

TÜMÖR ANJIOGENEZİNİ HEDEFLEMeye YÖNELİK TERAPÖTİK YAKLAŞIMLAR

11.

BÖLÜM

Oğuzhan KESEN¹

GİRİŞ

Anjiogenez kompleks bir oluşum olup insan vücudu tarafından hem pozitif hem de negatif kontrol mekanizmaları ile denetlenmektedir (1,2). Anjiogenezisi uyaran büyüme faktörlerinin çoğu heparine bağlanır. Bu özelliğın biyolojik karşılığı ise ekstrasellüler matrikste bulunan heparan sülfatlara olan bağlanma yeteneğidir. Herhangi bir büyüme faktörünün heparan sülfata bağlanması tipik olarak büyüme faktörünü stabilize eder ve dokudaki yarılanma ömrünü uzatır ve yüksek afiniteli reseptörlere bağlanmasını kolaylaştırır.

Büyüme faktörleri hücre proliferasyonunu veya farklılaşmasını destekleyen geniş bir endojen molekül kategorisidir. Neovaskularizasyonu tetikleyen tüm büyüme faktörlerinin bunu endotelial hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu indükleyerek yaptığı varsayılmaktadır. Diğer katkıda bulunan faktörler arasında ekstrasellüler matriks yıkımının uyarılması, perisitlerin ve makrofajların ortamdan çekilmesi, düz kas hücrelerinin çoğalmasının ve migrasyonunun uyarılması yer alır (3,4).

VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ

Anjiogenezisi kontrol eden ana büyüme faktörü vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEGF). VEGF-A daha öncesinde vasküler geçirgenlik faktörü (VPF) olarak bilinip, bu reseptör ailesinin bir üyesidir (5,6). Bu reseptör ailesinin diğer üyeleri VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve plasental büyüme faktörüdür (PGF).

VEGF-A tümör anjiogenezisinde en çok çalışılan ve farmakolojik olarak hedeflenen reseptör grubudur. VEGF-A bir çok farklı hücre tipi tarafından üretilir. Bu hücreler arasında çeşitli epitelial hücreler, inflamatuvar, hematopoetik hücreler ve endotel hücrelerinin kendileri sayılabilir. Hem normal hem de anormal anjiogenezdeki önemi anlaşıldıktan sonra VEGF-A hem proanjiojenik hem de anti-anjiogenik tedavi için çekici bir hale gelmiştir.

Kanserin Anti-anjiogenik Tedavisi

Anjiogenez kanser büyümesi dahil olmak üzere birçok patolojik süreç için hız kısıtlayıcı bir basamaktır. Tümör büyüdükçe ve tümörün merkezindeki hücreler hipoksik hale geldikçe anjiogenik inhibitör ve uyarıcılar arasındaki denge bozulur(7,8). Neovaskularizasyon süreci başlar(9,10). Bu süreç hem tümör progresyonu hem de metastaz için oldukça önemlidir. Anjiogenez blokajının terapötik potansiyeli anlaşıldıktan sonra bu olayların altında yatan moleküler mekanizmaları anlamaya yönelik klinik çalışmalar yürütülmeye başlanmıştır (11,12).

Kanser büyümesinin anjiogenez bağımlı olduğu hipotezi, tümörlerin anjiogenez inhibitörleri ile deneysel tedavisi ile tekrar tekrar doğrulanmıştır (13,14).

VEGF İnhibisyonunun Klinik Etkilerinin Mekanizmaları

Klasik olarak VEGF inhibisyonunun klinik etkileri tümör mikrodamar yoğunluğunda ve tümör

¹ Uzm. Dr., Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, doc_oz@hotmail.com ORCID iD: 0000-0001-8279-7188

Sorafenib, VEGFR2'yi inhibe eder, bunun dışında fms-like tirozin kinaz 3 (FLT3), platelet derive büyüme faktör reseptörü (PDGFR), fibroblast büyüme faktörü reseptörü 1 (FGFR1) 'i inhibe eder.

Sunitinib, bir çok reseptörü hedefler. Bu reseptörler C-kit, VEGFR1-3, PDGFR-alfa, PDGFR-beta, FLT-3'dür.

Pazopanib, VEGFR1-3, PDGFR alfa ve beta, FGFR1 ve 3 ve c-kit reseptörlerini bloke eder.

Aksitinib, selektif bir VEGFR inhibitörüdür. VEGFR 1-3'ü inhibe eder.

Vandetanib, VEGFR, RET ve EGFR'ti inhibe eder.

Regorafenib, VEGFR 1-3 ile beraber RET, c-kit, PDGFR alfa ve beta, FGFR 1 ve 2'yi inhibe eder.

Lenvatinib, VEGFR, RET ve FGFR'ünü inhibe eder.

Avantajları ile beraber tirozin kinaz inhibitörlerinin kendilerine has dezavantajları vardır. Kısa yarı ömürleri mevcut olup günlük kullanımları gerekmektedir. Bununla beraber monoklonal antikorlara göre daha geniş spektruma sahip olması sebebiyle yan etki profilleri daha geniştir.

Diğer Anti Anjiogenik Yaklaşımlar

Hipoksi ile indüklenebilir faktörler (HIF), normoksik koşullarda prolil hidrosilaza bağlı hidrosilasyon ve ardından ubiquitinasyon ve degradasyon yoluyla hızlı bozulmaya uğrayan hipoksinin düzenlendiği faktörlerdir. Tümör mikroçevresi gibi hipoksinin yoğun olduğu dokularda HIF hidrosilasyonu gerçekleşmez. Bu şekilde HIF stabilizasyonu devam eder. VEGF ve eritropoetin (EPO) gibi hedef genlerin ekspresyonuna izin verir. Bu nedenle HIF inhibisyonu, VEGF ve diğer anjiogenik sinyallerin kesintiye uğramasına neden olarak anti anjiogenik tedavi için yeni bir strateji için önerilmiştir (28).

HIF stabilizasyonu (yani HIF stimulasyonu) küçük molekülü prolil hidrosilaz inhibitörleri elde edilebilmesine rağmen HIF inhibisyonunun elde edilme süreci beklenenden zorlu olmuştur. Renal hücreli karsinom prelinik modellerinde küçük molekülü HIF2 inhibitörleri ile ümit verici veriler elde edilmiştir (29).

SONUÇ

Tümör büyümesinin yeni kan damarı oluşumuna bağımlılığı, anjiogenez inhibisyonunun terapötik bir yaklaşım haline gelmesine neden olmuştur.

VEGF-A anjiogenez kontrol eden baskın büyüme faktörüdür. VEGF'e karşı geliştirilen monoklonal antikorlar, anti anjiogenik strateji olarak VEGF sinyalini azaltmak için kullanılır.

VEGF reseptörleri, aralıklı olarak anjiogenez aracılık eden endotel hücreler üzerinde eksprese edilen reseptör tirozin kinazlardır. Bunların pro-anjiogenik rolleri, anti-VEGF, anti-VEGF reseptör antikorları, VEGF tuzak reseptörleri ve küçük molekülü tirozin kinaz inhibitörleri tarafından inhibe edilir.

VEGF sinyalinin inhibisyonu endotel hücre proliferasyonunu engelleyerek, tümör vaskularizasyonunun düzelmesine neden olur. Kemoterapötik ajanların etkinliği artırır. Tümör mikroçevresindeki inflamasyon azaltılarak tümör büyümesinin önüne geçilir.

KAYNAKÇA

1. Gale NW, Yancopoulos GD. Growth factors acting via endothelial cell-specific receptor tyrosine kinases: VEGFs, angiopoietins, and ephrins in vascular development. *Genes Dev* 1999; 13:1055.
2. Chung AS, Lee J, Ferrara N. Targeting the tumour vasculature: insights from physiological angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 2010; 10:505.
3. Avraamides CJ, Garmy-Susini B, Varnier JA. Integrins in angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat Rev Cancer* 2008; 8:604.
4. Murdoch C, Muthana M, Coffelt SB, Lewis CE. The role of myeloid cells in the promotion of tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 2008; 8:618.
5. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9:669.
6. Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer* 2008; 8:579.
7. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285:1182.
8. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996; 86:353.
9. Hanahan D, Christofori G, Naik P, Arbeit J. Transgenic mouse models of tumour angiogenesis: the angiogenic switch, its molecular controls, and prospects for preclinical therapeutic models. *Eur J Cancer* 1996; 32A:2386.
10. Menakuru SR, Brown NJ, Staton CA, Reed MW. Angiogenesis in pre-malignant conditions. *Br J Cancer* 2008; 99:1961.
11. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med* 2008; 358:2039.

12. Butler JM, Kobayashi H, Rafii S. Instructive role of the vascular niche in promoting tumour growth and tissue repair by angiocrine factors. *Nat Rev Cancer* 2010; 10:138.
13. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1995; 1:27.
14. Khosravi Shahi P, Fernández Pineda I. Tumoral angiogenesis: review of the literature. *Cancer Invest* 2008; 26:104.
15. Mancuso MR, Davis R, Norberg SM, et al. Rapid vascular regrowth in tumors after reversal of VEGF inhibition. *J Clin Invest* 2006; 116:2610.
16. Miles D, Harbeck N, Escudier B, et al. Disease course patterns after discontinuation of bevacizumab: pooled analysis of randomized phase III trials. *J Clin Oncol* 2011; 29:83.
17. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005; 307:58.
18. Jain RK, Munn LL. Vascular normalization as a rationale for combining chemotherapy with antiangiogenesis agents. *Principles and Practice of Oncology Updates* 2007; 21:1.
19. Jain RK, Munn LL. Vascular normalization as a rationale for combining chemotherapy with antiangiogenesis agents. *Principles and Practice of Oncology Updates* 2007; 21:1.
20. Pàez-Ribes M, Allen E, Hudock J, et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis. *Cancer Cell* 2009; 15:220.
21. De Bock K, Mazzone M, Carmeliet P. Antiangiogenic therapy, hypoxia, and metastasis: risky liaisons, or not? *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8:393.
22. Grothey A, Galanis E. Targeting angiogenesis: progress with anti-VEGF treatment with large molecules. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6:507.
23. Verheul HM, Lolkema MP, Qian DZ, et al. Platelets take up the monoclonal antibody bevacizumab. *Clin Cancer Res* 2007; 13:5341.
24. Jubb AM, Harris AL. Biomarkers to predict the clinical efficacy of bevacizumab in cancer. *Lancet Oncol* 2010; 11:1172.
25. Bergers G, Song S, Meyer-Morse N, et al. Benefits of targeting both pericytes and endothelial cells in the tumor vasculature with kinase inhibitors. *J Clin Invest* 2003; 111:1287.
26. Fischer C, Mazzone M, Jonckx B, Carmeliet P. FLT1 and its ligands VEGFB and PlGF: drug targets for anti-angiogenic therapy? *Nat Rev Cancer* 2008; 8:942.
27. Aprile G, Lutrino SE, Sobrero A. From trial highlights to clinical context: putting American Society of Clinical Oncology gastrointestinal news into practice. *Future Oncol* 2013; 9:645.
28. Rapisarda A, Melillo G. Overcoming disappointing results with antiangiogenic therapy by targeting hypoxia. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9:378.
29. Chen W, Hill H, Christie A, et al. Targeting renal cell carcinoma with a HIF-2 antagonist. *Nature* 2016; 539:112.