

# Anjiyogenezis ve Antianjiyogenik İlaçların Kansere Tedavisindeki Rolü

## ANGIOGENESIS AND THE ROLE OF ANTI-ANGIOGENIC THERAPY IN CANCER TREATMENT

Dr.Şefik GÜRAN,<sup>a</sup> Dr.Turgay FEN,<sup>b</sup> Dr.Yusuf TUNCA<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Tıbbi Biyoloji AD, <sup>b</sup>Tıbbi Genetik BD, GATA

<sup>b</sup>Hematoloji Bölümü, Demetevler Onkoloji Hastanesi, ANKARA

### Özet

Anjiyogenezis, yeni damar oluşumu olarak da adlandırılabilen erişkin dönemde organizmanın ihtiyacından dolayı damarlanmanın olduğu tek yoldur. Yeni damar oluşumu, canlıların üremesinde, gelişim ve tamir olaylarında rol alır. Erişkinde anjiyogenezisi başlatan en önemli parametre hipoksidir. Bu yeni damar oluşumu mekanizmasını tetikler. Bir tümörün gelişiminde anjiyogenezis en önemli parametredir. Tümöral bir oluşum, çevre endotel dokusunu salgılayan kimyasal sinyaller aracılığı ile aktive edip damar oluşumunu başlatır.

Anjiyogenezis olmadan primer tümör oluşumu ve metastaz oluşumu gerçekleşmez. Tümörlerin büyümesinde yeni damarlanmanın engellenmesi ve normal anjiyogenezisin normal erişkinde kısıtlanması, kanser önleyici tedavi olarak kullanımı gündeme getirmektedir. Anjiyogeneziste aktive edilen faktörlere [örneğin epidermal büyüme faktör reseptörü, damar endotel büyüme faktörleri, integrinler, MMP molekülleri, siklooksijenaz-2 (COX-2) gibi] yönlendirilen moleküllerin kullanılması kanser tedavisinde yoğun olarak kullanılmaya başlanmıştır. Angiogenesis mekanizmalarını etkileyerek damar oluşumunu durduran moleküllerin kullanılması üzerinde en çok çalışılan, umut veren bir tedavi protokolü olarak karşımızda durmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Anjiyogenezis, antianjiyogenik tedavi, damar endotel büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü

### Abstract

Angiogenesis, or the formation of new blood vessels, is considered to be the sole mechanism of blood vessel formation in postnatal life. Angiogenesis is essential for normal reproduction, development, and repair. In adults, stimuli such as hypoxia "turns on" the angiogenic "switch". Tumor growth depends on angiogenesis and tumors might activate resting endothelial cells to proliferate by secreting a "diffusible" chemical signal. Without angiogenesis, primary tumors or metastases cannot develop into clinically significant disease. The combined necessity for tumors to create new blood vessels to grow and the restriction of normal angiogenesis in healthy adults to only a few short-lasting situations therefore provides a very selective target for anti-angiogenic cancer therapies. Drugs directed at the factors activated in angiogenesis [e.g. epidermal growth factor receptors, vascular endothelial growth factors, integrins, MMPs cyclooxygenase-2 (COX-2)] have begun to find a place in cancer treatment. Transfer of blocking agents of these factors to the tumor area in appropriate conditions has provided hope for the development of future cancer therapy schemes.

**Key Words:** Angiogenesis, antiangiogenic treatment, vascular endothelial growth factor, epidermal growth factor receptors

T Klin Tıp Bilimleri 2004, 24:380-382

Vasküler yapının oluşması, organ gelişimi ve farklılaşmasında olduğu kadar erişkinde üreme fonksiyonları ve hasar tamirinde en önemli parametrelerden biridir.

Anjiyogenezis, organizmada gereksinim duyulduğunda yeni damar oluşumudur. Erişkinde yeni damar oluşumu, küçük çaplı damarlardan köken alan yeni kapiller oluşumudur.<sup>1</sup> Burada öncelikle damar duvarından dışa doğru uzanan bir yalancı ayak-pseudopod oluşumu, bu bölgeye damar endotelinin göçü ve bu bölgenin, damarı oluşturacak bir tüp oluşumuna dönmesidir. Yeni damar oluşumu, damar harabiyeti olan bir bölgede veya yeni damarlanmaya ihtiyaç olan bölgede damar endotelleri tarafından oluşturulmaktadır. Yeni damar oluşumunda arterial tarafta yer alan

Geliş Tarihi/Received: 27.04.2003

Kabul Tarihi/Accepted: 24.03.2004

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr.Şefik GÜRAN  
GEN-MED Genetik Tanı Merkezi  
Tunalı Hilmi Cad. Bülten Sok. No:14/21  
Kavaklıdere, ANKARA  
sefguran@yahoo.com

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

hücreler, efrin B2 proteinlerini salgılamakta, venöz tarafta ise bir çeşit tirozin kinaz reseptörü olan Eph-B4 reseptör molekülleri bulunmaktadır. Bu moleküler mekanizma, damarlanmada arteriyel ve venöz oluşumun belli bir organizasyon içinde olmasını sağlamaktadır.<sup>2</sup> Yeni damar oluşumunun 1-2 gün içinde oluştuğu bilinmektedir. Yeni damar oluşumu nedenleri içinde proliferatif retinopati, romatoid artrit, psöriyazis, kanser, yaralanma, lokal hasar, iskemi, lokal iritanlarla etkilenme, enfeksiyon yer almaktadır.<sup>3</sup>

### Angiogenesis Moleküler Biyolojisi

Yaralanma, lokal hasar, lokal iritanlar, enfeksiyon gibi nedenler, damar oluşumunu ortaya çıkarır. Bu oluşum, çevre dokular tarafından salgılanan faktörlerce kontrol edilir. Çevre dokular tarafından oluşan sinyaller karışık olmakla birlikte özellikle damar endoteli büyüme faktörü vascular endothelial growth factor-VEGF ve ondan daha az olmak üzere trombosit köken alan büyüme faktörü platelet derived growth factor-PDGF önemli rol oynamaktadır. Öncelikle yeni damar oluşumunu arttıran en önemli parametre dokulara gelen oksijenin azalmasıdır. Oksijenin bir bölgede azalması, gen regülasyon proteini olan "hypoxia-inducible factor 1 (HIF1)" yapımını artırır. Bu protein, özellikle VEGF geninin promotörünü etkileyerek VEGF yapımını artırır. Çevre dokudan salgılanan VEGF, bu bölgedeki endotel hücreleri aktive ederek damarlanmayı artırır. HIF1 etkisi sadece VEGF promotörüne değil, burada rolü olan birçok faktör üzerinedir. Yeni damar oluşumu gerçekleşip oksijen konsantrasyonu arttığında HIF1 aktivitesi azalır ve VEGF üretimi azalır.<sup>2</sup>

1971 yılında Folkman, tümörün o bölgedeki endotel hücreleri bir takım kimyasal sinyal oluşturan moleküller salgılayarak aktive ettiği ve bu yolla anjiyogenezisi başlattığı fikrini ortaya atmıştır.<sup>4</sup> O dönem için fazla rağbet görmeyen bu düşünce, anjiyogenez mekanizmasının moleküler biyolojik çalışmalar ile ortaya konması sonucu önemli hale gelmiş, tümör gelişiminde anjiyogenezin baskılanması, kalbin iskemisi veya miyokard iskemisi gibi durumlarda anjiyogenezisin aktiflenmesi söz konusu olmuştur.<sup>4,5</sup>

Anjiyogeneziste kontrol, çevre dokular tarafından salgılanan faktörlerce düzenlenir ve kontrol edilir. Anjiyogenezisi aktive edenler; damar endoteli büyüme faktörü (Vascular endothelial growth factor-VEGF), fibroblast büyüme faktörü (Fibroblast growth factor-FGF), transforme edici büyüme faktörleri  $\alpha$  ve  $\beta$  anjiyopoetin, oluşumu baskılayanlar, trombospandin, anjiyostatin, endostatindir. Bunlar organizmada bir denge ve uyum içinde çalışırlar.<sup>3</sup>

Angiyogenezisi aktive eden faktörler arasında yer alan VEGF-A'nın rolü önemlidir. 6 numaralı kromozomdan kodlanan VEGF-A, alternatif *splicing* ile amino asit sayıları 121 ve 206 arasında değişen 5 farklı amino asidi kodlamaktadır. VEGF-A'nın yapımını oksijen yokluğu kontrol etmektedir. Hipoksida "Hypoxia-inducible factor 1" VEGF-A'nın promotörüne bağlanmakta ve yapımını arttırmaktadır. VEGF-A'nın yapımını, sitoplazmada VEGF-A'nın m-RNA'sının bloke edilmesi, bazı sitokinler, hormonlar ve büyüme faktörleri (örneğin epidermal büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü  $\beta$ , keratinosit büyüme faktörü, interlökin 1  $\beta$ , prostoglandin E2 gibi) arttırmaktadır. VEGF-A, angiogenezisi damar endotel hücreleri ve dolaşımdaki monositleri aktifleyerek artırır. Aynı zamanda hücrelerde antiapoptotik proteinler olan bcl2 ve A1 oluşumunu indükler ve endotel hücrelerin uzun süreli yaşamalarını sağlar. Monositlerin endotele benzer hücrelere dönüşümünü engeller.<sup>2,5,6</sup>

Embriyoda damar sisteminin gelişmesi (vasculogenesis), endotel progenitor hücreler veya anjiyoblastların farklılaşması ile ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda endotel kök hücrelerin erişkinlerde de bulunduğu ve bu hücrelerin normalde veya gereksinim olduğunda (miyokard enfarktüsünde iskemi rejenerasyonunda veya tümör neoanjiyogenezinde) aktif olarak rol aldığı ortaya konmuştur. Bu bulgu, anjiyogeneziste kök hücrelerin kullanımını olanaklı kılmıştır.<sup>7</sup>

### Kanserde Antianjiyojenik Tedavi

Anjiyogenezisteki dengenin tümör bölgesinde baskılanması, kanserde antianjiyojenik tedavinin esasını oluşturmaktadır.<sup>8</sup> Bu nedenle uygulanan tedavilerde damar oluşumu mekanizmasında kilit

rolü olan molekülleri bloke etmeye yarayan yaklaşım, ön planda olmaktadır. İlk uygulamalar, genellikle epidermal büyüme faktör reseptörleri ve damar endotel büyüme faktörlerine ve bu faktörün reseptörüne karşı kullanılan preparatlardır. Epidermal büyüme faktörüne karşı kullanılan "cetuximab", "ZD1839" ve "erlotinib", damar endotel büyüme faktörlerine karşı "bevacizumab", "semaxanib" deneysel olarak faz 3' e kadar gelmiş, kullanıma hazır olan ilaçlardır. Daha önce yapılan hayvan çalışmalarına paralel olarak, klinik çalışmalarında da umut veren sonuçlar elde edilmektedir.<sup>4</sup>

Bevaciumab (rhuMAB-VEGF) adı ile çalışılan ilaç, damar endotel büyüme faktörüne karşı rekombinant olarak hazırlanmış monoklonal bir antikordur. Hazırlanan ilaç örneklerinin hücre kültürü ve dokularda büyümeyi durdurduğu ve kemoterapotik olarak güvenle kullanılabilceği bulunmuştur.<sup>4</sup> Hipertansiyon, proteinüri ve trombozis yan etkileri bildirilmektedir. Faz 2 klinik denemede küçük hücreli olmayan akciğer kanseri olgularında %9 oranında ciddi pulmoner kanama tanımlanmaktadır. İlk faz deneyler sonucunda kolorektal, renal hücreli, meme ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde tedavi yönünde olumlu sonuçlar elde edilmiştir.<sup>8</sup>

Halen klinik olarak bevaciumab gibi anjiyogenezis mekanizmasını bloke eden onlarca ilaç denenmektedir. Bunlar içinde damar endotel büyüme faktörüne karşı antikor olarak IMC-1C11, damar endotel büyüme faktör reseptör tirozin kinaz inhibitörü SU5416, SU6668, ZD6474, AG013736, integrin  $\alpha\beta 3$  antagonisti olarak EM121974 sayılabilir.<sup>4</sup> Aynı ilaç denemeleri lokal olarak uygulanabildiği gibi, gen tedavi protokolleri içinde de bu bölgeye aktarılabilmekte ve bu yolla mekanizma bloke edilebilmektedir.<sup>9</sup>

Uygulanan tedavide hedef doku, normal endotel hücrelerdir. Bu hücrelere ait genetik yapı (teorik olarak) normal olduğu için ilaca karşı di-

renç gelişmesi çok nadirdir.<sup>10</sup> Bu da bu ilaçların bir avantajı olarak değerlendirilmelidir. Bir diğer avantaj, damar oluşumu mekanizmasının tümör oluşumunda çok erken dönemde aktive edilmesidir. Anjiyogenezisin bloke edilmesi, erken dönem cevap alınmasına olanak sağlamaktadır.<sup>11</sup>

Kanserde damar oluşumunun baskılanmasına yönelik tedavi, özgün bir tedavi yaklaşımıdır. Anjiyogenezisin moleküller biyolojisinin anlaşılması ve buna bağlı yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi ve bu alanda artan klinik çalışmalar her geçen gün daha iyi sonuçların alınacağına habercisidir.

#### KAYNAKLAR

1. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. Intracellular Vesicular Traffic. In: Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P, editors. Molecular Biology of the Cell. 4<sup>th</sup> edition. London: Garland Science; 2002. p.711-66.
2. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. Histology: The lives and deaths of cells in tissues. In: Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P, editors. Molecular Biology of the Cell. 4<sup>th</sup> edition. London: Garland Science; 2002. p.1259-312.
3. Rosen SL. Inhibitors of the vascular endothelial growth factor receptor. *Heamatol Oncol Clin N Am* 2002; 16: 1173-87.
4. Kaban K, Herbst RS. Angiogenesis as a target for cancer therapy. *Heamatol Oncol Clin N Am* 2002; 16: 1125-71.
5. Jain RK. Tumor angiogenesis and accessibility: Role of vascular Endothelial Growth Factor. *Seminars in Oncology* 2002; 29(6): Suppl. 16: 3-9.
6. Ferrara N. Role of Vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: Therapeutic Implications. *Seminars in Oncology*, 2002; 29(6); Suppl 16; 10-4.
7. Moore MAS. Putting the neo into neoangiogenesis. *J Clin Invest* 2002 ; 109: 313-5.
8. Carmeliet R, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000; 407: 249-57.
9. Nabel GJ. Development of optimized vectors for gene therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96 (2): 324-6.
10. Boehm T, Folkman J, Browder T et al. Antiangiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance. *Nature* 1997; 390: 404-7.
11. Bouck N, Stellmach V, Hsu SC. How tumors become angiogenic. *Adv Cancer Res* 1996; 69: 135-74.