relatif risk 1-2 kat daha fazladır. Hastalığınn etyolojisinde birçok gıda maddesi rol oynamaktadır, özellikle süt, hayvansal protein ve vitaminlerden fakir, nişastadan zengin, düşük kaliteli diyetler hastalık gelişiminden sorumlu tutulmuştur [12]. Kömür madeni işçileri, kauçuk ve asbest ile yakın temas çalışanlarında mide kanseri insidansı normal popülasyona göre çok küçük bir artış olduğu bildirilmiştir [13]. Soyalı gıdalar ile beslenmenin mide kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir [14].

Anjiyogenez

Anjiyogenez veya yeni kan damarlarının oluşuması, önceden var olan damarlardan yeni kan damarları ağının oluşması olarak tanımlanmıştır [15]. Anjiyogenez büyüme, gelişme, yaraların iyileşmesi gibi fizyolojik olayların oluşması için gereklidir. Ancak kontrolsüz anjiyogenez başta tümör büyümesi ve tümör metastazı olmak üzere, inflamatuvar hastalıklar, kronik inflamasyon, proliferatif retinopati gibi birçok patolojik olayda rol oynar [16,17]. Fizyolojik anjiyogenez kontrollü ve sınırlıdır. Embriyogenez, yara iyileşmesi ve kadın üreme sisteminde görülen anjiyogenez bu gruptadır. Doku onarımı gibi fizyolojik bir olay karşısında başlar. Doku zedelenmesi veya başka bir anjiyogenik uyarı proteazları aktive ederek damar duvarındaki bazal membranın erimesine yol açar. Bu bölgeden kapiller tomurcuklanma meydana gelir ve endotel hücreleri migrasyonu başlar. Anjiyogenik uyarıya doğru yer değiştiren endotel hücreleri tüp şeklinde dizilerek lümen oluştururlar. Bazal membranın tekrar oluşması ile yeni bir damar oluşumu tamamlanmış olur. Patolojik anjiyogenez ise kontrolsuz ve ilerleyicidir. İnflamatuvar hastalıklar, çeşitli kanserlerde, neovasküler hastalıklarda görülen anjiyogenez bu gruptadır [18]. Anjiyogenik ve antianjiyogenik proteinler bir denge tarafından

düzenlenir. Bununla birlikte anti anjiyogenik tedavilerde en çok hedef alınan proteinin VEGF olduğu yapılan araştırmalarda saptanmıştır. Bunun sebebi, hem ekstrasellülar matriks hemde dolaşımda çok sayıda Trombospondin-1, endostatinin ve tumstatin gibi endojen anjiyogenez inhibitörünün var olmasıdır [19]. Tümör anjiyogenezinde cevresel ve genetik faktörler ceşitli onkogenlerin aktivasyonuna ve bazı tümor baskılayıcı genlerin inaktivasyonuna neden olur. Bunun sonucunda anjiyogenez aktivatörlerinin üretimi artarken anjiyogenez inhibitorlerinin üretimi baskılanır ve tümor hücrelerinde denge anjiyogenez lehine bozularak yeni damar yapımı başlatılır. Periferik arter hastalıklarında ve gecikmiş yara iyileşmesinde ise yetersiz anjiyogenez söz konusudur [18]. Bir ya da birden fazla anjiyogenik büyüme faktörleri belirgin olarak aşırı eksprese olmadıkça tümör büyümesinin gerçekleşemeyeceği gösterilmiştir. Anjiogenezi uyarmak için yalnızca anjiyogenik faktörlerin artması yeterli olmayıp, tümörün anjiogenik özellik kazanması için anjiyogenez inhibitörlerinin de azalması gereklidir [20]. Kanser gelişimini ve anjiyogenez oluşumunu etkileyen çok sayıda etken mevcuttur [21] Anjiyogenez, VEGF, MMP'lar gibi anjiyogenik ve endostatin, TSP-1 gibi anti- anjiyogenik faktörlerin kandaki varlığına bağlıdır. Kanda anjiyogenik faktörler dominant olduğunda anjiyogenez meydana gelirken, buna karşılık kanda anti-anjiyogenik faktörler dominant olduğundada anjiyogenez baskılanmaktadır [22].

Anjiyogenik faktörler

VEGF

Anjiyogenik sisitemin en önemli aktivatörlerinden biri büyüme faktörleri olarak bilinen gruptan olan vaskuler endotelyal büyüme faktör (VEGF)'dür [23]. Anjiyogenik olaylar VEGF, basit fibroblast büyüme faktörleri ve hepatosit büyüme faktörlerinin dahil olduğu büyüme faktörleri tarafından düzenlenir [24]. VEGF'in mide kanseri de dahil olmak üzere, birçok kanser çeşidinde varlığı gösterilmiş ve artmasının özellikle malignite ile ilgili olduğu düşünülmüştür [25]. Homodimerik, heparin-binding glikoprotrin yapısında bir protein olup çeşitli alt grupları tanımlanmıştır [26]. Vasküler endotelyal büyüme faktoru (Vascular Endothelial Growth Factor- VEGF) 6. kromozomun kısa kolunda (6p12) lokalize molekul ağırlığı 45 kDA olan bir proteindir. Normal doku ve birçok tümör neovaskularizasyonunda önemli rol oynar. VEGF, damar geçirgenliğini artırır ve hücre dışı matriks yıkımından sorumlu olan MMP salınımını uyarır; böylece metastazı ve invazyonu kolaylaştırır [27].

Önemli biyolojik aktivitesi olan multifonksiyonel bir moleküldür [28]. Artan metastaz ve yaşamda kalmanın zayıflaması ile artan VEGF ekspresyonu arasında ilişki kurulmuştur [29]. Zhu ve ark., mide kanseri üzerine yaptıkları çalişmada VEGF'in tümör gelişimi ve metastazını teşvik edici özellik gösterdiğini, bu sebeple anjiyogenez ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir [30]. Iordache ve ark., yaptıkları çalışmada, VEGF'in anjiyogenezi destekleyici etkisine bağlı olarak mide kanserinde metastaz ve tümör büyümesini arttırıcı özelliğinin olduğunu belirtmişlerdir [31]. Jung lee ve ark., yaptıkları çalışmada VEGF'in tümör yayılması, metastazı ve anjiyogjenezi destekleyen çok önemli bir ajan olduğunu belirtmişlerdir [32].

MMP

Diğer bir anjiyogenik ajan ise, matrix metalloproteinaz (MMP)'dir. Matriks metalloproteinazlar, çinko metalloproteaz ailesinin "matriksin" olarak tanımlanan alt grubunda sınıflandırılmaktadırlar. Bugüne kadar tanımlanmış 28 üyesi vardır. Sekrete edildiklerinde inaktif zimojen formda bulunan MMP'ler, çeşitli ortak özelliklere sahiptirler. Tüm MMP'ler pre-, pro-, katalitik ve hemopeksin benzeri bölgeler içerirler. Pre-domain, sekretuar yolak için gerekli olup hücresel olarak MMP'lerin lokalizasyonunda rol almaktadır. Pro-domain enzim latentliğinden sorumludur ve enzimin aktivasyonu sırasında kaybolur. MMP'ler katalitik bölgelerinde Zn+2 iyonu içerirler [33]. MMP'ler osteoartrit, osteoskleroz ve kanser gibi patolojik görevleri ve fizyolojik etki gösterebilen endopeptitazlardır. VEGF

tarafından harekete geçirilen endotelial hücreler, önce MMP'leri sentezlerler. MMP'ler serbest kalırlar ve kan damarları dışındaki yapıyı bozarlar. Bu bozulma anjiyogenezi hızlandırır [34]. MMP'ler hücre poliferasyonu, apoptozis, anjiyogenez ve metastaz ile ilgilidir [35]. Xu ve ark., yaptıkları çalışma ile MMP'lerin tümör hücreleri tarafından üretildiğini ve bu yüzden anjiyogenez, metastaz, tümörün progesyonu ile ilgili olabileceğinin üzerinde durmuşlar ve bunu yaptıkları çalışma sonucu ile desteklemişlerdir [36]. Rundhaug yaptığı çalışma sonucunda önemli invazyon ve metastaz yapma özelliği olduğu bilinen MMP'lerin bu etkilerini doğrulamış ve bu etkileri sonucu anjiyogenezi hızlandırdığı, buna bağlı olarakta kanser gelişimini hızlandırıcı özellik gösterdiğini belirtmişlerdir [37].

Fibroblast büyüme faktörü (FGF-2, bFGF)

Heparine bağlanan anjiogenik proteindir. FGF, endotel hücrelerinde çoğalma ve epiblast hücrelerinin endotel hücrelerine farklılaşmasını sağlar [38]. Potent bir hücre stimülatörü olan bFGF, doğrudan ya da dolaylı olarak endotel hücre aktivitesini düzenlerken, bir yandan da endotel hücrede migrasyon, proliferasyon ve tüp formasyonundan sorumludur [39]. bFGF ile VEGF'in anjiogenez üzerine etkisi bilinmesine rağmen, farklı olarak bFGFsiz ortamda yapılan fare deneylerinde damar oluşumunun gözlenmesi, bFGF vasküler yapının korunması ve yara iyileşmesinde etkili olduğu düşünülmektedir [40,41]. PDGF ve bFGF de heparine bağlı peptid yapıda büyüme faktörleridir. Ve VEGF gibi tiroin kinaz reseptörleri üzerine etki ederek dimerizasyon, otofosforilasyon ve sonuç olarakta mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) gibi intrasellüler kinazların aktivasyonunu sağlamaktadır. Böylece transkripsiyon faktörleri uyarılarak mitojen etkili genlerde cevap oluşturulur [42]. Woad ve Ark., yaptıkları çalışma sonucunda bFGF ve VEGF'nin anjiogenez etkisini artırıcı yönde etki gösterdiklerinin belirtmişlerdir [43]. Lieu ve Ark., yaptıkları çalışmada FGF'nin hücre çoğalması, farklılaşması, anjiogenez ve yara iyileşmesi gibi olayları düzenleyici etki gösterdiğini belirtmişlerdir [44].

Hepatosit büyüme faktörü (HGF)

Human HGF (İnsan kökenli HGF) cDNA'sı 728 aminoasitten oluşan, α ve β zincirlerini içeren tek zincir prekürsör olarak sentezlenir. Human HGF ön prekürsörünün moleküler ağırlığı 83,126 D ve matür formun 76,879 D.dir. Prekürsör molekülün N terminal aminoasiti pyroglutamattır. HGF iki heterodimer zincir (α ve β zincir) ve tek zincir prekürsörün karışımından elde edilir [45]. HGF, hücre proliferasyonu, invazyonu ve anjiogenezde dahil olmak üzere birçok biyolojik olaylara neden olduğu rapor edilmiştir [46]. Hematopoetik hücreler aynı zamanda c-met reseptörü taşırlar. C-met 190 kD molekül ağırlığında, disülfit bağlarıyla bağlı heterodimer formdan oluşur [45]. Hosoda ve Ark., yaptıkları çalışma sonucu kan plazmasında yüksek HGF miktarının tümör invazyon ve metastazını uyarıcı etki gösterdiğini belirtmişlerdir [47]. El-Attar ve Ark., meme kanserli hastalar üzerinde yaptıkları araştırma sonucunda , bening tümör sahibi hastaların kan plazma düzeyinde HGF düzeyleri düşükken, meme kanserli hastaların kan plazma HGF düzeyleri ise daha yüksek çıkmıştır.

Bunun sonucunda HGF miktarındaki artışın kanser ile bağlantılı olabileceğini düşünmüşlerdir [48].

Anti anjiogenik faktörler

Endostatin

Kolajen XVIII karboksi terminalinde Ala-His bağının elastaz kesimiyle oluşan 184 amino grup asitlik bir peptiddir [49]. Endostatin; heparan sülfat proteoglikan ve perlekan ile birlikte vasküler bazal membranda lokalize olmaktadır. Endostatin kompakt globüler bir yapıya sahiptir ve heparine bağlanmada fonkiyonel 11 arjinin rezidüsü ile karakterizedir. Endostatinin N terminalinde bir Zn+2 atomu yer almaktadır; bu Zn+2 atomunun endostatinin biyolojik etkisi için fonksiyonel olmadığı, fakat intramoleküler disülfid köprülerinin stabilizasyonunda gerekli olduğu gösterilmiştir [33]. Endostatin doğal bir anjiogenez inhibitörüdür, oluşum evresindeki tümörde total gerilemeyi sağlayan en güçlü molekül gibi görünmektedir ve spesifik olarak endotel proliferasyonunu, migrasyonunu ve tüp formasyonunu inhibe ettiği ve endotel hücrelerinde apoptozu indüklediği görülmüştür. Aynı zamanda direkt olarak hücre büyümesi ve göçünü engelledikleri gibi VEGF'in de anjiogenez etkisini inhibe ederler [22,37]. Nie ve Ark., fareler üzerinde yaptıkları araştırmada endostatinin mide kanseri büyümesini baskıladığı ve tümör anjiogenezini inhibe edici özellik gösterdiğini kanıtlamışlardır [50]. Xie ve Ark., yaptıkları araştırma sonucunda endostatinin güçlü bir anjiogenez inhibitörü olduğunu ve tümör yayılmasını, anjiogenezi inhibe ettiğini göstermişlerdir [51]. Koç ve Ark., 34-83 yaş aralığında olan, mide kanseri teşhisi konulmuş 30 hasta ile yaşları 18-69 arasında değişen benign tümör bulunan 30 hasta üzerinde yaptıkları araştırma sonucunda benign tümör bulunan hastaların serum endostatin düzeyinin mide kanseri teşhisi konulmuş hastalardaki serum endostatin düzeyinden daha yüksek bulunduğunu belirtmişlerdir [52].

Trombospondinler

Endojen olarak üretilen bir endotel hücre inhibitörü olmakla beraber oldukça büyük bir protein olan TSP-1'in anti-anjiogenik etkisi proteinin N- terminal kısmında bulunur [53]. Trombospondinin birçok farklı dokudaki endotel hücrelerin proliferasyonunu durdurduğu ve endotel hücreleri arasındaki ilişkiyi istikrarsızlaştırdığı görülmüştür. İlk olarak Bouck

tarafından trombospondinin doğal anjiogenez supresörü olduğu; tümör oluşumu sırasında anjiogenik fenotipin ortaya konması için baskılandığı düşünülmüştür [54]. TSP -1 ve TSP -2 hipoksi ve onkogenlerle modüle edilen anti-anjiogenik proteinlerdir; özellikle TSP-1 ekspresyonu tümör evresi ile ters orantılıdır. İn-vitro ve in-vivo olarak TSP -1 hareketsiz damarlara yakın konumludur, aktif olarak gelişen damar filizlerinde ise bulunmaz. TSP- 1 promotör bölgesi, aynı zamanda bir transkripsiyon faktörü olan p53 tümör baskılayıcı proteinin hedef bölgelerindendir [49]. TSP- 1 anjiogenezin doğal bir inhibitörüdür ve endotelyal hücrelerde VEGF'in etkisine ters dengededir. Bu sayede de VEGF'in etkisini inhibe edici özellik göstererek anjiogenez oluşumunu baskılar. Dolayısıyla kanser oluşumunu azaltıcı etki gösterir [29]. Taraboletti ve Ark., yaptıkları çalışma sonucunda bir ekstrasellüler matriks protein ailesi üyesi olan TSP-1 in anjiogenezin güçlü bir endojen inhibitörü olduğunu doğrulamışlardır [55]. Trapp ve Ark., yaptıkları araştırma sonucunda artan TSP-1'in VEGF miktarını azalttığını yani inhibe ettiğini görmüşler ve buna bağlı olarakta TSP-1'in güçlü bir anjiogenez inhibitörü olduğunu belirtmişlerdir [29].

Tumstatin

Tumstatin, endotel hücrelerde protein sentezini selektif olarak inhibe ederek hem anti-anjiogenik hemde proapoptotik faaliyet gösterebilen kollojen IV ailesinin 28 kDa ağırlığında bir parçasıdır. T3 peptit (human (69-88) ve T7 (human (74-88) olarak iki parçaya sahiptir [56]. Tumstatin saflaştırılmış protein kullanılarak yaygın olarak çalışılan bir endojen anjiogenez inhibitörüdür [57]. Tumstatin 45-132 ise, tümör oluşumunu bastırmak ve yeni tümör kan damarlarının oluşumunu durdurmak için tam uzunluktaki bir tumstatine eş değer yeteneğe sahip 88 amino asitten oluşan bir parçasıdır [58]. Yang ve Ark., yaptıkları çalışmada in-vitro plazmid tumstatin aşırı ekspresyonunun anti anjiogenik etkilerini değerlendirmişler ve bunun sonucunda tumstatinin VEGF'i inhibe ettiğini ortaya koymuşlardır [57]. Ying ve Ark., yaptıkları çalışma sonucunda iki tumstatin peptitinin anti-tümör faaliyetlerinin kolaylaştırdığını ve böylece bu proteinin mide kanseri tedavisinde kulanılabilecek eşsiz iki aday olabileceğini söylemişlerdir [59]. Xu ve Ark., yaptıkları çalışma sonucunda anjiogenez inhibitörü olarak, tumstatin ekspresyonunun böbrek kanseri tedavisinde kullanılabilecek bir marker olabileceğini belirtmişlerdir [60].

Anjiyojenez ve Kanser İlişkisi

Anjiogenez, tümör ilerlemesi ve metastazı için temel mekanizmalardan biridir. Ekstrasellüler matriksin (ESM) yeniden modellenmesini gerektiren bir süreçtir [33]. Ancak anjiogenezin fazlalığı, kanser, romatoid artrit, retinal neovaskülarizasyon ve aterosklerozisin dahil olduğu ciddi hastalıkları oluşturmaktadır [61]. Normal anjiogenezde var olan inhibitör / aktivatör dengesinin bozulması sonucu tümör anjiogenezi denilen patolojik bir süreç başlar. Tümör gelişiminin anjiogeneze bağımlı olduğu hipotezinin orataya atılmasından sonra ilk olarak 1971 yılında J. Folkman tarafından anjiogenez inhibisyonunun tedavi avantajı sağlayabileceği düşüncesi geliştirilmiştir [62,63]. Tümör anjiogenezinde çevresel ve genetik faktörler çeşitli onkogenlerin aktivasyonuna ve bazı tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonuna sebep olurlar. Bunun sonucunda anjiogenez aktivatörlerinin üretimi artarken, anjiogenez inhibitörlerinin üretimi azalır ve denge anjiogenez lehine artarken kanser olusumunada zemin hazırlanmış olur [18]. Kanser, metastaz ile kan damarları ve lenfatik sisteme nüfuz etme yeteneğine bağlı olarak yayılır. Bu invazyonun, anjiogenez ile kolaylaştığı, yapılan araştırmalarla saptanmıştır. Kanserin anjiogenez ile ilerleyip ilerlemediği konusunda yapılan bir araştırmada, aynı organın iki farklı bölgesine enjekte edilen kanserli hücrelerin 1-2 mm kadar geliştikten sonra, yakınındaki kan damarı olmayan bölgede gelişmenin durduğu, buna karşılık anjiogenez oluştuğu bölgede gelişmenin 2 mm den çok daha fazla olduğu gözlenmiştir [34].

Sonuç

Mide karsinomu dünyada en yaygın kanser ölümleri arasında yer almaktadır. Erkeklerde 2. sırada kadınlarda ise üçüncü sırada en yaygın rastlanan kanser türüdür. Son on yılda bu hastaların tanı ve tedavilerinde çok büyük ilerlemeler olmuştur. Moleküler biyoloji karsinojenik süreçte oluşan mekanizmaların bazılarını açıklamaktadır. Ancak bu hastaların prognozu hala kötüdür ve ilk 2 yıl süresinde hastaların aşağı yukarı %50'si kaybedilmektedir [11,12]. Mutasyona uğrayarak kanser özelliği kazanmış hücrelerin genlerine 'onkogen' adı verilmektedir. Onkogenlerin ve daha birçok genin anormal olarak davranmaları halinde tümorogenik aktivite ortaya çıkmaktadır. Bu genler, hücre poliferasyonunu, invazyonunu, anjiogenez aracılığı ile kontrol etmektedir [64]. Kanser, metastaz ile kan damarları ve lenfatik sisteme nüfuz etme yeteneğine bağlı olarak yayılır. Bu invazyonun, anjiogenez ile kolaylaştığı, yapılan araştırmalarla saptanmıştır [34]. Kanserin anjiogenez ile ilerleyip

ilerlemediği konusunda yapılan bir araştırmada, aynı organın iki farklı bölgesine enjekte edilen kanserli hücrelerin 1-2 mm kadar geliştikten sonra, yakınındaki kan damarı olmayan bölgede gelişmenin durduğu, buna karşılık anjiogenez oluştuğu bölgede gelişmenin 2 mm den çok daha fazla olduğu gözlenmiştir [34]. Kanser gelişimini ve anjiogenez oluşumunu etkileyen çok sayıda etken mevcuttur. Önceden var olan damarlardan yeni kapiller kan damarları oluşması olarak tanımlanan anjiogenez, oksijen ve besin sağlayan ve atıkları uzaklaştıran bir olaydır. Anjiogenez, yaraların iyleşmesinde, üreme ve gelişme sırasında oluşan normal bir süreçtir [65]. Ancak anjiogenezin fazlalığı, kanser, romatoid artrit, retinal neovaskülarizasyon ve aterosklerozisin dahil olduğu ciddi hastalıkları oluşturmaktadır [61]. Bu gibi hastalık durumlarında vücut savunma mekanizması hareket geçtiğinden programlanmış hücre ölümü olarak bilinen apoptozis aktive olur ve anjiogenezi inhibe ederek kanser yayılmasını engelleyebilmektedir [67]. Anjiogenik sistemin en önemli aktivatörlerinden biri büyüme faktörleri olarak bilinen gruptan olan vaskuler endotelyal büyüme faktör (VEGF)'dür [23]. Anjiogenik olaylar VEGF, basit fibroblast büyüme faktörleri ve hepatosit büyüme faktörlerinin dahil olduğu büyüme faktörleri tarafından düzenlenir [24]. VEGF'in mide kanseride dahil olmak üzere, birçok kanser çeşidinde varlığı gösterilmiş ve artmasının özellikle malignite ile ilgili olduğu düşünülmüştür [25]. Anjiogenik olaylar, VEGF, basit fibroblast büyüme faktörleri ve hepatosit büyüme faktörlerinin dahil olduğu büyüme faktörleri tarafından düzenlenir [52]. VEGF, damar geçirgenliğini artırır ve hücre dışı matriks yıkımından sorumlu olan MMP salınımını uyarır; böylece metastazı ve invazyonu kolaylaştırır [29]. Antioksidan özelliği bilinen N-asetilsisteinin, VEGF'in oluşturduğu tube formasyonunu bastırarak, anjiogenesisi azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, reaktif oksidatif stres ürünlerinin (ROS), VEGF'in oluşturduğu anjiogenezi potansiyalize ettiği söylenebilir [66]. Diğer bir anjiogenik ajan ise, matrix metalloproteinaz (MMP)'dir. VEGF tarafından harekete geçirilen endotelial hücreler, önce MMP'leri sentezlerler. Serbest kalan MMP'ler kan damarları dışındaki yapıyı bozarlar. Bu bozulma anjiogenezi hızlandırır. Anjiogenezi yavaşlatan en önemli ajanlar ise anti-anjiogenik ajanlardır. Anti-anjiogenik ajanlardan en önemlileri endostatin ve trombospondindir. Endostatin; anjiogenezin kuvvetli bir inhibitörüdür. Direkt olarak endotelial hücre büyümesi ve göçünü engeller; VEGF'nin anjiogenez etkisini inhibe eder [22,37]. Trombospondin-1; birçok hücre tarafından salgılanan heparin bağlayıcı 5 üyeli bir ekstrasellüler protein ailesinden olup, oldukça büyük bir proteindir. Anti-anjiogenik etkisi proteinin N-terminal kısmında bulunmaktadır [52]. Xu ve

ark.,yaptıkları çalışma ile MMP'lerin tümör hücreleri tarafından üretildiğini ve bu yüzden anjiogenez, metastaz, tümörün progesyonu ile ilgili olabileceğini göstermişlerdir [36]. Zhu ve ark., mide kanseri üzerine yaptıkları çalışmada VEGF'in tümör gelişimi ve metastazını teşvik edici özellik gösterdiğini, bu sebeple anjiogenez ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir [30]. Nie ve ark., fareler üzerinde yaptıkları araştırmada endostatinin mide kanseri büyümesini baskıladığı ve tümör anjiogenezini inhibe edici özellik gösterdiğini kanıtlamışlardır [50]. Rundhaug yaptığı çalışma sonucunda önemli invazyon ve metastaz yapma özelliği olduğu bilinen MMP'lerin bu etkilerini doğrulamış ve bu etkileri sonucu anjiogenezi hızlandırdığı, buna bağlı olarakta kanser gelişimini hızlandırıcı özellik gösterdiğini belirtmişler [37]. Sonuç olarak yapmış olduğumuz literatür çalışmaları bize anjiogenez faktörlerinin; kanserin invazyonunda ve metastazında çok büyük bir rol oynadığını gösterdi. Anti-anjiogenik faktörlerle anjiogenezin azaltılması veya anjiogenik faktörlerin bir şekilde inhibe edilmesinin kanser invazyon ve metastazını azaltabileceğini düşündürdü. Bu yüzden bu konunun mekanizması ile ilgili daha ayrıntılı çalışma yapılması gerektiğini düşünüp bu konuyla ilgili çalışmalara devam etmekteyiz.

Kaynaklar

1. Özer K. Mide kanseri olgularında ameliyat sonrası sağkalıma etki eden prognostik faktörlerin analizi. Uzmanlık tezi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, 2008.
2. Fawcett DW. Textbook of Histology 12th edition. Chapman&Hall, New York, 1994;599-615.
3. Whitehead R. Gastrointestinal and Oesaphageal Pathology. Churchill Livingstone, Edinburg, 1989;714-25.
4. Erkasap N. Vasoaktif intestinal peptid (VIP)'in sıçanlarda stresle oluşturulmuş mide ülserleri üzerine koruyucu etkisi. Doktora tezi, Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji, Eskişehir, 1997.
5. Saavedra-Delgado AM, Turpin S, Metcalfe DD. Typical and atypical mast cells of the rat gastrointestinal system: distribution and correlation with tissue histamine. Agents Actions. 1984;14(1):1-7.
6. Yeşillik S. Atrofik gastrit intestinal metaplazi ve mide kanserinde COX2 VE p21 ekspresyonu. Uzmalık tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı, İstanbul, 2005.
7. Erturan SS. Gastro-ösofageal reflü; noktürnal astımın etyopatogenezinde rol oynayan bir etken. Uzmanlık tezi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları, İstanbul, 1993.

8. Kosova F, Arı Z. Adipositokinler ve meme kanseri. F.Ü. Sağ. Bil. Derg, 2008;22(6):377-84.
9. Demirpençe E. Kanserde moleküler tedavi hedefi olarak sinyal iletim yollari, 21st Ulusal Biyokimya Kongresi, 2009. İstanbul.
10. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 1999;49(1):33-64, 1.
11. Ribeiro U Jr, Safatle-Ribeiro AV, Zilberstein B, Mucerino D, Yagi OK, Bresciani CC, Jacob CE, Iryia K, Gama-Rodrigues J. Does the intraoperative peritoneal lavage cytology add prognostic information in patients with potentially curative gastric resection? J Gastrointest Surg. 2006;10(2):170-6, discussion 176-7.
12. Kapan M. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu, 2001. İstanbul, 253-69.
13. Kang SK, Burnett CA, Freund E, Walker J, Lalich N, Sestito J. Gastrointestinal cancer mortality of workers in occupations with high asbestos exposures, Am J Ind Med. 1997;31(6):713-8.
14. Wu AH, Yang D, Pike MC. (2000), A meta analysisof soyfoods and risk of stomach cancer: The problem of potential confounders. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2000;9(10):1051-8.
15. Ohta T, Kunimasa K, Kobayashi T, Sakamoto M, Kaji K. (2008), Propolis suppresses tumor anjiogenezis by inducing apoptosis in tube-forming endothelial cells. Biosci Biotechnol Biochem. 2008;72(9):2436-40.
16. Risau W. Mechanisms of anjiogenezis, Nature. 1997;386(6626):671-4.
17. Folkman J. What is the evidence that tumors are anjiogenezis dependent? J J Natl Cancer Inst. 1990;82(1):4-6.
18. Demirci U. Karaciğer hastalıklarında vasküler endotel büyüme faktörü düzeyleri. Uzmanlık tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, 2006,
19. Zaslavsky A, Chen C, Grillo J, Baek KH, Holmgren L, Yoon SS, Folkman J, Ryeom S, Regional control of tumor growth. Mol Cancer Res. 2010;8(9):1198-206.
20. Demir V. İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde plazma vaskuler endotelyal büyüme faktörleri ve trombosit faktör 4 düzeylerinin prognostik önemi ve sağkalım süreleri ile ilişkisi, Uzmanlık tezi, T.C. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, 2008.
21. Sağlam DA, Ursavaş A, Karadağ M, Yılmaztepe OA, Coşkun F, Gözü O. Akciğer kanserli hastalarda serum vegf düzeylerinin metastazlar ve diğer tümör belirteçleri ile ilişkisinin incelenmesi. Tüberkiloz ve Toraks Derg. 2008;56(1):50-5.
22. Şencan M, Güneşaçar R, Cevit Ö, Deveci D. The effect of asprin on the blood levels of angiogenic vascular endotelial growt factor and anti- angiogenic endostatin levels. CMJ. 2007;29(2):56-61.
23. Sorokin L, Girg W, Gopfert T, Hallmann R and Deutzmann R. Expression of novel 400-kDa laminin chains by mouse and bovine endothelial cells. Eur J Biochem. 1994;223(2):603-10.

24. Wardale RJ and Duance VC. Quantification and immunolocalisation of porcine articular and growth plate cartilage collagens. J Cell Sci. 1993;105(Pt 4):975-84.

25. Inan S, Vatansever S, Celik-Ozenci C, Sanci M, Dicle N, Demir R. Immunolocalizations of VEGF, its receptors flt-1, KDR and TGF-beta's in epithelial ovarian tumors. Histol Histopathol. 2006;21(10):1055-64.

26. Wang L, Wang J, Fang L, Zheng Z, Zhi D, Wang S, Li S, Ho CT, Zhao H. Anticancer activities of citrus peel polymethoxyflavones related to angiogenesis and others, Biomed Res Int. 2014;2014:453972.

27. Başok EK, Yıldırım A, Başaran A, Zemheri E, Tokuç R. Radikal prostatektomi spesmenlerindeki VEGF'in Cadherinin ve BIM'in İmmunohistokimyasal ekspresyonlarinin prognostik değeri. MMJ. 2009;22(3):203-16.

28. Tombalak Bilgi P. Romatoid artritli hastalarda vasküler endoteliyal büyüme faktörü düzeylerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı, İstanbul, 2008.

29. Trapp V, Parmakhtiar B, Papazian V, Willmott L, Fruehauf JP, (2010), Anti anjiogenik effects resvaratrol mediated by decreased VEGF and increased TSP-1 expression in melanoma-endothelial cell co-culture. Angiogenesis. 2010;13(4):305-15.

30. Zhu B, Chen H, Zhan W, Wang C, Cai S, Wang Z, Zhang C, He Y, (2011), (-)-Epigallocatechin-3-gallate inhibits VEGF expression induced by IL-6 via Stat3 in gastric cancer. World J Gastroenterol. 2011;17(18):2315-25.

31. Iordache S, Saftoiu A, Georgescu CV, Ramboiu S, Gheonea D, Filip M, Schenker M. Vascular endothelial growth factor expression and microvessel density-two useful tools for the assessment of prognosis and survival in gastric cancer patients. J. Gastrointest. Liver Dis. 2010;19(2):135-9.

32. Lee SJ, Kim JG, Sohn SK, Chae YS, Moon JH, Kim SN, Bae HI, Chung HY, Yu W. No Association of Vascular Endothelial Growth Factor-A (VEGF-A) and VEGF-C expression with survival in patients with gastric cancer. Cancer Res Treat. 2009;41(4):218-23.

33. Çavdar Z. Kolon ve rektum kanserlerinde endostatinin matriks metalloproteinaz-2 üzerine gösterdiği etkinin araştırılıması. Doktora tezi,Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 2008.

34. Ölgen S, Bıçak I, Nebioğlu D. Anjiogenezis ve kanser tedavisinde yeni yaklaşımlar. Ankara Ecz. Fak. Derg. 2002;31(3)193-214.

35. Ganguly K, Sharma AV, Reiter RJ, Swarnakar S. Melatonin promototes anjiogenezis during protection and healing of indomehacin-induced gastric ulcer: role of matrix metallopretianse-2. J Pineal Res. 2010;49(2):130-40.

36. Xu H, Xu Y, Zhang W, Shen L, Yang L, Xu Z. Aquaporin-3 positively regulates matrix metalloproteinases via PI3K/AKT signal pathway in human gastric carcinoma SGC7901 cells. J Exp Clin Cancer Res. 2011;30:86.

37. Rundhaug JE. Matrix metalloproteinases, angiogenesis, and cancer: commentary re: A. C. Lockhart et al., Reduction of wound angiogenesis in patients treated with BMS-

275291, a broad spectrum matrix metalloproteinase inhibitor. Clin. Cancer Res., 9: 00-00, 2003. Clin Cancer Res. 2003;9(2):551-4.

38. Flamme I, Risau W, Induction of vasculogenesis and hematopoiesis in vitro. Development. 1992;116(2):435-9.
39. Klagsbrun M. The fibroblast growht factor family:structural and biological properties. Prog Growth Factor Res. 1989;1(4):207-35.
40. Peeper MS, Ferrara N, Orci L, Montesano R. Potent synergism between vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in the induction of angiogenesis in vitro. Biochem Biophys Res Commun. 1992;189(2):824-31.
41. Miller DL, Ortega S, Bashayan O, Basch R, Basilico C. Compensation by fibt-roblast growth factor1 (FGF1) does not account for the mild phenotypic defects observed in FGF2 null mice. Mol Cell Biol. 2000;20(6):2260-8.
42. Mentlein R, Held-Feindt J. Anjiogenezis factors in gliomas: a new key to tumor therapy? Naturwissenschaften. 2003;90(9):385-94.
43. Woad KJ, Hunter MG ,Mann GE ,Laird M, Hamınond AJ, Robinson RS. Fibroblast growth factor (FGF) 2 is a key determinant of vascular sprouting during bovine luteal anjiogenezis. Reproduction. 2012;143(1):35-43.
44. Lieu C, Heymach J, Overmann M,Tran H,Kopetz S. Beyond VEGF :İnhibition of the Fibroblast Growth Factor Pathway And Anjiogenezis. Clin Cancer Res. 2011;17(19):6130-9.
45. Tekgündüz Akpınar S. Kronik viral hepatitli çocuklarda serum hepatosit büyüme faktörü düzeyinin hepatik fibrozis ile ilişkisi. Uzmanlık tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Kadın Doğum Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2007.
46. Kemik O, Purisa S, Kemik AS, Tuzun S. Increase in the circulating level of hepatocyte growth factor in pancreatic cancer patients. Bratisl Lek Listy. 2009;110(10):627-9.
47. Hosoda H, Izumi H, Tukada Y, Takagiwa J, Chiaki T, Yano M, Arai H. Plasma hepatocyte growth factor elevation may be associated with early metastatic disease in primary lung cancer patients. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2012;18(1):1-7.
48. El-Attar HA, Sheta MI. Hepatocyte growth factor profile with breast cancer. Indian J Pathol Microbiol. 2011;54(3):509-13.
49. Kılıç T, Yıldırım Ö, Pamir MN. Beyin tümörlerinde anti-anjiogenik yaklaşimlar. Türk Nöroşirürji Dergisi. 2005;15(1):10-16.
50. Nie MM, Fang GE, Wang XH, Su CQ, Qian QJ. Anti-tumor effect of gene-viral therapeutic system CNHK300-murine endostatin on nude mouse gastric cancer. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2007;10(6):565-9.
51. Xiea L, Duncana MB, Pahlerb J, Sugimotoa H, Martinoa M, Livelya J, Mundela T, Soubasakosa M, Rubin K, Takedae T, Inouee M, Lawlerf J, Hynes RO, Hanahan D, Kalluri R. Counterbalancing angiogenic regulatory factors control the rate of cancer progression and survival in a stage-specific manner. PNAS. 2011;108(24):9939-44.

52. Koç M, Göçmen E, Kiliç M, Ozbay M, Oktem M, Tez M. Serum endostatin levels in gastric cancer patients: correlation with clinicopathological parameters. Hepatogastroenterology. 2006;53(70):616-8.

53. Gordon MS, Mendelson D, Guirguis M. ABT-510, an antiangiogenic, thrombospondin-1 (TSP-1) mimetic peptide, exhibits favorable safety profile, and early signals of activity in a randomized phase Ib trial. Proc Am Soc Clin Oncol. 2003;22:195-199.

54. Tolsma SS, Volpert OV, Good DJ, Frazier WA, Polverini PJ, Bouck N. Peptides derived from two separate domains of the matrix protein thrombospondin-1 have anti-angiogenic activity. J Cell Biol. 1993;122(2):497-511.

55. Taraboletti G, Rusnati M, Ragona L, Colombo G. Targeting tumor anjiogenezis with TSP-1-based compounds: rational design of antiangiogenic mimetics of endogenous inhibitors. Oncotarget. 2010;1(7):662-73.

56. Maeshima Y, Sudhakar A, Lively JC, Ueki K, Kharbanda S, Kahn CR, Sonenberg N, Hynes RO, Kalluri R. Tumstatin, an endothelial cell-specific inhibitor of protein synthesis. Science. 2002;295(5552):140-3.

57. Yang YP, Xu CX, Hou GS, Xin JX, Wang W and Liu XX. Effects of eukaryotic expression plasmid encoding human tumstatin gene on endothelial cells in vitro. Chin Med J (Engl). 2010;123(16):2269-73.

58. Yan Y, Xu W, Qian H, Zhu W, Mao F, Zhang X. Tumstatin 45-132-TNFalpha suppresses tumour growth through anti-angiogenic effects and cytotoxicity. Biotechnol Appl Biochem. 2010;56(3):119-27.

59. Li YJ, Sun LC, He Y, Liu XH, Liu M, Wang QM, Jin XM. The anti-tumor properties of two tumstatin peptide fragments in human gastric carcinoma. Acta Pharmacol Sin. 2009 Sep;30(9):1307-15.

60. Xu CX, Liu XX, Hou GS, Yan YF, Chen SM, Wang W, Jiang GS, Liu B, Xin JX. The expression of tumstatin is down-regulated in renal carcinoma. Mol Biol Rep. 2010;37(5):2273-7.

61. Izuta H1, Shimazawa M, Tsuruma K, Araki Y, Mishima S, Hara H. Bee products prevent VEGF-induced angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells. BMC Complement Altern Med. 2009;9:45.

62. Folkman J. Tumor anjiogenezis: therapeutic implications. N Engl J Med. 1971 Nov 18;285(21):1182-6.

63. Folkman J. Tumor angiogenesis: a possible control point in tumor growth. Ann Intern Med. 1975;82(1):96-100.

64. Saygıner A. Kanserde anjiogenez metastaz ve tümör hücre enzimlerine yönelik tedavi. 5inci İç hastalıkları kongresi, 2003. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü.

65. Basini G, Baioni L, Bussolati S, Grasselli F, Daquino C, Spatafora C, Tringali C. Antiangiogenic properties of an unusual benzo[k,l]xanthene lignan derived from CAPE (caffeic acid phenethyl ester). Invest New Drugs. 2012;30(1):186-90.

66. Ushio-Fukai M, Tang Y, Fukai T, Dikalov SI, Ma Y, Fujimoto M, Quinn MT, Pagano PJ, Johnson C, Alexander RW. Novel role of gp91(phox)-containing NAD(P)H

oxidase in vascular endothelial growth factor-induced signaling and angiogenesis. Circ Res. 2002;91(12):1160-7.

67. Kosova F, Arı Z. The relationship between prostate cancer and apoptosis. Klin Deney Ar Derg.[J Clin Exp Invest.] 2011;2(1): 124-31.