

Fizyolojik ve Patolojik Anjiogeneizde Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörünün Rolü

Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Physiological and Pathological Angiogenesis

Pervin Vural

İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, İstanbul, Türkiye

Başvuru Tarihi: 08 Haziran 2015

Kabul Tarihi: 01 Aralık 2015

ÖZET

Anjiogeneiz, önceden var olan damarlardan yeni damarların oluşması anlamına gelen biyolojik bir süreçtir. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) anjiogeneiz sürecinde önemli bir role sahiptir. VEGF ailesi 7 üyeden oluşmuştur. Memelilerde bulunan VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve PlGF (plasental büyüme faktörü), *parapox* virüslerinde bulunan VEGF-E, yılan zehirinde bulunan ve sVEGF olarak da adlandırılan VEGF-F. Bu ailenin üyeleri VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 ve nöropilin (NP-1 ve NP-2) olarak adlandırılan VEGF reseptörlerine (VEGFR) bağlanırlar. Birçok kanser dokusunda VEGF ve VEGFR ekspresyonlarının arttığı gösterilmiştir. VEGF-A tümörün büyümesi ve hematogen metastazların oluşumu ile ilişkilendirilirken, lenfanjiogeneizden sorumlu olan VEGF-C ve VEGF-D lenfatik metastazların gelişmesine neden olur. Tümör anjiogeneizinde oynadığı önemli rolden dolayı VEGF ailesi ve reseptörleri anjiogeneiz inhibitörleri olarak adlandırılan çeşitli yeni ilaçların geliştirilmesinde öncelikli hedefdir. Günümüzde çeşitli kanserlerin rutin tedavisinde kullanılmak üzere birçok anti-VEGF/VEGFR ilaç geliştirilmiş ve FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmıştır.

Anahtar kelimeler: VEGF, VEGF reseptörü, anjiogeneiz, kanser

ABSTRACT

Angiogenesis is a biological process involving the formation of new blood vessels from existing vessels. Vascular endothelial growth factor (VEGF) has an important role in the angiogenesis. The VEGF family consists of seven members. VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D and PlGF (placental growth factor) are found in mammals. VEGF-E is found in *parapox* viruses, and VEGF-F, also known as sVEGF, is found in snake venom. These family members are interact with VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 and neuropilin (NP-1 and NP-2) receptors. VEGF and its receptors expression increased in many cancers. VEGF-A is

Yazışma adresi: Pervin Vural

İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD İstanbul, Türkiye
e-mail: pervinvural@yahoo.com

implicated in tumor growth and metastasis via blood vessels while VEGF-C and VEGF-D, involved in lymphangiogenesis, favour metastasis to lymph vessels. Because of its important role in malignant angiogenesis, VEGF family and receptors are the preferential target of a new variety of therapeutics called angiogenesis inhibitors. Recently many anti-VEGF/VEGFR drugs have been developed and approved by the Food and Drug Administration (FDA) for use in the routine treatment of various cancers.

Key words: VEGF, VEGF receptor, angiogenesis, cancer

GİRİŞ

Anjiogenez büyüme çağında gerçekleşen fizyolojik bir süreçtir ve önceden var olan damarlardan yeni damarların gelişmesi ve yenilenmesi anlamına gelir. Çok yaşlanmış olmakla birlikte, fizyolojik anjiogenez yetişkinlerde de devam eder ve yara iyileşmesi, menstrüel siklus ve gebelik sırasında görülür. Bu süreç, mezodermal kökenli hücrelerden endotel hücrelerinin farklılaşması ve endotel hücrelerinden tübül (damar) oluşumunu kapsar. Anjiogenez sırasında endotel hücrelerinin aktivasyonu, proliferasyonu, migrasyonu, ekstraselüler matrikse yayılması, bazal membranların degradasyonu ve kapiller lümen oluşumu gibi bir dizi olay gerçekleşir. Fizyolojik anjiogenezin yanısıra, inflamasyon, diyabetik retinopati, ateroskleroz, tümör oluşumu gibi çeşitli olaylarda patolojik anjiogenez de görülebilmektedir (1).

Anjiogenez sürecinde büyümeyi başlatan ve büyümeyi önleyen faktörler arasındaki denge çok önemlidir. Anjiogenezin ana düzenleyicilerinden biri vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEGF; 2,3). VEGF sinyal yolağının fizyolojik anjiogenezde hız kısıtlayıcı olduğu kabul edilmektedir. VEGF ailesi, glikoprotein yapısında olan 7 üyeden oluşmuştur. Memelilerde bulunan VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, plasental büyüme faktörü (PlGF), parapox virüslerinde bulunan VEGF-E, yılan zehirinde bulunan ve svVEGF olarak da adlandırılan VEGF-F bunlar arasında sayılabilir (4,5).

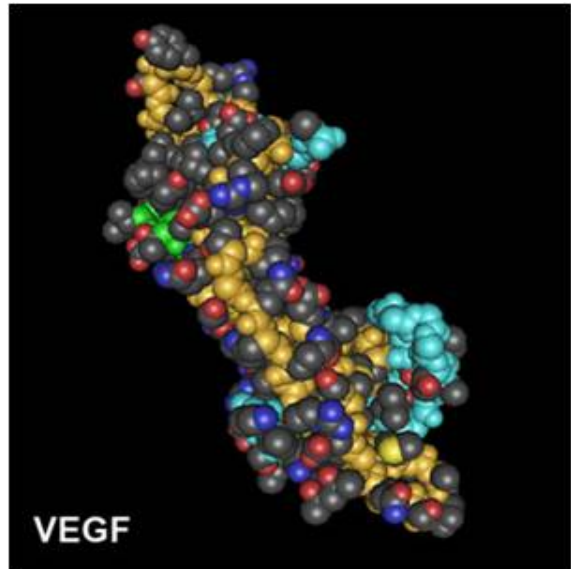
VEGF ailesinin üyeleri özel reseptörlere bağlanarak biyolojik etkilerini göstermektedir. Bu reseptörler transmembran tirozin kinaz reseptörleridir ve VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 ve nöropilin (NP-1 ve NP-2) olarak adlan-

dırılırlar. Özgün ligandların reseptörlere bağlanmasıyla dimerizasyon gerçekleşir ve reseptörün hücre içinde bulunan tirozin kinaz bölümü otoposforilasyonla aktiflenir. Tirozin kinaz bölümünün aktivasyonu hücre içinde birçok mekanizmayı tetikleyerek cevap oluşturur.

VEGF izoformları

VEGF-A

VEGF olarak da bilinen VEGF-A, ilk olarak Senger ve ark. (6) tarafından tümör hücrelerinde keşfedilmiş ve damardan sızıntı başlattığı için "vasküler permeabilite faktörü" olarak adlandırılmıştır (6). VEGF-A, yapısı en iyi tanımlanan ve en çok araştırılmış olan VEGF ailesi üyesidir (Şekil 1).



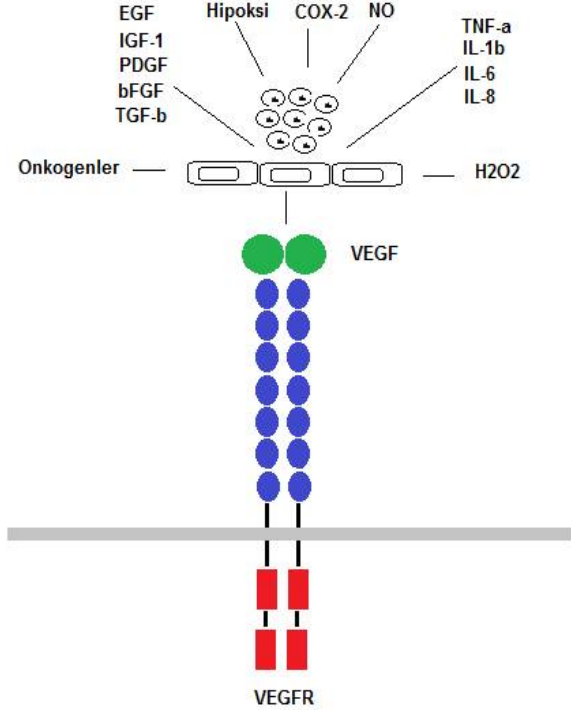
Şekil 1. Vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) üç boyutlu yapısı

VEGF-A geni 6. kromozomda bulunur (6p23). Sekiz ekzon ve yedi introndan oluşan bu gen 9 farklı izoformun sentezinden sorumludur. Bunlar VEGF-A121, VEGF-A145, VEGF-A148, VEGF-A162, VEGF-A165, VEGF-A183, VEGF-

A189 ve VEGF-A206 olarak isimlendirilir. İsimlerdeki sayılar içerdikleri amino asit sayılarını göstermektedir. Tüm VEGF-A izoformları disülfit köprüleri ile bağlı homodimerler şeklinde hücrelerden salgılanır. VEGF-A makrofajlar, aktiflenmiş T-lenfositler, endotel hücreleri gibi çeşitli hücrelerde üretilebilmektedir (7). İnsan vücudunda en çok VEGF-A121, VEGF-A165 ve VEGF-A189 izoformlarının sentezlendiği gösterilmiştir. Ayrıca VEGF-A183'ün de birçok dokuda yaygın olarak dağıldığı bulunmuştur. VEGF-A145 ve VEGF-A206 izoformları nispeten daha seyrek bulunurlar ve bunların sadece plasental hücrelerde sentezlendiği düşünülmektedir. Son yıllarda VEGF-A165, hepatoselüler karsinomda "rekürrens belirteci" olarak kabul edilmektedir (8). VEGF-A189'un ise birçok kanserde vaskülarizasyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (9). Hipoksi, onkogenler, siklooksijenaz-2, nitrik oksit, endotelial büyüme faktörü (EGF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), trombosit büyüme faktörü (PDGF), bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF), transforme edici büyüme faktörü-β (TGF-β) gibi çeşitli büyüme faktörlerinin ve tümör nekroz faktörü-α (TNF-α), interlökin-1β (IL-1β), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) gibi çeşitli sitokinlerin VEGF-A ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (10; Şekil 2).

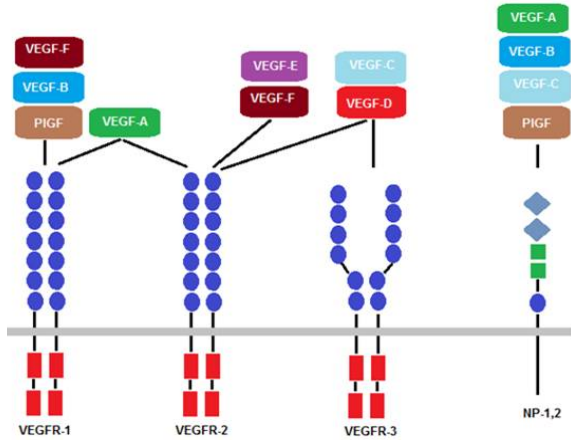
VEGF-A bilinen pro-anjiogenez faktörler arasında en güçlüsüdür (Şekil 4). VEGF-A damar endotel hücrelerinde bulunan VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (Flk-1 veya KDR) ile nöronlarda da bulunan nöropilin reseptörlerine (NP-1 ve NP-2) bağlanır (11; Şekil 3). VEGF-A VEGFR-2'ye bağlandığında fosfolipaz C-gama (PLC-γ) aracılığı ile Ras, Raf, ERK yolu aktiflenir, endotel hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonu gerçekleşir (4), damar geçirgenliği artar, nitrik oksidin de dahil olduğu bir mekanizmayla vazodilatasyon gelişir (12). Bu sırada endotel hücrelerin yaşam süresinin uzamasına neden olan fosfoinozitol-3-kinaz (PI3K), protein kinaz B (Akt/PKB)(13) yolu da aktiflenir. Bu reseptörler hematopoetik kök hücre, monosit, osteoblast ve nöronlarda bulunmaktadır (4). Bu

sayede kemik iliğinden hematopoetik kök hücre mobilizasyonu, monosit kemotaksisi ve yeni kemik oluşumu da gerçekleşmektedir (4,14).



Şekil 2. VEGF salgılanmasını tetikleyen faktörler.

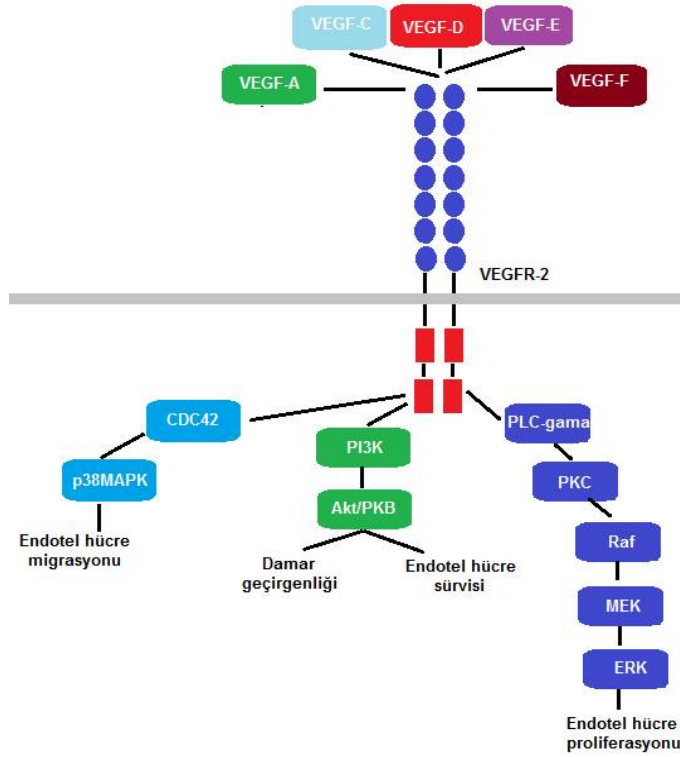
EGF (endotelial büyüme faktörü), IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü-1), PDGF (trombosit büyüme faktörü), bFGF (bazik fibroblast büyüme faktörü), TGF-β (transforme edici faktör-β), COX-2 (siklooksijenaz-2), NO (nitrik oksit), TNF-α (tümör nekrozis faktör-α), IL-1β (interlökin-1β), IL-6 (interlökin-6), IL-8 (interlökin-8), VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü), VEGFR (vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü)



Şekil 3. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ailesi üyelerinin VEGF-1,-2,-3 reseptörleri (VEGFR) ve nöropilinler (NP-1,2) ile etkileşimleri

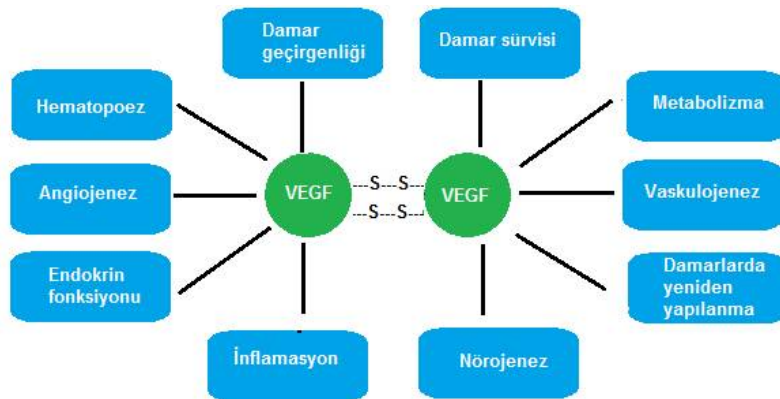
VEGF-A yara iyileşmesi, ovulasyon, menstruasyon ve gebelik gibi birçok fizyolojik anjiogenez süreçlerini etkiler (15). Aşırı derecede VEGF-A üreten transgenik farelerde, deride belirgin anjiogenez olduğu ve psöriyazis benzeri lezyonlar geliştiği gösterilmiştir (16). Öte yandan, VEGF-A geninde mutasyon olan farelerde yara iyileşmesinin

de geciktiği bildirilmiştir (17). Birçok kanser türünde VEGF-A üretiminde artış gösterilmiş, VEGF-A düzeyleri ile hastalığın ilerlemesi arasında bir korelasyon bildirilmiştir (18). VEGF aracılığı ile gerçekleşen fizyolojik ve patolojik süreçler Şekil 5'te gösterilmiştir (19).



Şekil 4. VEGF'nin VEGFR-2'ye bağlanmasından sonra aktiflenen yollar.

VEGF, (vasküler endotelial büyüme faktörü), VEGFR-2 (vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü-2), CDC42 (hücre bölünmesi GTP bağlı protein 42), p38MAPK (p38 mitojenle aktiflenen protein kinaz), PI3K (fosfoinozitol-3-kinaz), Akt/PKB (protein kiaz B), PLC-gama (fosfolipaz C-gama), PKC (protein kinaz C), MEK (mitojen ve ekstraselüler regüle edilen kinaz), ERK (ekstraselüler regüle edilen kinaz)



Şekil 5. VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) aracılığı ile gerçekleşen fizyolojik ve patolojik süreçler (19).

VEGF-B

Sekiz ekzon ve altı introndan oluşan VEGF-B geni, 11. kromozomda (11q13) bulunur (20). VEGF-B geni, iki izoformun (VEGF-B167 ve VEGF-B186) sentezlenmesinden sorumludur. VEGF-B167, özellikle kalp-iskelet kası ve kahverengi yağ dokusu olmak üzere, geniş doku dağılımı gösterirken, VEGF-B186 izoformuna daha az rastlanır (21). VEGF-B geni eksik olan farelerin kalplerinin daha küçük olması ve miyokard iskemisi sonrası yetersiz iyileşme görülmesi VEGF-B'nin özellikle koroner anjiogenez ile ilgili olduğunu düşündürmektedir (22). VEGF-B homodimer oluşturarak VEGFR-1 ve NP-1 bağlanır (Şekil 3). Ayrıca VEGF-A ile birlikte heterodimerler oluşturabilir. VEGFR-2 ve VEGFR-3 ile etkileşmediğinden VEGF-B'nin mitojenik aktivitesi VEGF-A'ya göre daha düşüktür. Bununla birlikte, hipoksi VEGF-A sentezini artırdığı halde, VEGF-B üretimini etkilemez (23).

VEGF-C

Dördüncü kromozomda (4q34) bulunan VEGF-C geni 7 ekzondan oluşmuştur. VEGF-C öncü protein şeklinde sentezlenir ve hücre dışında proteolizle olgun protein haline gelir (23). VEGF-C VEGFR-2, VEGFR-3 ve NP-2 reseptörlerine bağlanır (Şekil 3) ve tiroid bezi, kalp, over, bağırsak ve plasenta gibi dokularda bulunur. Olgun VEGF-C, endotel hücrelerinin migrasyonu ve mitogenezini indükler, yaşam sürelerini uzatır (25). VEGF-C'nin en önemli rolü lenfanjiyogenezin aktivatörü olmasıdır. Bu fonksiyon VEGF-C'nin VEGFR-3'ye bağlanması sonucunda gerçekleştirilir (26). VEGF-C geni eksik olan farelerin lenfatik damarların oluşamaması ve ödem nedeniye intrauterin hayatta öldüğü bildirilmiştir (26). Öte yandan, VEGF-C aşırı üretildiği zaman da lenf damarlarında hiperplazi gelişmektedir (27). Çeşitli kanser tiplerinde VEGF-C'nin üretiminin arttığı ve artmış VEGF-C düzeylerinin lenfatik metastazların oluşumu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (28).

VEGF-D

VEGF-D geni X kromozomunda (Xp22.31) bulunur. VEGF ailesinin bu üyesi VEGF-C'nin yapısıyla % 48 benzerlik gösterir. VEGF-C gibi VEGF-D de öncü protein şeklinde sen-

tezlenir, proteolizle olgun protein haline gelir, VEGFR-2 ve VEGFR-3 reseptörlerine bağlanarak endotel hücre proliferasyonu ve lenfanjiogeneze neden olur (27,28) (Şekil 3). Hipoksizde VEGF-D sentezinin arttığı gösterilmiştir (28). Birçok tümör dokusunda VEGF-D sentezlendiği ve metastatik dağılıma neden olduğu bildirilmiştir (30,31).

VEGF-E

VEGF ailesinin bu üyesi diğerlerine kıyasla en az araştırılmıştır ve VEGF-A'nın yapısıyla %20-25 benzerlik gösterir. VEGF-E *parapox* virüslerinde sentezlenmektedir. Bu virüslerin neden olduğu deri enfeksiyonlarındaki belirgin vazodilatasyondan VEGF-E'nin sorumlu olduğu düşünülmektedir (31,32). VEGF-E, VEGFR-2'ye bağlanarak damar geçirgenliğinin artmasına ve endotel hücrelerinin proliferasyonuna neden olmaktadır (33; Şekil 3).

VEGF-F veya svVEGF

Yılan zehirinde bulunan VEGF-F'nin iki izoformu (vammin ve VR-1) VEGF-A165 ile % 50 yapısal benzerlik gösterir. VR-1 izoformu VEGFR-1'e zayıf, VEGFR-2'ye yüksek afinite ile bağlanırken, vammin sadece VEGFR-2 ile bağlanır (Şekil 3). Altta yatan mekanizma henüz açıklanmamış olmasına rağmen, yılan zehirlenmelerinde VEGF-F izoformlarının toksin gibi davrandığı düşünülmektedir (34).

PlGF

İlk kez plasental dokudan izole edilen PlGF, kalp ve akciğerlerde de üretilmektedir (35). 14. kromozomda (14q24) bulunan PlGF geni yedi ekzondan oluşmuştur ve PlGF-1 (PlGF131), PlGF-2 (PlGF152), PlGF-3 (PlGF203) ve PlGF-4 (PlGF224) olmak üzere dört izoformun sentezlenmesinden sorumludur. PlGF, homodimer oluşturur ve VEGFR-1 ile NP-1'e bağlanır. Ayrıca VEGF-A ile birlikte heterodimerler oluşturabilir (36). PlGF sentezlenemediğinde, anjiogenez ile damarlarda kollateral oluşumu bozulur, yara iyileşmesi gecikir ve iskemi gelişir (37). Fazla miktarlarda PlGF sentezlendiğinde ise anjiogenezle seyreden inflamasyon, ödem, tümör oluşumu gibi çeşitli patolojiler görülmektedir (38).

PIGF'nin kolorektal kanserlerin ilerlemesi ve sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (39). Ayrıca, akut lenfoblastik lösemide *Philadelphia* kromozomu pozitif olan bireylerde, negatif olanlara kıyasla PIGF ekspresyonunun daha yüksek olduğu bildirilmiştir (39).

VEGF reseptörleri

VEGFR-1 (*fms*-benzeri tirozin kinaz 1; *Flt-1*)

VEGFR-1 yedi adet immüno globülin benzeri yapıdan oluşan "hücre dışı bölümü" ve tirozin kinaz etkisine sahip olan bir "hücre içi bölümü" olmak üzere iki bölümden oluşmuştur (4). VEGF-A, VEGF-B, VEGF-F ve PIGF bu reseptöre yüksek afiniteyle bağlanır. 180 kDa'luk bir protein olan VEGFR-1 sadece endotel hücrelerinde değil, osteoblast, monosit, makrofaj, plasental trofoblast, damar düz kas, hematopoetik kök hücre ve tümör hücrelerinde de bulunmaktadır (10). Bu reseptörün 7 adet immüno globülin benzeri bölümünden altısını içeren ve kanda serbest olarak dolaştığı tespit edilen başka bir reseptöre rastlanmıştır. Bu reseptöre, VEGFR-1'in çözülebilir bir formu olduğu düşünülerek "çözülebilir-VEGFR-1 (sVEGFR-1)" adı verilmiştir (4). sVEGFR-1, VEGFR-1'in yarışmalı inhibitörü gibi davranmaktadır. Dolaşımdaki VEGF, sVEGFR-1'e bağlanınca inaktive olur ve fonksiyonunu gerçekleştirmez (39). Hipoksik koşullarda VEGFR-1 geni uyarılmaktadır. Ligandların VEGFR-1'e bağlanması durumunda, endotel hücre proliferasyonu, migrasyon, hematopoetik kök hücre mobilizasyonu, monosit kemotaksisi gibi olaylar gelişir, fakat bu cevaplar VEGFR-2 ile olan etkileşimden daha zayıftır (40).

VEGFR-2 (*kinaz bölgesi içeren reseptör (KGR); Flk-1*)

VEGFR-1 gibi, VEGFR-2 de iki bölümden oluşur. Bunlar 7 adet immüno globülin benzeri hücre dışı bölümü ve tirozin kinaz etkisine sahip olan bir hücre içi bölümdür (4). 200-300 kDa'luk bir glikoprotein olan VEGFR-2'ye, VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve VEGF-F ligandları bağlanır. Ligandlar

VEGFR-2'e bağlanınca, endotel hücre proliferasyonu, migrasyon, hematopoetik kök hücre mobilizasyonu, monosit kemotaksisi gibi olaylar gelişir (Şekil 4). VEGFR-2 endotel hücrelerinin yanı sıra osteoblast, megakaryosit, nöron ve hematopoetik kök hücrelerde de sentezlenir (4). VEGFR-2'nin de plazmada serbest olarak dolaşan çözülebilir bir formu olduğu tespit edilmiş, buna da sVEGFR-2 adı verilmiştir. Bu reseptörün de sVEGFR-1'le benzer şekilde anjiogenezi baskıladığı düşünülmektedir (41). Endotel hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonunda önemli rol oynadığından, anjiogenezin baskılanması gerektiğinde VEGFR-2 hedef molekül haline gelmektedir. Deneysel skuamöz hücreli karsinom modelinde VEGFR-2'nin bloke edilmesiyle tümör gelişiminde önemli olan stromal dokunun normale döndüğü bildirilmiştir (42).

VEGFR-3 (*fms*-benzeri tirozin kinaz 4; *Flt-4*)

170-190 kDa'luk bir glikoprotein olan VEGFR-3, 6 adet immüno globülin benzeri hücre dışı bölümü ve tirozin kinaz etkisine sahip olan bir hücre içi bölümden oluşmuştur (4). Bu reseptöre tercihen VEGF-C ve VEGF-D ligandları bağlanır. VEGFR-3, embriyonel damarların gelişimi ve lenfajogenez sürecinde önemli bir role sahiptir. Gelişim sırasında tüm endotel hücrelerinde sentezlenirken, yetişkinlerde sadece lenfatik damarlardaki endotel hücrelerinde bulunmaktadır. Birçok tümör dokusunda VEGFR-3 sentezinin arttığı gösterilmiştir (43). Prostat kanserinde lenfatik metastazların gelişiminde önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (44). VEGFR-3'ün inhibisyonu lenfajogenez ve lenf nodu metastazlarını önemli ölçüde azaltmaktadır (45,46,47).

Nöropilinler (*NP-1 ve NP-2*)

NP-1 ve NP-2 reseptörlerinin hücre içi tirozin kinaz bölümü yoktur. Bu reseptörler, nöron ve akson gelişimi için gerekli olan semaforinlere bağlanırlar. VEGF-A, VEGF-B ve PIGF ligandları NP-1'e, VEGF-A, VEGF-C ve PIGF ise NP-2'ye bağlanır (48). Embriyonel

gelişim sırasında NP-1 reseptörü sinir, kardiyovasküler ve kas-iskelet sistemleri için gereklidir (49). Yetişkinlerde ise bu reseptör endotel, akciğer, kalp, karaciğer, böbrek, pankreas, kemik iliği ve tümör hücrelerinde üretilmektedir (50). NP-1 gibi, NP-2 de benzer dokularda sentezlenir. NP-1 geni 10. kromozomda, NP-2 ise 2. kromozomda bulunur, her iki gen de 17 ekzon içerir (49,51). Nöropilinler tirozin kinaz reseptörleri ile etkileşir ve bu nedenle ko-reseptör olduğu düşünülmektedir. Örneğin NP-1, VEGFR-1 ve VEGFR-2 ile kompleks oluşturabilir. Bu kompleksler VEGF-A165'in etkisini artırır (52).

Kanser tedavisine yaklaşım

Birçok tümör dokusunda VEGF ve reseptörlerinin ekspresyonu arttığı için, bu sistemin

inhibisyonu antitümöral etkiye neden olur. VEGF/VEGFR inhibitörlerinin uygulanmasına 1990'larda kanserli hastalarda başlanmıştır. 2004'te FDA (*Food and Drug Administration*) tarafından onaylanan ve bir anti-VEGF antikoru olan *bevacizumab*, metastatik kolorektal kanser tedavisinde ilk onaylanan antianjiyogenetik ilaçtır (53). VEGF/VEGFR inhibitörleri arasında VEGF-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3 aktivasyonunu bloke eden tirozin kinaz inhibitörleri de yer almaktadır. Bu ilaçlar arasında bulunan *axitinib*, *cabozantinib*, *lenvatinib*, *sorafenib*, *sunitinib* ve pazopanib FDA tarafından onaylanmıştır ve ilerlemiş böbrek kanseri tedavisinde kullanılmaktadır (54). 2004'ten bu güne kadar çeşitli kanserlerin rutin tedavisinde kullanılmak üzere birçok anti- VEGF/VEGFR ilaç geliştirilmiş ve onaylanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. VEGF/VEGFR sistemini hedefleyen ilaçlar

| İlaç | Hedef | Kanser tipi |
|-------------------------------------|--|------------------------------------|
| Bavacizumab | VEGF | mCRC, RCC, NSCLC, glioblastom, EOC |
| Aflibercept | VEGF PlGF | mCRC |
| Ramucirumab | VEGFR-2 | Mide kanseri |
| Axinitib | VEGFR-1 VEGFR-2 VEGFR-3 | RCC |
| Lenvatinib | VEGFR-1 VEGFR-2 VEGFR-3 | RCC, NSCLC |
| Nintediniab | VEGFR-1 VEGFR-2 VEGFR-3 | RCC, NSCLC |
| Cediranib Vatalanib Linifanib | VEGFR-1 VEGFR-2 VEGFR-3 | NSCLC |
| Cabozantinib | VEGFR-2 | Medüller tiroid kanseri |
| Pazopanib | VEGFR-1 VEGFR-2 VEGFR-3 | RCC |
| Regorafenib | VEGFR-1 VEGFR-2 VEGFR-3 TIE-2 | mCRC |
| Sorafenib | VEGFR-1 VEGFR-2 VEGFR-3 | RCC, HCC, medüller tiroid kanseri |
| Sunitinib | VEGFR-1 VEGFR-2 VEGFR-3 | RCC, GIST |
| Vandetanib | VEGFR-2 | Medüller tiroid kanseri |
| Everolimus | mTOR | RCC, pankreas kanseri, astrositom |
| Temsirolimus | mTOR | RCC, lenfoma |

GIST, gastrointestinal stromal tümör; HCC, hepatoselüler karsinom; EOC, epitelyal over kanseri; mCRC, metastatik kolorektal kanser; mTOR, memeli rapamisin hedefi; NSCLC, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri; PlGF, plasental büyüme faktörü; RCC, renal hücreli karsinom; TIE-2, Angiopoietin-1 reseptör; VEGF, vasküler endotelial büyüme faktörü; VEGFR, VEGF reseptörü.

SONUÇ

Anjiogenez birçok fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol alan bir biyolojik olaydır. VEGF ailesi ve reseptörleri, anjiogenez aracılığı ile kalp-damar sisteminin gelişiminde önemli rol oynar. Bu proteinler, yara iyileşmesi ve endometrial sıklık değişimleri gibi doku

onarımı süreçlerinde önemlidir. Ayrıca VEGF ailesinin kanser oluşumu ve yayılımındaki rolleri göz önünde bulundurularak, ligandları ve reseptörlerini hedef alan (ligand antikörleri ve reseptör kinaz inhibitörleri ile) yeni kanser tedavisi stratejileri geliştirilmesine devam edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 1997; 386: 671-4.
2. Ferrara N. VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 795-803.
3. Gupta K, Zhang J. Angiogenesis: a curse or cure? *Postgrad Med J* 2005; 81: 236-42.
4. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669-76.
5. Suto K, Yamazaki Y, Morita T, Mizuno H. Crystal structures of novel vascular endothelial growth factors (VEGF) from snake venoms: insight into selective VEGF binding to kinase insert domain-containing receptor, but not to fms-like tyrosine kinase-1. *J Biol Chem* 2005; 280: 2126-31.
6. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983; 219: 983-5.
7. Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev* 1992; 13: 18-32.
8. Sheen IS, Jeng KS, Shih SC, Kao CR, Chang WH, Wang HY, Wang PC, Wang TE, Shyung LR, Chen CZ. Clinical significance of the expression of isoform 165 vascular endothelial growth factor mRNA in noncancerous liver remnants of patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 187-92.
9. Nishi M, Abe Y, Tomii Y, Tsukamoto H, Kijima H, Yamazaki H, Ohnishi Y, Iwasaki M, Inoue H, Ueyama Y, Nakamura M. Cell binding isoforms of vascular endothelial growth factor-A (VEGF189) contribute to blood flow-distant metastasis of pulmonary adenocarcinoma. *Int J Oncol* 2005; 26: 1517-24.
10. Joško J, Mazurek M. Transcription factors having impact on vascular endothelial growth factor (VEGF) gene expression in angiogenesis. *Med Sci Monit* 2004; 10: RA89-98.
11. Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4368-80.
12. Hood JD, Meininger CJ, Ziche M, Granger HJ. VEGF upregulates eNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. *Am J Physiol* 1998; 274: H1054-H1058.
13. Sergio Dias, Sergey V. Shmelkov, George Lam and Shahin Raffi. VEGF165 promotes survival of leukemic cells by Hsp90-mediated induction of Bcl-2 expression and apoptosis inhibition. *Blood* 2002 99: 2532-40.
14. Storkebaum E, Lambrechts D, Carmeliet P. VEGF: once regarded as a specific angiogenic factor, now implicated in neuroprotection. *Bioassays* 2004; 26: 943-54.
15. Brown LF, Yeo KT, Berse B, Mergentaler A, Dvorak HF, Rosen S. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) by epidermal keratinocytes during wound healing. *J Exp Med* 1992; 176: 1375-9.
16. Xia YP, Li B, Hylton D, Detmar M, Yancopoulos GD, Rudge JS. Transgenic delivery of VEGF to mouse skin leads to an inflammatory condition resembling human psoriasis. *Blood* 2003; 102: 161-8.
17. Rossiter H, Barresi C, Pammer J, Rendl M, Haigh J, Wagner EF, Tschachler E. Loss of vascular endothelial growth factor A activity in murine epidermal keratinocytes delays wound healing and inhibits tumor formation. *Cancer Res* 2004; 64: 3508-16.
18. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin Oncol* 2002; 29: 10-4.
19. Cao Y. VEGF-targeted cancer therapeutics – paradoxical effects in endocrine organs. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 530-9
20. Grimmond S, Lagercrantz J, Drinkwater C, Silins G, Townson S, Pollock P, Gotley D, Carson E, Rakar S, Nordenskjöld M, Ward L, Hayward N, Weber G. Cloning and characterization of a novel human gene related to vascular endothelial growth factor. *Genome Res* 1996; 6: 124-31.
21. Salven P, Lymboussaki A, Heikkilä P, Jääskela-Saari H, Enholm B, Aase K, von Euler G, Eriksson U, Alitalo K, Joensuu H. Vascular endothelial growth factors VEGF-B and VEGF-C are expressed in human tumors. *Am J Pathol* 1998; 153: 103-8.
22. Bellomo D, Headrick JP, Silins GU, Paterson CA, Thomas PS, Gartside M, Mould A, Cahill MM, Tonks ID, Grimmond SM, Townson S, Wells C, Little M, Cummings MC, Hayward NK, Kay GF. Mice lacking the vascular endothelial growth factor-B gene

- (VEGF-B) have smaller hearts, dysfunctional coronary vasculature, and impaired recovery from cardiac ischemia. *Circ Res* 2000; 86: E29-E35.
23. Ristimäki A, Narko K, Enholm B, Joukov V, Alitalo K. Proinflammatory cytokines regulate expression of the lymphatic endothelial mitogen vascular endothelial growth factor-C. *J Biol Chem* 1998; 273: 8413-8.
 24. Siegfried G, Basak A, Cromlish JA, Benjannet S, Marcinkiewicz J, Chrétien M, Seidah NG, Khatib AM. The secretory proprotein convertases furin, PC5, and PC7 activate VEGF-C to induce tumorigenesis. *J Clin Invest* 2003; 111: 1723-32.
 25. Saharinen P, Tammela T, Karkkainen M.J, Alitalo K. Lymphatic vasculature: development, molecular regulation and role in tumor metastasis and inflammation. *Trends Immunol* 2004; 25: 387-95.
 26. Karkkainen MJ, Haiko P, Sainio K, Partanen J, Taipale J, Petrova TV, Jeltsch M, Jackson DG, Talikka M, Rauvala H, Betsholtz C, Alitalo K. Vascular endothelial growth factor C is required for sprouting of the first lymphatic vessels from embryonic veins. *Nat Immunol* 2004; 5: 74-80.
 27. Lohela M, Heloterä H, Haiko P, Dumont DJ, Alitalo K. Transgenic induction of vascular endothelial growth factor-C is strongly angiogenic in mouse embryos but leads to persistent lymphatic hyperplasia in adult tissues. *Am J Pathol* 2008;173: 1891-901.
 28. He Y, Karpanen T, Alitalo K. Role of lymphangiogenic factors in tumor metastasis. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1654: 3-12.
 29. Nilsson I, Rolny C, Wu Y, Pytowski B, Hicklin D, Alitalo K, Claesson-Welsh L, Wennström S. Vascular endothelial growth factor receptor-3 in hypoxia-induced vascular development. *FASEB J* 2004; 18: 1507-15.
 30. Von Marschall Z, Scholz A, Stacker SA, Achen MG, Jackson DG, Alves F, Schirmer M, Haberey M, Thierauch KH, Wiedenmann B, Rosewicz S. Vascular endothelial growth factor-D induces lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in models of ductal pancreatic cancer. *Int J Oncol* 2005; 27: 669-79.
 31. Kleespies A, Bruns CJ, Jauch KW. Clinical significance of VEGF-A, -C and -D expression in esophageal malignancies. *Onkologie* 2005; 28: 281-8.
 32. Lyttle DJ, Fraser KM, Fleming SB, Mercer AA, Robinson AJ. Homologs of vascular endothelial growth factor are encoded by the poxvirus orf virus. *J Virol* 1994;68:84-92.
 33. Meyer M, Clauss M, Lepple-Wienhues A, Waltenberger J, Augustin HG, Ziche M, Lanz C, Büttner M, Rziha HJ, Dehio C. A novel vascular endothelial growth factor encoded by Orf virus, VEGF-E, mediates angiogenesis via signalling through VEGFR-2 (KDR) but not VEGFR-1 (Flt-1) receptor tyrosine kinases. *EMBO J* 1999; 18: 363-74.
 34. Yamazaki Y, Tokunaga Y, Takani K, Morita T. Identification of the heparinbinding region of snake venom vascular endothelial growth factor (VEGF-F) and its blocking of VEGF-A165. *Biochemistry* 2005;44: 8858-64.
 35. Velegrakis A, Sfakiotaki M, Sifakis S. Human placental growth hormone in normal and abnormal fetal growth. *Biomed Rep* 2017; 7: 115-22.
 36. Autiero M, Waltenberger J, Communi D, Kranz A, Moons L, Lambrechts D, Kroll J, Plaisance S, De Mol M, Bono F, Kliche S, Fellbrich G, Ballmer-Hofer K, Maglione D, Mayr-Beyrle U, Dewerchin M, Dombrowski S, Stanimirovic D, Van Hummelen P, Dehio C, Hicklin DJ, Persico G, Herbert JM, Communi D, Shibuya M, Collen D, Conway EM, Carmeliet P. Role of PlGF in the intra- and intermolecular cross talk between the VEGF receptors Flt1 and Flk1. *Nat Med* 2003; 9: 936-43.
 37. Carmeliet P, Moons L, Luttun A, Vincenti V, Comperolle V, De Mol M, Wu Y, Bono F, Devy L, Beck H, Scholz D, Acker T, DiPalma T, Dewerchin M, Noel A, Stalmans I, Barra A, Blacher S, VandenDriessche T, Ponten A, Eriksson U, Plate KH, Foidart JM, Schaper W, Charnock-Jones DS, Hicklin DJ, Herbert JM, Collen D, Persico MG. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat Med* 2001; 7: 575-83.
 38. Wei SC, Tsao PN, Yu SC, Shun CT, Tsai-Wu JJ, Wu CH, Su YN, Hsieh FJ, Wong JM. Placenta growth factor expression is correlated with survival of patients with colorectal cancer. *Gut* 2005; 54: 666-72.
 39. Ikai T, Miwa H, Shikami M, Hiramatsu A, Tajima E, Yamamoto H, Imai N, Hattori A, Nishii K, Miura K, Satoh A, Itoh M, Imamura A, Mihara H, Katoh Y, Nitta M. Placenta growth factor stimulates the growth of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia cells by both autocrine and paracrine pathways. *Eur J Haematol* 2005; 75: 273-9.
 40. Kendall RL, Wang G and Thomas KA. Identification of a natural soluble form of the vascular endothelial growth factor receptor, FLT-1, and its heterodimerization with KDR. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 226: 324-8.
 41. Ebos JM, Bocci G, Man S, Thorpe PE, Hicklin DJ, Zhou D, Jia X, Kerbel RS. A naturally occurring soluble form of vascular endothelial growth factor receptor 2 detected in mouse and human plasma. *Mol Cancer Res* 2004; 2: 315-26.
 42. Vosseler S, Mirancea P, Bohlen P, Mueller MM, Fusenig NE. Angiogenesis inhibition by vascular endothelial growth factor receptor-2 blockade reduces stromal matrix metalloproteinase expression, normalizes stromal tissue, and reverts epithelial tumor phenotype in surface heterotransplants. *Cancer Res* 2005; 65: 1294-305.
 43. Wang J, Huang Y, Zhang J, Wei Y, Mahoud S, Bakheet AM, Wang L, Zhou S, Tang J. Pathway-related molecules of VEGFC/ D-VEGFR3/ NRP2 axis in tumor lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. *Clin Chim Acta* 2016; 461: 165-71.

44. Yang ZS, Xu YF, Huang FF, Ding GF. Associations of nm23H1, VEGF-C, and VEGF-3 receptor in human prostate cancer. *Molecules* 2014; 19: 6851-62.
45. Li Y, Weng Y, Zhong L, Chong H, Chen S, Sun Y, Li W, Shi Q. VEGFR3 inhibition chemosensitizes lung adenocarcinoma A549 cells in the tumor-associated macrophage microenvironment through upregulation of p53 and PTEN. *Oncol Rep* 2017; 38: 2761-73.
46. He Y, Rajantic I, Pajusola K, Jeltsch M, Holopainen T, Yla-Herttuala S, Harding T, Jooss K, Takahashi T, Alitalo K. Vascular endothelial cell growth factor receptor 3-mediated activation of lymphatic endothelium is crucial for tumor cell entry and spread via lymphatic vessels. *Cancer Res* 2005; 65: 4739-46.
47. Huang C, Chen Y. Lymphangiogenesis and colorectal cancer. *Saudi Med J* 2017; 38: 237-44.
48. Bagri A, Tessier-Lavigne M. Neuropilins as Semaphorin receptors: in vivo functions in neuronal cell migration and axon guidance. *Adv Exp Med Biol* 2002; 515: 13-31.
49. Miao HQ, Klagsbrun M. Neuropilin is a mediator of angiogenesis. *Cancer Metastasis Rev* 2000; 19: 29-37.
50. Klagsbrun M, Takashima S, Mamluk R. The role of neuropilin in vascular and tumor biology. *Adv Exp Med Biol* 2002; 515: 33-48.
51. Bielenberg DR, Pettaway CA, Takashima S, Klagsbrun M. Neuropilins in neoplasms: expression, regulation, and function. *Exp Cell Res* 2006; 312: 584-93.
52. Prahst C, Héroult M, Lanahan AA, Uziel N, Kessler O, Shraga-Heled N, Simons M, Neufeld G, Augustin HG. Neuropilin-1-VEGFR-2 complexing requires the PDZ-binding domain of neuropilin-1. *J Biol Chem* 2008; 283: 25110-4.
53. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
54. Roskoski R Jr. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor inhibitors in the treatment of renal cell carcinomas. *Pharmacol Res* 2017; 120: 116-32.