

Bölüm 10

ANJİYOGENEZ

Osman BANDIRMALI¹

Seher DARAKCI²

GİRİŞ

Tüm metabolik aktif dokular, enerji gereksinimlerini karşılamak için sürekli bir oksijen kaynağına ihtiyaç duyarlar. Dokulara oksijen taşınması, besinlerin ve metabolitlerin serbest değişimi vücut boyunca uzanan kapillerler yoluyla olur. Vücuttaki bütün aktif dokular bir kan kapillerinden en fazla birkaç yüz mikrometre mesafededir. Bir dokunun metabolik aktivitesi, anjiyogenezin derecesi ve dolayısıyla kapiller durumu ile doğru orantılıdır, oksijen bu düzenlemede anahtar rol oynar. Hemodinamik faktörler vasküler ağların canlılığı ve damar duvarlarının yapısal adaptasyonları için kritik öneme sahiptir¹. Anjiyogenez, önceden var olan vasküler sistemden yeni kan damarı oluşumunu ifade eden fizyolojik bir süreçtir. Embriyo gelişiminde hayati önem taşıyan anjiyogenez; ovaryan siklus, menstrüasyondan sonra yeni endometriyum oluşumu ve yara iyileşmesi gibi süreçler boyunca devam eder. Uyarıcı ve inhibe edici faktörlerle düzenlenen anjiyogenez sürecinde dengeden sapma artmış veya gecikmiş anjiyogenez ile sonuçlanır². Günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde tüm kanserler, kardiyovasküler hastalık, körlük, artrit, AIDS komplikasyonları, diyabet, Alzheimer hastalığı gibi çocukları ve yetişkinleri etkileyen pek çok sağlık sorununun altında yatan ortak noktanın anjiyogenez olduğu belirlenmiştir².

DOLAŞIMIN YAPISAL ÖZELLİKLERİ

Dolaşımdaki kan ile ortam ve kan damarlarının adventisya tabakası arasında yer alan endotel hücreleri büyük ve önemli bir organı oluşturur. Kanın akış de-

¹ Genel Cerrahi Uzmanı, Kulu Devlet Hastanesi, osmanbandirmali@hotmail.com

² Patoloji Uzmanı, Bingöl Devlet Hastanesi, darakciseher@gmail.com

doğru hasta popülasyonunun seçimiyle de mümkün olacaktır. Çeşitli hücre tiplerini ve aracı molekülleri içeren çok faktörlü doğası göz önüne alındığında, tek bir anjiyogenik faktörün hedeflenmesinin koruyucu bir etki yaratması olası değildir. Gelecekteki tedaviler, çok hedefli bileşikler kullanarak veya çeşitli büyüme faktörleri tarafından iletilen sinyalleri geçersiz kılabilen endotel hücre metabolizmasını bloke ederek süreci farklı seviyelerde değerlendirmelidir. Çalışmalar daha agresif tümör hücre klonlarının seçimini önlemek ve kemo-radyoterapinin etkinliğini arttırmak için tümöre bağlı angiogenезin genetik temellerinin aydınlatılmasına odaklanmalıdır. Tümörde sadece kan damarlarının değil, aynı zamanda tümör mikro çevresinin diğer bileşenlerinin de anormal olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Anti-anjiyogenik ilaçların geliştirilmesi, anjiyogenik yoldaki yeni hedeflerin belirlenmesini ve yeni bir dizi toksisitenin tanımlanmasını ve yönetilmesini içerir.

Anahtar Kelimeler: anjiyogenез, VEGF, FGF, integrinler

KAYNAKLAR

1. Clark AH. Assessing the role of bone morphogenetic protein-2 (BMP2) in vessel formation during distraction osteogenesis: Boston University; 2016.
2. Parida S, Mandal M. Mechanism of Controlling Blood Vessel Growth and Development and Identification of Therapeutics Against Pathological Angiogenesis. Anti-Angiogenesis Drug Discovery and Development: Elsevier; 2014. p. 3-62.
3. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, et al. Ganong's review of medical physiology. McGraw-Hill Education New York; 2016. p. 567-70.
4. Hoda SA, Cheng E. Robbins basic pathology. Oxford University Press US; 2017. p. 90-1.
5. Hoda SA, Cheng E. Robbins basic pathology. Oxford University Press US; 2017. p. 219-20.
6. Hoda SA, Cheng E. Robbins basic pathology. Oxford University Press US; 2017. p. 20-1.
7. Hellberg C, Östman A, Heldin C-H. PDGF and vessel maturation. Angiogenesis inhibition: Springer; 2010. p. 103-14.
8. Franco OE, Shaw AK, Strand DW, et al., editors. Cancer associated fibroblasts in cancer pathogenesis. Seminars in cell & developmental biology; 2010: Elsevier.
9. Demaria S, Pikarsky E, Karin M, et al. Cancer and inflammation: promise for biological therapy. Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md: 1997), 2010;33(4):335.
10. Jones CA, London NR, Chen H, et al. Robo4 stabilizes the vascular network by inhibiting pathologic angiogenesis and endothelial hyperpermeability. Nature medicine, 2008;14(4):448-53.
11. Desgrosellier JS, Cheresh DA. Integrins in cancer: biological implications and therapeutic opportunities. Nature Reviews Cancer, 2010;10(1):9.
12. Sounni NE, Paye A, Host L, et al. MT-MMPs as regulators of vessel stability associated with angiogenesis. Frontiers in pharmacology, 2011;2:111.
13. Deryugina EI, Quigley JP. Pleiotropic roles of matrix metalloproteinases in tumor angiogenesis: contrasting, overlapping and compensatory functions. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research, 2010;1803(1):103-20.
14. Davis GE, Bayless KJ, Davis MJ, et al. Regulation of tissue injury responses by the exposure of matricryptic sites within extracellular matrix molecules. The American journal of pathology, 2000;156(5):1489-98.
15. Pillai RS. MicroRNA function: multiple mechanisms for a tiny RNA? Rna, 2005;11(12):1753-61.

16. Van Kouwenhove M, Kedde M, Agami R. MicroRNA regulation by RNA-binding proteins and its implications for cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2011;11(9):644-56.
17. Hua Z, Lv Q, Ye W, et al. MiRNA-directed regulation of VEGF and other angiogenic factors under hypoxia. *PloS one*, 2006;1(1).
18. Fish JE, Srivastava D. MicroRNAs: opening a new vein in angiogenesis research. *Sci Signal*, 2009;2(52):pe1-pe.
19. Olson P, Lu J, Zhang H, et al. MicroRNA dynamics in the stages of tumorigenesis correlate with hallmark capabilities of cancer. *Genes & development*, 2009;23(18):2152-65.
20. Anand S, Majeti BK, Acevedo LM, et al. MicroRNA-132-mediated loss of p120RasGAP activates the endothelium to facilitate pathological angiogenesis. *Nature medicine*, 2010;16(8):909-14.