

Kanser ve Endotel Hücreleri

Cancer and Endothelial Cells

Reyhan DİZ KÜÇÜKKAYA¹, Hale GÖKSEVER ÇELİK^{1,2}, İsmail Mert ALKAÇ¹,
Tuba GÜNEL¹

¹ İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Kanser kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci önemli ölüm nedenidir. Kanser vücutta ki herhangi bir hücrenin normal kontrol mekanizmalarından kurtularak, anormal miktarda çoğalması sonucu oluşur. Bu hücre artışının doğurduğu metabolik ihtiyaçların karşılanabilmesi için var olan damarlardan yeni damarlar oluşturması gerekir. Anjiyogenez olarak adlandırılan yeni damar oluşumu, kanser progresyonunda ve metastazında en önemli mekanizmalardan biridir. Kanserde anjiyogenezin moleküler mekanizmalarının aydınlatılmasıyla birlikte kanser tedavisinde yeni bir sayfa açılmıştır. Bu yazıda kanserde endotel hücrelerinde meydana gelen değişiklikler, anjiyogenez ve anjiyogenez inhibitörleri özetlenecektir.

Anahtar Sözcükler: Kanser; Endotel hücreleri; Anjiyogenez; Anjiyogenez inhibitörü ilaçlar

ABSTRACT

Cancer is the second leading cause of death after cardiovascular diseases. Cancer occurs as a result of abnormal growth of any cell type in the body, escaping from normal control mechanisms. In order to meet the metabolic needs of this cell increase, new vessels have to be formed from existing vessels. The formation of new vessels, which is called as angiogenesis, is one of the most important mechanisms in cancer progression and metastasis. Along with the clarification of the molecular mechanisms of angiogenesis in cancer, a new page has been opened in cancer treatment. In this article, changes in endothelial cells, angiogenesis and angiogenesis inhibitors in cancer will be summarized.

Key Words: Cancer; Endothelial cells; Angiogenesis; Anti-angiogenic drugs

Kanser vücuttaki herhangi bir hücrenin normal kontrol mekanizmalarından kurtularak anormal miktarda çoğalması sonucu oluşur. Normal hücrelerin belirli ömrü vardır. Hücre büyümesi, çoğalması ve apoptozu arasındaki kritik denge nesilden nesile aktarılan genetik bir kusurla bozulabileceği gibi kanser oluşumunu tetikleyen ajanlarla da bozulabilir. Organizmanın bir bölümündeki hücrelerin kontrol dışı çoğalması sonucunda ölümsüzleşme, transformasyon ve metastaz mekanizmaları ile organların istila edilmesi ve vücudun tüm kaynaklarının tüketilmesi ölüme sebep olur. Günümüzde kanser kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci önemli ölüm nedenidir. 2015 yılında dünyada 8.8 milyon kişinin kanser nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir (1). Genel olarak kanserlerin üçte biri beslenme ve alışkanlıklar (vücut kitle ağırlığının yüksek olması, sebze ve meyve tüketiminin az olması, sedanter yaşam, sigara ve alkol kullanımı) ile ilişkilidir.

Yazışma Adresi

Prof. Dr. Reyhan DİZ KÜÇÜKKAYA

Harbiye Mahallesi Bostan Sokak
No: 2 Göksun2 Apartmanı Kat 2
Nişantaşı, Şişli, İstanbul - Türkiye

Geliş: 09.06.2018 - Kabul: 20.06.2018

E-posta: rkucukkaya@hotmail.com

Kanserlerin dörtte birinin etyolojisinde ise virüsler (hepatit virüsleri, insan papilloma virüsü vb.) yer alır. Kanserden ölümlerin yaklaşık %70'i maalesef orta veya dar gelirli ülkelerde görülmektedir. Çünkü bu ülkelerde kanser erken tanısı ve uygun tedavisi konusunda yeterli merkez, tıbbi personel ve kaynak bulunmamaktadır. Kanserinin ekonomik etkisi çok çarpıcıdır: 2010 yılında dünyanın kanser için yaklaşık 1.16 trilyon Amerikan doları harcadığı tahmin edilmektedir (1).

Kanser etyopatogenezi ile ilgili yapılan araştırmalar her kanser tipinin farklı genetik değişiklikler ile oluştuğunu, konağın direnç mekanizmalarına farklı yanıtlar verdiğini ve zaman içerisinde moleküler değişimler göstererek anti-kanser tedavilerin etkilerini bertaraf edebildiğini göstermiştir. Kanser kaynaklandığı dokunun normal yapısına aykırı bir biçimde anormal hücre artışıyla seyrettiğinden mevcut damar ağıyla gelen oksijen ve besin maddeleri yetersiz olacaktır. Dolayısıyla kanser hücreleri hayatta kalabilmek ve daha fazla çoğalabilmek için var olan damarlardan yeni damarlar oluşturmak zorundadır. Anjiyogenez olarak adlandırılan yeni damar oluşumu, kanser progresyonunda en önemli mekanizmalardan biridir. Kanserinde anjiyogenezin moleküler mekanizmalarının aydınlatılmasıyla birlikte kanser tedavisinde yeni bir sayfa açılmıştır (2). Bu yazıda kanserde endotel hücrelerinde meydana gelen değişiklikler, anjiyogenez ve anjiyogenez inhibitörleri özetlenecektir.

FİZYOLOJİK ANJİYOGENEZ

Hücrelerin hayatta kalabilmesi için oksijen elzemdir. Oksijenin difüzyon limiti yaklaşık 100-200 µm'dir, dolayısıyla hücrelerin kapiller damarlara uzaklığı yaklaşık bu kadar olmalıdır (3). İnsan vücudunda 100.000 kilometre uzunluğundaki damar ağı ile her hücrenin oksijene ve gerekli besin maddelerine kavuşması sağlanır. Damar oluşumunun düzenlenmesinde en önemli mekanizma ortamdaki oksijenin azalmasıdır. Damar endoteli ve düz kas hücreleri oksijenin azaldığını değişik mekanizmalarla hisseder; oksijene duyarlı NADPH oksidazlar, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ve hem-oksijenaz bu mekanizmalara örnektir. Bu sensörlerin uyarılması hipoksi ile uyarılabilen transkripsiyon faktörü

(hypoxia-inducible transcription factor-HIF) ailesi üyelerinin (HIF 1-3) aktifleşmesini sağlar. HIF melokülleri "aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT)" ile birleşerek bir transkripsiyon faktör kompleksi yapar. HIF/ARNT kompleksi anjiyogenez, proliferasyon ve metabolizmayı ilgilendiren yüzlerce genin ekspresyonunu başlatır (3,4).

Anjiyogenez embriyonik dönemde, normal büyüme ve gelişme sırasında, kadında menstrüel döngü sırasında, yara iyileşmesi ve doku onarımında fizyolojik olarak aktiftir. Anjiyogenez patolojik olarak kanserde, diyabette ve preeklampside aktifleşebilir (2,5). Normal şartlar altında anjiyogenez organizmada çok sıkı bir şekilde korunur; yüzlerce protein anjiyogenezin inhibisyonu ve aktivasyonu yoluyla bu dengeyi korumaya çalışır (Tablo 1).

Normal şartlar altında erişkinlerde endotel hücreleri sessiz konumdadır. Başta hipoksi olmak üzere anjiyogenez uyarıcı faktörler olduğunda dokulardan vasküler endotelial büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor-VEGF) salınır. En az yedi üyesi olan bu ailenin en iyi bilinen üyesi VEGF-A'dır. VEGF-A pek çok dokudan (böbrek mezengial hücreleri, keratinositler, plasenta), bazı kan hücrelerinden (monosit/makrofajlar, trombositler) ve kanser hücrelerinden salgılanabilir. VEGF-A'nın alternatif kırılma ile üretilen dört izoformu vardır. VEGF-A vazodilatör bir maddedir, mikrovasküler geçirgenliği artırdığı için "Vasküler Geçirgenlik Faktörü" olarak da adlandırılmaktadır. Anjiyogenez dışında kemik oluşumu ve hematopoezde rol oynar (6).

VEGF-A endotel üzerindeki reseptörlerinden biri olan VEGFR2'ye bağlandığında endotel hücrelerinin uç hücrelere (tip cells) dönüşmesine sebep olur. Bu hücreler morfolojik olarak diğer endotel hücrelerinden farklıdır, bir uca hareketlerini kolaylaştıracak filopod ve lamellipodlar bulunur. Uç hücrelerinin yüzey reseptörleri fazladır, ekstraselüler matriks (ECM) proteinlerini parçalayan ve bazal membran birikimini sağlayacak enzimlerden zengindir. VEGF-VEGFR bağlanması uç hücrelerde delta-like ligand-4 (Dll4) ekspresyonuna neden olur. Dll4 bir Notch ligandıdır, komşu endotel hücrelerinde Notch sinyalinin aktive olmasını sağlar. Bu

Tablo 1. Anjiyogenez aktivatörleri ve inhibitörleri⁵

Endojen anjiyogenez aktivatörleri	Andojen anjiyogenez inhibitörleri
Anjiyopietin-1	Anjiyostatin
Bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF)	Anjiyoarrestin
İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1)	Endostatin
İnterlökin 8 (IL-8)	Prolaktin
Matriks metalloproteazları (MMPs)	Restin
Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)	Trombospondin
Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)	Vazoinhibin
Diğerleri: PIGF, TIGF-beta, TIGF-alfa, HGF	Vazostatin
	Diğerleri: Arresten, Kanstatin, Tumstatin, PEX, PEDF

sinyal VEGFR2, VEGFR3 ve VEGF'nin ko-reseptörü nörofilin 1 (NRP1) ekspresyonunu azaltır, komşu hücrelerin sap hücrelerine (stalk cells) dönüşmesine neden olur. VEGF'yi bağlayan reseptörleri olmayan sap hücreleri daha sabittir, hareket yetenekleri sınırlıdır, az sayıda filopod taşır, uç hücreleri migrasyon yaparken damar filizinin uzamasında görev alır. Sap hücrelerinin altındaki endotel ise fenotipik ve metabolik olarak değişmez, istirahat fazında kalır. Bu hücrelere falanks hücreleri de denir. Falanks hücreleri vasküler endotelial-cadherin ve hücreler arası bağlantı proteinleri aracılığıyla birbirlerine sıkıca bağlanmışlardır. Damar duvarının bütünlüğünü ve bariyer fonksiyonunu sağlar (7,8). Böylece en üstteki uç hücreleri yeni damar oluşturmak üzere ilerlerken, sap hücreleri uzar, en alttaki falanks hücreleri yeni oluşan damarın ana damardan kopmamasını sağlar.

VEGF-A uyarısı sonrasında uç hücrelerinde proteolitik enzim yapımı da uyarılır. Hücre dışındaki matriks proteinleri ve bazal membran degrade edilir, uç hücrelerinin proliferasyon olarak perivasküler alana doğru göç etmeleri için zemin sağlanır (5). Primer filiz uzamaya başlar ve tüp şeklini oluşturur. Uç hücreleri komşu filizlerle temas edince anastomozlar meydana gelir, damarlanma tamamlanır. Dokunun oksijen ihtiyacı sağlandıktan sonra anjiyojenik stimulus da kaybolur, endotel hücreleri tekrar istirahat fenotipine (falanks hücreleri) geçer. Bazal membran oluşturulur. Endotel hücreleri düzenli bir biçimde dizilir, birbirine sıkıca yapışır, perisitler yeni damarın etrafına yerleşir; böylece bariyer fonksiyonu tamamlanmış olur (7,8).

Endotel hücreleri damarın iç yüzünde oksijen ve glukozla direkt temas halindedir. İlginç bir biçimde oksidatif yolak yerine daha çok glikolitik yolakla (yaklaşık olarak %15 oksidatif, %85 glikolitik) enerji elde etmeyi tercih eder. Glikolitik yolla bir molekül glukozdan 36 molekül ATP üretebilir. Endotel hücrelerinin oksijeni perivasküler dokulara daha fazla geçirebilmek için glikolitik yolağı kullandığı tahmin edilmektedir. Glukoza çok rahat ulaşabilmesi ve glikolitik yolla kısa zamanda çok ATP üretebilmesi; avasküler alanlara doğru hızla göç eden hücreler için avantaj olarak kabul edilmektedir. Glukoz glikolitik yan yollarda (pentoz fosfat veya serin biyosentezi) da kullanılabilir. Endotel hücrelerinin mitokondriyal solunumu az kullanması, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu azaltması bakımından da avantaj sağlamaktadır. Endotel hücreleri ayrıca enerji için gerektiğinde yağ asitlerini de kullanabilmektedir (7,9).

KANSERDE ANJİYOGENEZ ve İNHİBİSYONU

Kanser hücrelerinin büyüyüp gelişebilmeleri için yeni damarlar oluşturmaları gerekir. Hızla gelişen kanser hücreleri dokuya gelen oksijeni tüketir, hipoksi ile anjiyojenik faktörler uyarılır. Yeni damar oluşumu metastaz için de gerekli bir süreçtir.

Kanserde anjiyogenezin tarihçesi 1787'ye kadar uzanır. Bu tarihte Hunter hayvanlarda doku ekspansiyonu için yeni damar oluşumunun gerektiğini göstermiş ve ilk kez "anjiyogenezis" terimini kullanmıştır (10). Goldmann 1907 yılında tümör gelişimi sırasında anjiyogenez göstermiş ve bunun kanser kaynaklı faktörlerle olduğunu ileri sürmüştür. Ancak tümör ile ilişkili anjiyogenez 1971 yılında Folkman tarafından ispatlanabilmiştir. Folkman kanserin eğer yeni damar oluşturamazsa 2 mm³'ten daha fazla büyüemeyeceğini, anjiyogenezin inhibe etmenin yolu bulunursa kanserin boyutunun kontrol altına alınabileceğini, böylece kanserin kronik bir hastalık haline getirilebileceğini ileri sürmüştür (2). 1989 yılında VEGF-A izole edilmiş ve 1990'lı yılların başında anjiyogenezdeki rolü ortaya konmuştur. Ardından VEGF-A inhibisyonu ile çalışmalar başlamıştır. Erişkinlerde olgun damarların VEGF-A deprivasyonuna dayanabildiği, oysa kanser damarlarının olgunlaşma defektleri nedeniyle VEGF-A'ya bağımlı olduğu gösterilmiştir. Ferrara ve arkadaşları VEGF-A blokan antikoları kullanarak hayvan modellerinde tümör gelişimini inhibe etmeyi başarmışlardır (10,11).

Kanserde VEGF-A üzerinden anjiyogenez inhibisyonu fikri yeni bir dönemi başlatmıştır. "Bir endotel hücresi pek çok kanser hücresine besin ve oksijen götürür, dolayısıyla kanser endotelini hedeflersek, büyümekte olan kanser hücrelerini de efektif bir biçimde yok edebiliriz" yaklaşımı çabuk taraftar bulmuştur. Bu yaklaşımın hemen hemen her kanser tipine uyarlanabileceği ve yan etkisinin konvansiyonel kemoterapiye kıyasla çok daha az olacağı düşünülmüştür. Sonuçta bütün damar endotel hücrelerinin yolaklarının aynı olduğu, bu yolakların blokajı ile hemen hemen her kanser tipinde başarılı cevap alınacağı, tümör içindeki endotel hücrelerinin genetik olarak stabil olduğu, kanser hücrelerinde önemli bir dezavantaj olan kemoterapi direncinin bir sorun olmayacağı düşünülmüştür (10,11).

Hayvan deneylerinde ve hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda hem tek başına hem de kombine kullanımda bevacizumabın böbrek ve kolorektal kanserlerde tümör progresyonunu belirgin olarak azalttığı ve sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (12-14). Elde edilen başarılı sonuçların ardından 2004 yılında anti-VEGF-A monoklonal antikoru bevacizumab insanda metastatik kolorektal kanser tedavisinde FDA onayı almıştır. Bunu küçük hücreli dışı akciğer kanserinde ilk basamakta (2006), HER2 negatif meme kanserinde ilk basamakta paklitaksel kemoterapisi ile kombine (2008), progresif glioblastoma multiforme (GBM) ve renal hücreli karsinomda (2009); metastatik servikal kanserde (2014) ve ileri evre over kanserinde (2016) kullanım onayları izlemiştir. Bevacizumabın kanserle ilişkili ödemin önemli olduğu hastalarda (örn. GBM) avantajlı olduğu öne sürülmüştür. Ancak hasta serilerinde beklenen yüksek başarı yakalanamamıştır. 2011 yılında FDA, yan etkileri ve etkisinin yetersizliği ne-

deniyle bevacizumabın meme kanserinde kullanımını geri çekmiştir (14,15). İnsan çalışmaları VEGF-A inhibisyonunun tek başına etkisinin zayıf olduğunu, ancak konvansiyonel kemoterapiye eklendiğinde sağkalımı arttırdığını göstermiştir (16).

Üstelik bevacizumab kullanımının sanıldığı kadar masum olmadığı anlaşılmıştır. Hastalarda hipertansiyon, kanamaya eğilim, arteriyel ve venöz tromboembolik olaylar, yara iyileşmesinde gecikme, proteinüri, gastrointestinal problemler (özellikle bağırsak perforasyonu) gibi ciddi yan etkilerle karşılaşılmıştır (14-16).

VEGF-A inhibitörleri beklenen başarıyı neden yakalayamadı? Bu soru öncelikle ileri evre ve metastatik hastalık gibi başarı şansı zaten düşük hastalara kullanımı, daha önce alınmış olan kemoterapi ve radyoterapilerin tümör dokusu ve damar yapısı üzerine olumsuz etkileri, hangi hastalarda bu tedavilerin işe yarayacağına dair biyo-belirteçlerin olmamasıyla açıklanmaya çalışılmıştır (18,19). Ancak spesifik olarak tümör dokusuna ait endotel hücreleriyle yapılan çalışmalarda şaşırtıcı başka bulgular elde edilmiştir. Başlangıçta tümör dokuları ile tümör içinde kalan damarların endotel hücrelerinin (embriyonik orijin nedeniyle) birbirinden tamamen farklı ve bağımsız kompartımanlar olduğu; tümör içindeki endotelin fenotipik, genotipik ve biyokimyasal olarak stabil ve sağlam olduğu varsayılmıştır (18,19). Oysa tümöral dokulardan izole edilerek költürde çoğaltılan endotel hücrelerinde yapılan çalışmalar, bu düşüncenin doğru olmadığını göstermiştir:

a. Tümör içindeki damarların yapısı bozuktur. Tümöral damarlar çoğunlukla fonksiyonel değildir, uçları kapalıdır veya akım hızına göre yön değiştirir. Damar çapı sabit değildir. Tümör hücrelerinin basısı ile yer yer tıkanır. Vasküler yapı düzensizdir, tortüöz görünümündedir ve homojen değildir. Laminar akım bozulmuştur. Bu durum tromboz ile tıkanma şansını artırmaktadır (18,19).

b. Tümör içindeki damarların endotel hücrelerinin fenotipi bozuktur. Endotel hücre dizilimi bozulmuştur, normal endotelin kaldırım taşı yapısı yoktur, bariyer fonksiyonu bozulmuştur. Hücreler arasındaki bağlantılar zayıftır. Bazal membran gevşektir, tip IV kollajenden zengin düzenli katlar yapar, endotel hücrelerini yeterince desteklemez. Perisit yapılanması bozuktur. Sonuçta endotelden her iki tarafa doğru kaçak olur (19,20). Damardan subendotelial alana kan hücreleri ve serum sızar (ödem) ve tümöral hücreler damar içine rahatlıkla geçebilir (metastaz).

c. Tümör dokusunda lenfatik damarlar oluşmaz. Tümör içinde fonksiyonel bir lenfatik damar ağı oluşmaz ancak tümör etraf dokularda lenfatik damarların gelişmesini sağlar: lenfanjiyogenez. Peri-tümöral lenfatik damarlar tümörden gelen aşırı sıvı nedeniyle hiperplastik görünümündedir. Tümör

çinde interseleler sıvı birikimi basınç artışına neden olur. Bu durum lenf nodu metastazı riskini artırır (18,20,21).

d. Tümör dokusundaki endotel hücrelerinin genetik yapısı bozuktur. Tümör endotel hücrelerinin nükleusları büyüktür, DNA içerikleri fazladır. Karyotip incelemesinde anöploid özelliktedir. FISH analizinde sık olarak kromozomal anomaliler (nonresiprokal translokasyonlar, kromozom kayıpları, kromozomal instabilite bulguları gibi) izlenir (22,23). Tümör içinde endotel hücrelerinin genetik bozuklukları çeşitli mekanizmalarla açıklanmaktadır. Eğer hematopoetik kanserlerde olduğu gibi kanser hücreleri ve endotel aynı malign klondan kaynaklanıyorsa, tümördeki genetik değişiklikler endotel hücrelerinde de gözlenecektir. Ayrıca kanser mikroçevresinden salgılanan büyüme faktörleri ve sitokinler endotel hücrelerinde genetik kararsızlığa neden olabilir. Diğer mekanizmalar arasında malign tümör hücrelerinin normal endotel hücreleriyle birleşmesi (hücre füzyonu), tümör hücrelerinin endotel hücrelerine de-diferansiyasyonu, tümör hücrelerinden salınan apoptotik cisimler veya mikroveziküller içinde bulunan onkojenlerin fagositoz ile endotel hücrelerine aktarılması sayılabilir (18). Tümör içindeki damar hücrelerinde görülen apoptozun inhibisyonu ve ilaç direnci gibi bazı özelliklerin bu şekilde kazanıldığı ileri sürülmektedir (18,19). Kanserli dokuda bulunan damarların endotel hücreleri, perisitler ve düz kas hücrelerinde gen ekspresyon profilleri değişir. Bu durum tamamen tümör tarafından yönetilir. Tümör endotel hücreleri daha hızlı bölünür, bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve VEGF'ye çok hassastır (24). Normal endotel hücrelerinde bazal koşullarda epitelyal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ekspresyona edilmezken, tümör endotel hücrelerinde yüksek düzeyde ekspresyona edilir. EGFR epitelyal dokuların gelişmesi ve homeostazisinde rol oynayan önemli bir reseptördür. Ligandı EGF ile bağlandığında epitelyal hücrelerin hızla proliferasyonuna neden olur. Pek çok epitelyal kanserde EGFR'nin aşırı aktivitesi gösterilmiştir (25). EGF/EGFR yolağını hedefleyen tedaviler ile hem epitelyal tümör gelişimi hem de anjiyogenez baskılanabilir (26,27).

e. Kanserli dokuların endotel hücrelerinde metabolik profil farklıdır. Glikolitik genlerin çoğunun, özellikle PFKFB3'ün (6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 3) transkripsiyonu artmıştır, tümöral dokuların endotel hücreleri glukozu daha fazla bağımlıdır. Tümör ile ilişkili makrofajlar da enerji üretiminde glukozu bağımlıdır, endotel hücreleri ile glukoz için yarışır. PFKFB3 blokajı ile tümör hücrelerinin endotel yapısının normale çevrilebildiği ve metastazların engellenebildiği gösterilmiştir (9,28).

Kanser dokularındaki endotel hücrelerinin moleküler özellikleri aydınlatıldıkça bu mekanizmalara yönelik değişik ilaçlar geliştirilmiş ve onay almıştır (Tablo 2). Günümüzde antianjiyogenik ilaçlar başta kanser olmak üzere farklı birçok hastalığın tedavisinde yer almaktadır.

İmmünmodülatör (İMİD Grubu) İlaçlar

Bu grupta talidomid, lenalidomid ve pomalidomid yer alır. Bu ilaçlar glutamik asit türevi küçük moleküllerdir. Antianjiyojenik etkileri dışında immün modülasyon özellikleri, antiinflamatuvar ve antiproliferatif etkileri mevcuttur. Ana kullanım alanı multipl miyelom olmakla beraber bu ilaçların 5q delesyonlu miyelodisplastik sendrom (MDS)'da, Mantle hücreli lenfomada ve primer miyelofibroza da etkili olabildiği bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar İMİD grubu ilaçların sereblon proteinine bağlanarak sereblon-E3-ubikutin ligaz kompleksini aktive ettiğini gösterdi. Bu kompleks, B lenfositlerinin gelişiminde önemli rol oynayan transkripsiyon faktörleri Ikaros (IKZF1) ve Aiolos (IKZF3)'ün ubikütinasyonu ve degradasyonuna yol açmaktadır (30,31). IKZF1/3 inhibisyonunun direkt etkisi olarak "interferon regulatory factor 4 (IRF4)" ve Myc down-regülasyonu, kollateral etki olarak ise IL-2 up-regülasyonu ve tümör nekroz faktörü (TNF) inhibisyonu gerçekleşmektedir. Sonuçta miyelom ve MDS hücrelerinde matürasyon arresti, T hücrelerinde stimülasyon meydana gelir. İMİD grubu ilaçların antianjiyojenik etkilerinin VEGF sekresyonunu inhibe etmelerinden kaynaklandığı gösterilmiştir (32). En önemli yan etkileri konstipasyon, nöropati ve tromboembolik olaylardır.

VEGF-A Blokajı Yapan İlaçlar

VEGF-A ve endotel proliferasyonundan sorumlu ana reseptörü VEGFR2'yi hedefleyen ilaçlar, VEGF-A/VEGFR2 ilişkisini engelleyerek antianjiyojenik etki gösterirler (Tablo 2). Bu grubun ilk örneği **bevasizumab** VEGF'ye bağlanan bir monoklonal antikordur. **Aflibersept**, insan VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptörlerinin ekstraselüler parçası ile insan immünglobulin G1'in Fc parçasının birleştirilmesiyle oluşturulmuş bir füzyon proteindir. Tuzak reseptör olarak VEGF-A, VEGF-B ve PlGF'ye bağlanır, bu molekülleri etkisiz hale getirir. Birden fazla molekül bloke edebilmesi antianjiyojenik etkisini artırmaktadır (33). Metastatik kolorektal kanserde kemoterapiye ek kullanımda başarılı sonuçlar bildirilmiştir (34). **Ramucirumab**, VEGFR-2'ye bağlanan hümanize IgG1 antikordur. Mide/özefagus kavşak kanserleri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve metastatik kolorektal kanserde kullanılmaktadır (35). Her üç ilaçta da arteriyel ve venöz tromboz riskinde artma, hipertansiyon, gastrointestinal komplikasyonlar (özellikle perforasyon), yara iyileşmesinde gecikme ve kanama yan etkileri mevcuttur. Anti-VEGF ilaçlar ayrıca makula ödemi, proliferatif diyabetik retinopati, koroidal neovaskülarizasyon, neovasküler glokom gibi göz hastalıklarında da tedavi amacıyla intraoküler enjeksiyon şeklinde kullanılmaktadır (36).

Tablo 2. Antianjiyojenik ilaçlar

Etken madde	Etki mekanizması	Kullanım yeri
Talidomid Lenalidomid Pomalidomid	VEGF sekresyonunun inhibisyonu	Multipl miyelom, MDS, Mantle hücreli lenfoma, primer miyelofibroz
Bevasizumab	Anti-VEGF-A antikoru	İleri evre/metastatik solid kanserler (akciğer, kolorektal, böbrek, GBM, meme kanseri)
Aflibersept	VEGFR-1/2 ile insan IgG1 Fc parçasının füzyon proteini	Metastatik kolorektal kanser
Ramucirumab	VEGFR-2'ye bağlanan hümanize IgG1 antikoru	Mide/özefagus kavşak kanserleri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve metastatik kolorektal kanser
Erlotinib Gefitinib Afatinib	EGFR tirozin kinaz aktivitesinin inhibisyonu	Epitelyal kanserler, metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, kolorektal kanser, baş boyun bölgesi kanserleri ve pankreas kanseri
Setuksimab Panitumumab	Anti-EGFR monoklonal antikorumları	
Sunitinib	Multipl tirozin kinazi inhibitörü	Böbrek kanseri, ileri evre pankreatik nöroendokrin tümör
Sorefenib	Multipl tirozin kinazi inhibitörü	Metastatik böbrek ve opere edilemeyen hepatoselüler karsinom
Pazopanib	Multipl tirozin kinazi inhibitörü	Metastatik böbrek kanseri
Regorafenib	Multipl tirozin kinazi inhibitörü	Metastatik kolorektal kanser
Everolimus	M-TOR (Mammalian target of rapamycin) inhibitörü	Pankreatik nöroendokrin tümör ve diğer solid tümörler
Temsirolimus	M-TOR (Mammalian target of rapamycin) inhibitörü	İleri evre böbrek tümöründe

Bazı küçük tirozin kinaz inhibitör molekülleri birden fazla reseptörün hücre içi sinyallerini bloke ederek antikanser ve antianjiyojenik etkinlik gösterebilir. **Sorafenib** ve **sunitinib** VEGFR, PDGFR, c-KIT ve Flt3 reseptör tirozin kinazları inhibe eder. Sorafenib aynı zamanda RAF inhibisyonu yoluyla MAPK/ERK yolunu bloke eder (37). Bu gruptaki bir diğer ajan **pazopanib**, çok etkili küçük bir moleküldür; VEGFR reseptörlerini, "trombosit endotelial büyüme faktörü reseptörü (*platelet endothelial growth factor receptor*-PEGFR)" ve c-kit reseptörünü inhibe eder (38). **Regorafenib** ise difenil üre bazlı bir multikinaz inhibitördür. VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, TIE-2, cKIT, RET, PDGFR-B, FGFR-1, BRAF gibi pek çok yolu inhibe edebilir (39). Multikinaz inhibitörü küçük moleküllerin en önemli yan etkileri hipertansiyondur.

EGFR Blokajı Yapanlar

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (*epidermal growth factor receptor*-EGFR), epitelial dokuların büyüme ve gelişmesinde rol oynayan önemli bir reseptördür. Ligandı EGF ile bağlandığında dimerize olur, intrasitoplazmik parçasının kinaz aktivitesi uyarılır, hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu ile ilgili yollar aktive olur. Birçok kanserde EGFR yolunda ciddi bozulmalar olur, EGFR gen mutasyonları ve delesyonları molekülün aşırı ekspresyonuna neden olur (26). EGFR yolunun aşırı aktivasyonuna ve tümör progresyonuna yol açar. Glioblastoma multiforme, kolorektal kanserler, meme kanseri, over kanseri ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının bir kısmında EGFR mutasyonları gösterilmiştir. EGFR mutasyonlu olgularda tirozin kinazı inaktive eden küçük moleküller (**gefitinib**, **erlotinib**, **afatinib**) ve EGFR'yi nötralize eden monoklonal antikolar (**setuksimab**, **panitumumab**) kullanılmaktadır. Bu ilaçlarla olan tedavide en önemli sorun direnç gelişimidir. EGFR'de gelişen yeni mutasyonlar, kinazlarda gelişen değişimler, başka yollar aracılığıyla EGFR sinyalinin restorasyonu gibi mekanizmalar bu ilaçların etkinliğini azaltmaktadır (36,40).

m-TOR (Mammalian Target of Rapamycin) İnhibitörleri

m-TOR bir protein kinazdır. Hücre içinde yapısı ve fonksiyonları birbirinden farklı iki protein kompleksi oluşturur: mTORC1 ve mTORC2. Genel olarak mTORC1 hücre içinde anabolik yolları aktive eder, hücrenin büyüme ve gelişmesi için gerekli tüm yolları (protein sentezi, lipid sentezi, nükleotid sentezi, ribozom oluşumu gibi) aktive eder, katabolik süreçleri baskılar. mTORC2 de anabolik yolları aktive eder, ancak substratları farklıdır. Kanserde mTOR sinyal yolları aşırı aktiftir, kanser anjiyogenezinde rol aldığı gösterilmiştir. İlk mTOR inhibitörü **rapamisin** böbrek transplantasyonu sonrası rejeksiyonu ve stent sonrası restenozu engellemede kullanılmıştır. Ancak rapamisin mTOR üzerine etkisi sınırlıdır (41). Rapamisin analogları everolimus ve temsirolimus değişik kanserlerde kullanılmaktadır (Tablo 2).

Sonuç olarak, kanserde anjiyogenez uyarılmıştır: anjiyojenik faktörler aşırı artar, antianjiyojenik faktörler baskılanır. Oluşan yeni damarlar genetik, morfolojik ve fonksiyonel olarak anormaldir. İleri derecede geçirendir, lokal sıvı kaçağına ve metastaza kolaylık sağlar. Antianjiyojenik tedavi stratejisinin çoklu yararları mevcuttur: malignitelere yeni damar oluşumunu inhibe ederek tümörün büyümesinin engellenmesi, damar olgunlaşmasını sağlayarak kemoterapötiklerin tümör içine geçişinin sağlanması, antiödem etkinlik ve metastazların azaltılması, epitelial tümörlerde direkt antitümöral etki gibi. Günümüzde pek çok antianjiyojenik molekül kanser tedavisinde onay almıştır. Ancak bu ilaçlar kanserle mücadelede tek başına yeterli değildir, standart kemoterapi ile kombine kullanıldıklarında etkinlikleri anlamlı hale gelmektedir. Bu ilaçlara karşı direnç gelişmesi ve ciddi yan etkileri olması en önemli sorunlardır. Kanserde anjiyogenezin mekanizmaları ve oluşan damarların moleküler yapısı aydınlatılıp, yeni biyo-ışaretler tanımlandığında çok daha başarılı ve güvenli antianjiyojenik stratejiler geliştirmek mümkün olacaktır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

KAYNAKLAR

1. <http://www.who.int/cancer/en/>. World Health Organization.
2. Folkman J. Clinical applications of research on angiogenesis. *N Engl J Med* 1995;333(26):1757-63.
3. Eales KL, Hollinshead KER, Tennant DA. Hypoxia and metabolic adaptation of cancer cells. *Oncogenesis* 2016;5:e190.
4. Sharp FR, Bernaudin M. HIF1 and oxygen sensing in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2004;5(6):437-8.
5. Rajabi M, Mousa SA. The role of angiogenesis in cancer treatment. *Biomedicine* 2017;5(34):1-12.
6. Cook KM, Figg WD. Angiogenesis inhibitors. Current strategies and future prospects. *CA Cancer J Clin* 2010;60(4):222-43.
7. Zecchin A, Kalucka J, Dubois C, Carmeliet P. How endothelial cells adapt their metabolism to form vessels in tumors. *Front Immunol* 2017;8:1750.
8. Thurston G, Kitajewski J. VEGF and Delta-Notch: interacting signalling pathways in tumour angiogenesis. *Br J Cancer* 2008;99:1204-9.
9. Teuwen LA, Draoui N, Dubois C, Carmeliet P. Endothelial cell metabolism: an update anno 2017. *Curr Opin Hematol* 2017;24(3):240-7.
10. Weilan Y. The complexity of translating anti-angiogenesis therapy from basic science to the clinic. *Cell Press* 2016;37(2):114-25.
11. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin Oncol* 2002;6(16):10-4.

12. Bagri A, Berry L, Gunter B, et al. Effects of anti-VEGF treatment duration on tumor growth, tumor regrowth, and treatment efficacy. *Clin Cancer Res* 2010;16:3887-900.
13. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:427-34.
14. Keating GM. Bevacizumab: a review of its use in advanced cancer. *Drugs* 2014;74(16):1891-925.
15. Marks DK, Kalinsky K. Bevacizumab in breast cancer: a targeted therapy still in search of a target population. *Semin Oncol* 2017;44(4):286-7.
16. Yoshida H, Yabuno A, Fujiwara K. Critical appraisal of bevacizumab in the treatment of ovarian cancer. *Drugs Des Devel Ther* 2015;9:2351-8.
17. Russo AE, Priolo D, Antonelli G, Libra M, McCubrey JA, Ferrau F. Bevacizumab in the treatment of NSCLC: patient selection and perspectives. *Lung Cancer (Auckl)* 2017;8:259-69.
18. Hida K, Hida Y, Shindoh M. Understanding tumor endothelial cell abnormalities to develop ideal anti-angiogenic therapies. *Cancer Sci* 2008;99(3):459-66.
19. Abdalla AME, Xiao L, Ullah MW, Yu M, Ouyang C, Yang G. Current challenges of cancer anti-angiogenic therapy and the promise of nanotherapeutics. *Theranostics* 2018;8(2):553-48.
20. McDonald DM, Baluk P. Significance of blood vessel leakiness in cancer. *Cancer Res* 2002;62(18):5381-5.
21. Langheinrich MC, Schellerer V, Perrakis A, Lohmüller C, Schildberg C, Naschberger E, et al. Molecular mechanism of lymphatic metastasis in solid tumors of the gastrointestinal tract. *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5(7):614-23.
22. Hida K, Hida Y, Amin DN, Flint AF, Panigrahy D, Morton CC, et al. Tumor-associated endothelial cells with cytogenetic abnormalities. *Cancer Res* 2004;64(22):8249-55.
23. Lin PP, Gires O, Wang DD, Li L, Wang H. Comprehensive in situ co-detection of aneuploid circulating endothelial and tumor cells. *Sci Rep* 2017;7(1):9789.
24. Hida K, Klagsbrun M. A new perspective on tumor endothelial cells: unexpected chromosome and centrosome abnormalities. *Cancer Res* 2005;65(7):2507-10.
25. Amin DN, Hida K, Bielenberg DR, Klagsbrun M. Tumor endothelial cells express epidermal growth factor receptor (EGFR) but not ErbB3 and are responsive to EGF and to EGFR kinase inhibitors. *Cancer Res* 2006;66(4):2173-80.
26. Sigismund S, Avanzato D, Lanzetti L. Emerging functions of the EGFR in cancer. *Mol Oncol* 2018;12(1):3-20.
27. Sasaki T, Hiroki K, Yamashita Y. The role of epidermal growth factor receptor in cancer metastasis and microenvironment. *Biomed Res Int* 2013;2013:546318.
28. Draoui N, de Zeeuw P, Carmeliet P. Angiogenesis revisited from a metabolic perspective: role and therapeutic implications of endothelial cell metabolism. *Open Biol* 2017;7(12):170219.
29. Quach H, Ritchie D, Stewart AK, Neeson P, Harrison S, Smyth MJ, Prince HM. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. *Leukemia* 2010;24(1):22-32.
30. Lu G, Middleton RE, Sun H, et al. The myeloma drug lenalidomide promotes cereblon-dependent destruction of Ikaros proteins. *Science* 2014;343:305-9.
31. Krönke J, Udeshi ND, Narla A, et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. *Science* 2014;343:301-5.
32. Rao KV. Lenalidomide in the treatment of multiple myeloma. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64(17):1799-807.
33. Zhao Y, Adjei AA. Targeting angiogenesis in cancer therapy: moving beyond vascular endothelial growth factor. *Oncologist* 2015;20(6):660-73.
34. Syed YY, McKeage K. Aflibercept: a review in metastatic colorectal cancer. *Drugs* 2015;75(12):1435-45.
35. Arnold D, Fuchs CS, Tabernero J, Ohtsu A, Zhu AX, Garon EB, et al. Meta-analysis of individual patient safety data from six randomized, placebo controlled trials with the antiangiogenic VEGFR2-binding monoclonal antibody ramucirumab. *Ann Oncol* 2017;28(12):2932-42.
36. Lanzetta P, Loewenstein A. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(7):1259-73.
37. Randrup Hansen C, Grimm D, Bauer J, Wehland M, Magnusson NE. Effects and side effects of using sorafenib and sunitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Int J Mol Sci* 2017;18(2):1-14.
38. Miyamoto S, Kakutani S, Sato Y, Hanashi A, Kinoshita Y, Ishikawa A. Drug review: pazopanib. *Jpn J Clin Oncol* 2018.
39. Goel G. Evolution of regorafenib from bench to bedside in colorectal cancer: is it an attractive option or merely a 'me too' drug? *Cancer Manag Res* 2018;10:425-37.
40. Mancini M, Yarden Y. Mutational and network level mechanisms underlying resistance to anti-cancer kinase inhibitors. *Semin Cell Dev Biol* 2016;50:164-76.
41. Faes S, Santoro T, Demartines N, Dormond O. Evolving significance and future relevance of anti-angiogenic activity of mTOR inhibitors in cancer therapy. *Cancers (Basel)* 2017;9(11):E152.