

TÜMÖR ANJIOGENEZİSİ

10.

BÖLÜM

Kıvılcım Eren ERDOĞAN¹

GİRİŞ

Damar yapıları kompleks yapılar olup, endotel ile döşelidir. Endotel hücreleri yarı geçirgendir. Böylece hücrenin ihtiyacı olan maddelerin alınması ve atıkların uzaklaştırılması gerçekleşir. Ayrıca bu hücreler koagülasyon, inflamasyon ve damar oluşumunu sağlarlar. Bu bölümde özellikle yeni damar oluşumu hakkında bilgi verilecektir.

1. FİZYOLOJİK NORMAL YENİ DAMAR OLUŞUMU (NEOANJIOGENEZİS)

Yeni damar oluşumu için ekstrasellüler matriks degradasyonu, hücre proliferasyonu, migrasyonu gibi kaskadı uyaran durumlar gereklidir. Yeni damar oluşumu IL-8, TNF α , VEGF, TGF α , TGF β , anjiogenin, PDGF ve bFGF sitokinleri ile pro- ve anti-anjiogenik uyarılarla bir denge halindedir (1). Damarlanmaya neden olan bazı faktörlerin (ör: bFGF) mutasyona uğramasına ya da bir mutasyon sonucu aktive olmasına gerek yoktur. Bu durum kontrollü fizyolojik aktivitenin anormal aktiviteye dönüşümündeki sonucuna bir örnektir. Yeni damar oluşuktan sonra ekstrasellüler matriks birikimi, perisitler ile damarın stabilizasyonu ve endotel hücrelerinin sessiz duruma geçişi ile neoangienez aşaması durur (2,3). Böylece normal homeostaz sağlanmış olur.

2. TÜMÖRAL ANJIOGENEZİS

Tümörde denge halindeki damar oluşumunun yerini kontrolsüz bir anjienez aşaması alır. Bir tümöral oluşumun büyümesini devam ettirebilmesi için sürekli besin ve oksijen desteğine, atıkların uzaklaştırılmasına dolayısıyla yeni damar oluşumuna gereksinmesi vardır. Hücreler arası difüzyonla sadece 2-3 mm çapındaki tümörler yaşamını sürdürebilir. Tümör büyüdükçe gereksinmesini karşılayacak ek damar desteğine ihtiyaç duyulur.

Tümör anjiogenezinde eskiden var olan damarlardan yeni damar oluşumu gerçekleşir. Bu durum sadece tümörün beslenmesini veya atıkların uzaklaştırılmasını sağlamakla kalmaz, aynı zamanda endotel hücrelerinden büyüme faktörleri (insülin benzeri büyüme faktörü-IGF) salınımı sonucunda tümör büyümesine direk katkı sağlar (4).

Yeni oluşan damarlar, matürasyon gösteren normal damarlardan farklı olarak oldukça geçirgendir ve gelişigüzel yerleşimlidir (Şekil 1). Morfolojik olarak dağınık yerleşimli bu damarlar, radyolojik olarak anjiogramlarda da kolaylıkla izlenir. Geçirgenliği yüksek olan yeni gelişmiş damarlara tümör hücreleri kolaylıkla giriş yapabilir. Lümeninde ilerleyen tümör hücreleri metastaz gerçekleştirebilir (Şekil 2). Malign tümörler için anjiogenezis şarttır.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, kerdogan@cu.edu.tr ORCID iD: 0000-0002-4951-8703

Proteazlar da proanjiogenik bir faktör olan *basic fibroblast growth factor* (bFGF) salınımı yaparak damar oluşumuna katkıda bulunurken, proteolitik yıkım ürünleri olan plazminojen ve kollajen de anjiogenez inhibitörleri olan angiostatin ve endostatin üretir.

SONUÇ

Anjiogenez hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda ortaya çıkan bir durumdur. Amaç öncelikle büyüme ve gelişmeyi devam ettirmektir. Tümör anjiogenezinde hedef tümör hücre büyümesini ve tümör gelişimini devam ettirmek olduğu için tümörler 2 mm'den büyük boyutlara ulaşınca mutlaka anjiogenezisi uyarırlar. Bu duruma tümör hücreleri yanı sıra tümör mikroçevresindeki stromal hücreler ve/veya inflamatuvar hücreler de katılır. VEGF başta olmak üzere çeşitli sitokinler varlığında endotel hücre uyarısı gerçekleşir ve böylece endotel hücreler proliferer olur. Yeni oluşan damarlar çok geçirgen olduğu için tümör hücreleri kolaylıkla bu damarlara invaze olup metastaz yaparlar.

Sonuç olarak bir tümörün büyümesi ve gelişimi temel olarak anjiogenezle bağlıdır.

REFERANSLAR

- Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nat Rev Drug Discov.*2007; 6(4):273–286
- Griffioen AW, Molema G. Angiogenesis: potentials for pharmacologic intervention in the treatment of cancer, cardiovascular diseases, and chronic inflammation. *Pharmacol Rev.* 2000;52:237–68.
- Potente M, Gerhardt H, Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell.* 2011;146:873–87.
- Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster. 9th Eds. PA, Elsevier.
- Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol.* 2005; 23:1011–27.
- Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2003; 3:721–32.
- Kerbel R. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med.* 2008;358(19): 2039–2049. doi: 10.1056/NEJMra0706596
- Kut C, Mac GF, Popel AS. Where is VEGF in the body? A meta-analysis of VEGF distribution in cancer. *Br J Cancer.* 2007; 97:978–85.
- Lee TH, Seng S, Sekine M, et al. Vascular endothelial growth factor mediates intracrine survival in human breast carcinoma cells through internally expressed VEGFR1/FLT1. *PLoS Med.* 2007; 4(6):e186.
- Nyberg P, Xie L, Kalluri R. Endogenous inhibitors of angiogenesis. *Cancer Res.* 2005;65:3967–79.
- Faivre S, Demetri G, Sargent W, Raymond E. Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development. *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6:734–45.
- Lee S, Chen TT, Barber CL, et al. Autocrine VEGF signaling is required for vascular homeostasis. *Cell.* 2007;130:691–703.
- Fischer C, Jonckx B, Mazzone M, et al. Anti-PlGF inhibits growth of VEGF(R)-inhibitor-resistant tumors without affecting healthy vessels. *Cell.* 2007;131:463–75.
- Sainson RC, Harris AL. Anti-Dll4 therapy: can we block tumour growth by increasing angiogenesis? *Trends Mol Med.* 2007;13:389–95.
- Gale NW, Dominguez MG, Noguera I, et al. Haploinsufficiency of delta-like 4 ligand results in embryonic lethality due to major defects in arterial and vascular development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:15949–54.
- Lobov IB, Renard RA, Papadopoulos N, et al. Delta-like ligand 4 (Dll4) is induced by VEGF as a negative regulator of angiogenic sprouting. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104:3219–24.
- Noguera-Troise I, Daly C, Papadopoulos NJ, et al. Blockade of Dll4 inhibits tumour growth by promoting non-productive angiogenesis. *Nature.* 2006; 444:1032–7.
- Hanahan D. Signaling vascular morphogenesis and maintenance. *Science.* 1997; 277:48–50.
- Venneri MA, De Palma M, Ponzoni M, et al. Identification of proangiogenic TIE2-expressing monocytes (TEMs) in human peripheral blood and cancer. *Blood.* 2007; 109:5276–85.
- Grunewald M, Avraham I, Dor Y, et al. VEGF-induced adult neovascularization: recruitment, retention, and role of accessory cells. *Cell.* 2006; 124:175–89. Erratum, *Cell* 2006;126:811.
- Oliner J, Min H, Leal J, et al. Suppression of angiogenesis and tumor growth by selective inhibition of angiotensin-2. *Cancer Cell.* 2004; 6:507–16.
- Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science.* 1997; 275:964–7.
- Shaked Y, Ciarrocchi A, Franco M, et al. Therapy-induced acute recruitment of circulating endothelial progenitor cells to tumors. *Science.* 2006; 313:1785–7.
- Gao D, Nolan DJ, Mellick AS, Bambino K, McDonnell K, Mittal V. Endothelial progenitor cells control the angiogenic switch in mouse lung metastasis. *Science.* 2008; 319:195–8.
- Kerbel RS, Kamen BA. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2004; 4:423–36.
- Shaked Y, Emmenegger U, Man S, et al. Optimal biologic dose of metronomic chemotherapy regimens is associated with maximum antiangiogenic activity. *Blood.* 2005; 106:3058–61.
- Natori T, Sata M, Washida M, Hirata Y, Nagai R, Makuuchi M. G-CSF stimulates angiogenesis and promotes tumor growth: potential contribution of bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002; 297:1058–61.
- Yu JL, Rak JW, Coomber BL, Hicklin DJ, Kerbel RS. Ef-

- fect of p53 status on tumor response to antiangiogenic therapy. *Science*. 2002; 295:1526–8.
29. Ellis LM. The role of neuropilins in cancer. *Mol Cancer Ther*. 2006; 5:1099–107.
 30. Casazza, A., Fu, X., Johansson, I., et al. Systemic and targeted delivery of semaphorin 3A inhibits tumor angiogenesis and progression in mouse tumor models. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2011;31, 741–749
 31. Maione, F., Molla, F., Meda, C., et al. Semaphorin 3A is an endogenous angiogenesis inhibitor that blocks tumor growth and normalizes tumor vasculature in transgenic mouse models. *J. Clin. Invest*. 2009;119, 3356–3372
 32. Vissapragada R, Contreras MA, da Silva CG, et al. Bidirectional crosstalk between periventricular endothelial cells and neural progenitor cells promotes the formation of a neurovascular unit. *Brain Res*. 2014;1565:8–17. 10.1016/j.brainres.2014.03.018
 33. Calabrese C, Poppleton H, Kocak M, et al. A perivascular niche for brain tumor stem cells. *Cancer Cell*. 2007; 11:69–82.
 34. Folkins C, Man S, Xu P, et al. Anticancer therapies combining antiangiogenic and tumor cell cytotoxic effects reduce the tumor stem-like cell fraction in glioma xenograft tumors. *Cancer Res*. 2007; 67:3560–4.
 35. Lotan R, Belloni PN, Tressler RJ, et al. Expression of galectins on microvessel endothelial cells and their involvement in tumour cell adhesion. *Glycoconj J* 1994;11:462–8.
 36. Clausse N, van den Brule F, Waltregny D, et al. Galectin-1 expression in prostate tumor-associated capillary endothelial cells is increased by prostate carcinoma cells and modulates heterotypic cell-cell adhesion. *Angiogenesis* 1999;3:317–25.
 37. Thijssen VL, Hulsmans S, Griffioen AW. The galectin profile of the endothelium: altered expression and localization in activated and tumor endothelial cells. *Am J Pathol* 2008;172:545–53.
 38. Machado CM, Andrade LN, Teixeira VR, et al. Galectin-3 disruption impaired tumoral angiogenesis by reducing VEGF secretion from TGFbeta1-induced macrophages. *Cancer medicine*. 2014; 3:201–214.
 39. Albin A, Bruno A, Noonan DM, et al. Contribution to Tumor Angiogenesis From Innate Immune Cells Within the Tumor Microenvironment: Implications for Immunotherapy. *Front. Immunol*. 2018;9:527. doi: 10.3389/fimmu.2018.00527
 40. Chen H, Liu D, Yang Z, et al. Adrenergic signaling promotes angiogenesis through endothelial cell-tumor cell crosstalk. *Endocr Relat Cancer*.2014;21(5):783–795
 41. Asada M, Ebihara S, Numachi Y, et al. Reduced tumor growth in a mouse model of schizophrenia, lacking the dopamine transporter. *Int J Cancer*. 2008 Aug 1; 123(3):511–8.
 42. Kitlinska J, Abe K, Kuo L, et al. Differential effects of neuropeptide Y on the growth and vascularization of neural crest-derived tumors. *Cancer Research*. 2005;65(5):1719–1728.
 43. Perelman N. Placenta growth factor activates monocytes and correlates with sickle cell disease severity. *Blood*. 2003;102(4):1506–1514.
 44. Hardee ME, Cao Y, Fu P, et al. Erythropoietin Blockade Inhibits the Induction of Tumor Angiogenesis and Progression. *PLoS ONE*. 2007;2(6):e549.
 45. Hoseini, Z., Sepahvand, F., Rashidi, B., et al. NLRP3 inflammasome: Its regulation and involvement in atherosclerosis. *Journal of Cellular Physiology*, 2017;27(10), 25930.
 46. Caporali A, Emanuela C. MicroRNA regulation in angiogenesis. *Vascul Pharmacol*. 2011;55:79–86.
 47. Shi,Z.,Chen,Q., Li,C.,et al. MiR-124 governs glioma growth and angiogenesis and enhances chemosensitivity by targeting R-Ras and N-Ras. *Neuro-Oncology*, 2014;16(10), 1341–1353.
 48. Kong, W., He, L., Richards, E. J., et al. Upregulation of miRNA-155 promotes tumour angiogenesis by targeting VHL and is associated with poor prognosis and triple-negative breast cancer. *Oncogene*, 2014;33(6), 679–689.
 49. Kumar B, Yadav A, Lang J, et al. Dysregulation of microRNA-34a expression in head and neck squamous cell carcinoma promotes tumor growth and tumor angiogenesis. *PLoS One*. 2012;7:e37601.
 50. Banerjee, S., Dhara, S. K., & Bacanamwo, M. Endoglin is a novel endothelial cell specification gene. *Stem Cell Research*, 2012;8(1), 85–96.
 51. Chaudhary, A., Hilton, M. B., Seaman, S., et al. TEM8/ANTXR1 blockade inhibits pathological angiogenesis and potentiates tumoricidal responses against multiple cancer types. *Cancer Cell*, 2012;21(2), 212–226.