

Fizyolojik ve patolojik kořullarda anjiyogenezin rolü

The role of angiogenesis in physiological and pathological conditions

Rasim Hamutoęlu, Ozan Önder

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

ÖZ

Önceden mevcut olan küçük damarlardan yeni kan damarlarının oluşması anlamına gelen anjiyogenez, erişkin döneminde organizmanın ihtiyacından dolayı damarlanması demektir. Yeni damar oluşumu, canlıların üremesinde, gelişim ve tamir olaylarında rol alır. Embriyogenez ve yara iyileşmesinin yanı sıra, diyabetik retinopati, hemanjiyom, psöriazis ve artrit gibi yeni damar oluşumuyla seyreden pek çok hastalıkta olduğu gibi, tümör büyümesi için de önem taşımaktadır. Tümör hücreleri, bağ dokusu hücrelerini uyarak anjiyogenez özelliği taşıyan bir takım moleküllerin (vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) vb.) açığa çıkmasına neden olur. Anjiyogenez ve inhibitörlerinin etki mekanizmaları tam olarak bilinmese de, geliştirilmiş anjiyogenez kanser tedavileri veya yara iyileşmesinde yeni imkanlar sağlayabilir.

Anahtar sözcükler: Anjiyogenez; anjiyogenetik faktörler; kanser; yara iyileşmesi.

ABSTRACT

The angiogenesis, that is, the formation of new blood vessels from pre-existing small vessels, is the condition of the organism that is vascularized during adulthood. Angiogenesis is involved in the events of new vessel formation, reproduction, development, and repair. In addition to embryogenesis and wound healing, it is also important for tumor growth in many diseases that present themselves with new vessel formation, such of diabetic retinopathy, hemangiomas, psoriasis and arthritis. By stimulating connective tissue cells, tumor cells cause a number of angiogenesis molecules (such as vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor, etc.) to come out into the open. Although the mechanisms of action of angiogenesis and inhibitors are not fully understood, improved angiogenesis may provide new opportunities for cancer treatment or wound healing.

Keywords: Angiogenesis; angiogenetic factors; cancer; wound healing.

Anjiyogenez vasküler yapının oluşması, organ gelişimi ve farklılaşmasında olduğu kadar erişkinde üreme fonksiyonları ve hasar tamirinde en önemli parametrelerden biridir. Anjiyogenez, iskemik dolaşım hastalığı ve karsinogenez gibi çeşitli patofizyolojik durumlar dışında vasküler gelişim ve yara iyileşmesinde de anahtar bir rol üstlenmektedir. Bununla birlikte romatoid artrit, diyabetik retinopati, sedef hastalığı, hemanjiyomlar ve kanser gibi bazı patolojik durumlarda anormal anjiyogenezis ortaya çıkar. Bu patolojilerle mücadele etmek için terapötik stratejiler geliştirmek amacıyla normal ve anormal anjiyogenezini anlamak gerekir. Üreme siklusu ve gebelik sırasında

over ve uterusunda mevcut vasküler yataktan yeni kan damarları gelişimi gerçekleşmektedir. Normal bir implantasyon, desidualizasyon ve plasentasyon sürecinde vasküler permeabilitede artış ve neovaskularizasyon görülür. Bu süreçlerde östrojen ve progesteron hormonlarının potansiyel etkileri söz konusudur. Vasküler permeabilite ve anjiyogenezin düzenlenmesi; anjiyogenik faktörleri, vazoaaktif faktörleri ve hormonları, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve VEGF reseptörlerini, insülin-benzeri büyüme faktörlerini (IGF), anjiyopietinleri, fibroblast büyüme faktörlerini, transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β) ve insan koryonik gonadotropin hormonu (hCG) içerir.^[1-3]

Kemirgenlerde implantasyonun başlamasının dikkat çekici ilk işareti blastosistin bağlanacağı alanda anjiyogenez ve endometrial vasküler permeabilitedeki artıştır.^[4,5] İmplantasyon sürecinde aktif olarak anjiyogenez gerçekleşmektedir ve muhtemelen VEGF aracılık etmektedir. Anjiyopietinler ise VEGF ve prostaglandinler ile ilişkili sinyal yolları ile etkileşim halindedir.^[1,6,7]

ANJİYOGENEZ SÜRECİ

Vaskülogenez, gelişmekte olan embriyoda primer kılcal pleksus oluşturmak üzere progenitör anjiyoblastların farklılaşmasıyla de novo yeni kan damarlarının oluşumudur. Erken vasküler pleksus oluştuktan sonra, endotel hücreleri proliferer olur ve yeni kılcal damarlar, anjiyogenez süreci olan mevcut bir kan damarından filizlenmiş veya filizlenmemiş mekanizmalarla oluşur. Filizlenmemiş anjiyogenez, transkapiller terminal ekstraselüler matriks (ECM)'lerin oluşması ve var olan bir damar içindeki endotel hücrelerinin proliferasyonu ile meydana gelir ve böylece damarı iki veya daha fazla kılcal damarlara böler. Bu tip anjiyogenez, organogenez sırasında akciğerde baskındır.^[8] Filizlenmemiş anjiyogenezi düzenleyen mekanizmalar hakkında fazla bilgi yoktur, fakat sütunların oluşumunda fibroblastların ve perisitlerin hidrodinamik kuvvetler kadar rol oynadığını gösteren raporlar bulunmaktadır.^[9] Filizlenmiş anjiyogenez ise bir damardaki endotel hücrelerini çevreleyen bazal membranın proteolitik bozunumunu ve bunu takiben komşu stroma içindeki endotel hücrelerin proliferasyonu ve göçünü içerir. Filizlenmiş anjiyogenez, büyümesi durdurulmuş öncül tip hücrelerden ve proliferatif sap hücrelerinden oluşur.^[10] Tip hücreleri göç ederler ve filizi uyarana doğru yönlendiren uzun filopodiyi uzatırlar. Ardından anjiyogenik filiz, dolaşıma izin vermek için yeni oluşturulmuş diğer damarlarla anastomoz oluşturur. Bazal membran tekrar bir araya getirilir ve perisitler yeni oluşturulmuş damara dahil olur. Endotel hücrelerinin farklılaşması ve olgunlaşması, lümen oluşumu, perisitlerin alınması ve tüplerin döngüler içerisinde birleşmesi yeni kan damarı oluşumu sürecini tamamlar. Filizlenmiş anjiyogenez, geç organogenez sırasında vitellüs kesesi ve embriyoda, özellikle beyinde meydana gelir.^[8] Yetişkin memelilerde, damarlar, kadın üreme döngülerinin ve yara onarımının yüksek düzenlenmiş süreçleri ve ayrıca oftalmik ve romatizmal hastalıklar ve tümör anjiyogenezi gibi patolojik durumlar

dışında, genellikle sessiz kalır.^[8,11] Vasküler sistemin gelişiminde filizlenmiş ve filizlenmemiş durumun göreceli katkısı henüz net değildir. İki mekanizma arasındaki önemli farklılıklar, filizlenmenin daha önce damarsız dokuların vaskülarizasyonuna izin verdiğini, buna karşılık diğerinin, akışın kesintiye uğramadan yeni damarların oluşumuna izin verdiğini içerir. Filizlenmiş olan daha sonra diğerleriyle yer değiştirir ve bu daha sonra kılcal damar pleksusunun hızlı genişlemesine katkıda bulunur.^[12] Yetişkinlerde damar oluşumunun, yalnızca filizlenmiş veya filizlenmemiş anjiyogenez ile oluştuğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, son kanıtlar endotelial progenitör hücre (EPC)'lerin bir rol oynadığını göstermektedir. Kemik iliğinden kaynaklanan EPC'lerin kanda dolaştığı ve aktiveleştirildiğinde anjiyogenez yerindeki damarlara dahil edilebileceğine inanılmaktadır.^[13] Bu süreç aynı zamanda "yetişkin vaskülogenez" olarak da adlandırılmıştır.

Anjiyogenezi başlatan ve sürdüren sinyaller çoklu ve karmaşıktır. Proanjiyogenik sitokinler ve büyüme faktörleri; VEGF'ler, fibroblast büyüme faktörleri (FGF), anjiyopietinler, TGF- β , trombosit türevli büyüme faktörleri (PDGF), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), epidermal büyüme faktörü (EGF), interlökin-8 (IL-8) ve enflamatuvar hücreler (örneğin mast hücreleri ve makrofajlar), perisitler, keratinositler (epidermal yara iyileşmesi sırasında) veya tümör hücreleri tarafından salgılanan anjiyogenini içerir. Bu faktörlerden bazıları proliferasyonu veya migrasyonu indüklemek için doğrudan endotel hücrelerindeki kendi reseptörlerine bağlanarak etki ederken, diğerleri anjiyogenezi uyarmak için lokal stromal veya iltihaplı hücreler üzerinde etki etmektedir.^[14,15] Ekstraselüler matriks ve bazal membran bileşenleri ayrıca endotel hücrelerindeki integrinlere bağlanarak hem proanjiyogenik hem de antianjiyogenik sinyalleri de iletirler. Örneğin bozulmamış fibriller tip IV kollajen, anjiyogenik endotel hücrelerinde sentezlenen integrinlere $\alpha 1\beta 1$ ve $\alpha 2\beta 1$ ile bağlanır ve proliferasyonunu ve migrasyonunu indüklerken, degrade olmuş tip IV kollajen bu integrinlere bağlanmaz ve bunun yerine endotelial hücre göçü ve proliferasyonunu inhibe ederek, $\alpha v\beta 3$ integrine bağlanır.^[16] Ekstraselüler matriks ayrıca, ECM'nin proteolitik bozunmasıyla salınabilen VEGF, basic FGF (bFGF) ve TGF1 gibi anjiyogenik büyüme faktörleri için bir muhafaza/saklama bölgesi olarak görev yapar.^[16]

Anjiyogenezin ayrıca endojen inhibitörleri de vardır. Endostatin, tumstatin, arrestin ve cans-tatin içeren kollajenlerin biyoaktif parçalanmış formları, proliferasyonu ve migrasyonu inhibe etmek için endotel hücre yüzey integrinlerine bağlanırlar.^[16,17] Plazminojenin proteolitik bir iç parçası olan anjiyostatin, sırasıyla hücre proliferasyonunu ve migrasyonu inhibe etmek için endotel hücrelerinin yüzeyindeki adenosin trifosfat (ATP) sentaza ve anjiyomotine bağlanır.^[18,19] Diğer anjiyogenez inhibitörleri, VEGF reseptörlerinin çözünür formları, VEGFR-1 (Flt-1) ve nöropilin-1 gibi büyüme faktörü sinyalizasyonunu bozan bileşiklerdir.^[20] Hem anjiyopietin-1 (Ang1) hem de Ang2, endotel hücrelerinde eksprese olan anjiyopietin reseptörü Tie2'ye bağlanır, ancak sadece Ang1, Tie2 sinyalini aktive edebilir.^[14] Bu nedenle, Ang2, Ang1'in doğal bir antagonistidir ve Ang2'nin transgenik aşırı ekspresyonu, gelişimsel anjiyogenez bozar.^[21] Trombospondin-1 (TSP-1) ve TSP-2, trombosit faktör-4 ve metallospondin/ADAMTS (TromboSpondin benzeri tekrarlarla birlikte bir Disintegrin ve Metalloproteaz) üyesinin birkaç üyesi gibi trombospodin tipi motifler içeren proteinler ayrıca antianjiyogenik aktiviteyi gösterirler.^[22]

FİZYOLOJİK ANJİYOGENEZ (YARA ANJİYOGENEZİ)

Anjiyogenez süreci, pro- ve anti-anjiyogenik faktörlerden gelen ve farklı hücre tiplerine ait sinyallerin dengelenmesi ve etkileşimi ile kontrol edilir. Bir örnek olarak, yaralanma veya hasardan sonra anjiyogenez, FGF'ler gibi ECM'ye bağlı anjiyogenik büyüme faktörlerini salgılayan epidermal (örneğin cilt yaralanmasında) ve vasküler bazal membranlardaki parçalanma ile başlatılır.^[23] Aynı zamanda kan damarlarındaki hasar koagülasyona yol açar ve trombositler bu bölgeye yapışır, toplanır ve degranüle olur, ayrıca enflamatuvar bir yanıtta makrofajları ve monositleri salan sitokinlerin yanı sıra TGF- β , PDGF ve VEGF dahil olmak üzere sayısız anjiyogenik araçlar serbest bırakılır.^[14] Vasküler endotelial büyüme faktörü, epitelyal hücreler, lökositler ve endotel hücrelerinin göçü için geçici bir destek yapısı oluşturan fibrinojen/fibrin gibi plazma proteinlerinin sızıntısına izin veren bir vasküler geçirgenlik faktörü gibi davranmanın yanı sıra endotel hücrelerinde hücre göçünü ve proliferasyonu uyarır.^[14,24]

Vasküler endotelial büyüme faktörü, vasküler geçirgenliğin artırılmasından sorumlu olmasına rağmen, reseptörü Tie2 aracılığıyla Ang1, vasküler sızıntıyı inhibe eder, aynı zamanda endotel hücreleri için kemotaktiktir ve endotel hücrelerin filizlenmesini, proteaz plazminin salgılanmasını ve matriks metalloproteinaz 2 (MMP-2)'yi indükleyerek anjiyogenez uyarır.^[25-27] Anjiyopietin-1, yetişkinlerde temel olarak eksprese edilirken, Ang2 anjiyogenik ve vasküler yeniden şekillendirme bölgelerinde yüksek seviyede eksprese edilir ve Ang1 eylemlerini Tie2'ye karşı antagonize eder.^[21] Bununla birlikte, Ang2 düz kas hücrelerinin ayrılmasını ve altta yatan matriksin gevşemesini artırarak anjiyogenez katkıda bulunur.^[24] Vasküler endotelial büyüme faktörü, hücrelerin doğal tip I kollajen, fibronektin, fibrin ve osteopontin içeren geçici sargı matriksine yapışmasına ve göçüne izin veren mikrovasküler endotel hücrelerinde spesifik integrinlerin ($\alpha1\beta1$, $\alpha2\beta1$ ve $\alpha v\beta3$) ekspresyonunu düzenler.^[28] Vitronektin, fibronektin, fibrin, osteopontin ve denatüre kollajenler dahil Arg-Gly-Asp'yi (RGD) içeren proteinleri bağlayan integrin $\alpha v\beta3$, filizlenmiş endotelial hücrelerin uçlarında ve granülasyon dokusunda yeni oluşmuş kan damarlarında spesifik olarak eksprese edilirler, fakat olgun ve pasif olan kan damarlarında bu integrinlerin ekspresyonları meydana gelmez.^[14,29] Diğer anjiyogenik büyüme faktörleri olan bFGF, TNF- α ve IL-8, endotel hücrelerinde başka bir fibronektin reseptörü olan integrin $\alpha5\beta1$ 'in sentezlenmesine neden olur.^[30] İntegrinin sinyal yolları arasındaki çapraz geçiş de anjiyogenez etkiler.^[31]

Son olarak, göç eden endotel hücreleri vasküler endotelial-kadherin (VE-kadherin) ve konneksinler aracılığıyla bitişik endotel hücreleriyle kavşaklar oluşturan sağlam kordlarda toplanırlar ve VEGF, Ang1 ve integrin $\alpha v\beta3$ ve $\alpha5\beta1$ ile düzenlenen bir lümen oluşurlar.^[24] Vasküler düz kas hücreleri, endotel hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu engelleyerek yeni damarları dengelemesini sağlar.^[24] Endotel hücreleri ile perisit/düz kas hücreleri arasındaki etkileşimler, ECM birikimini artıran ve damar olgunlaşmasına ve stabilizasyona katkıda bulunan TGF- β 'yi indükler ve etkinleştirir.^[24,29,32]

KEMİK YENİLENMESİ VE ANJİYOGENEZ

Vaskülatür, embriyonik evrede, postnatal dönemde büyüme ve kemik yenilenmesi sırasında

iskelet gelişiminde önemlidir. Embriyonik aşamada mezenkimal pre-kartilaj yoğunlaşma, mezenkimal öncüllerin kıkırdak hücrelerine ayrıldığı embriyonik ekstremite tomurcuğu bölgesinde gerçekleşir.^[33] Bu aşamada, endotel hücreleri tarafından oluşturulan olgunlaşmamış kan damarları, kıkırdağı kemiği çevreleyen bağ dokularından istila eder. Bu işlem, farklılaşma geçiren kondrositlerdeki VEGF ekspresyonu ile düzenlenir.^[34,35] Doğum sonrası büyümede, endotel hücreleri kıkırdağa büyüme plakası bölgesinden girer ve kemik oluşumunda yer alan hücrelere erişim sağlayan bir vasküler kanal oluştururlar.^[33] Kıkırdak osteoklastlar tarafından aşamalı olarak parçalanır ve yerini osteoblastlar alır ve sonrasında ossifikasyon gerçekleşir. Vaskülatür aynı zamanda kemik oluşturan hücreler için bir iskelet sağlar ve yeni kemik oluşumunu yönlendirir.^[33,36-38]

Kıkırdak-subkondral kemik ara yüzünün homeostazın regülasyonunda da anjiyogenezin önemli bir rolünün olduğuna dair kanıtlar sunulmuştur. Ayrıca anjiyogenez, kırık sonrası kemik yenilenmesi, hematoma oluşumu, yumuşak kallus oluşumu ve sert kallus oluşumu sırasında kırık onarımında önemlidir.^[39] Distraksiyon osteogenezinde anjiyogenezin kemik oluşumunda önemli bir role sahip olduğu ve VEGF, FGF'ler ve kemik morfojenik protein (BMP)'leri gibi anjiyogenik ve osteogenik ile ilgili genlerin düzenlenmesinin altında olduğu gösterilmiştir. Aksine, distraksiyon osteogenezinde anjiyogenezin inhibisyonu, iyileşme süreçleri sırasında normal osteogenezin önler ve bu durum fibroz kaynamama ile sonuçlanır.^[40] Son zamanlarda, mikrovasküler perisitlerin çok katmanlı olma potansiyeline sahip oldukları ve kemik dokusunun oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir.^[41,42] Anjiyogenez fizyolojik kemik büyümesinde ve yenilenmesinde olduğu kadar kemik kırığı onarımı, osteonekroz ve kemikteki tümör metastazı gibi patolojik kemik bozukluklarında da önemli bir rol oynamaktadır. Vaskülarizasyon, kıkırdak-subkıkırdak kemik arayüzünün homeostazı için olduğu kadar kemik korteksi içerisinde yer alan trabeküler kemik ya da Havers kanallarının endosteal yüzeyi boyunca yer alan kemik yenilenmesi için de oldukça gereklidir. Kemik yenileme bölmesindeki (BRC) temel çok hücreli bir birimden (BMU) gelen hücreler tarafından üretilen anjiyogenik faktörler, lokal endotel hücreleri ve perisitleri düzenler. Kemik mikro-ortamında anjiyogenik faktörlerin rolünün

anlaşılması, osteoporoz, osteonekroz, osteoartrit ve gecikmiş kırık iyileşmesi gibi kemik ve eklem hastalıkları için yeni terapötik hedeflerin ve tanısal biyolojik belirteçlerin geliştirilmesine yardımcı olabilir.

ANJİYOGENEZDE WNT/FRIZZLED (FZ) FONKSİYONU

Vaskülatürde Wnt sinyalinin rolü için güçlü deliller, Wnt/Frizzled genlerin kesilmesini ve Frizzled-4'e bağlı çeşitli insan vasküler bozukluklarının analizini hedefleyen farelerin analizlerinden gelmektedir. Bu çalışmalar, kanonik ve non-kanonik Wnt sinyalizasyonun damarlanmada işe yaradığını göstermektedir.^[43]

Vitellüs kesesinin ve plasentanın anjiyogenezini Fz-5 gen ifadesi ile düzenlenir.^[44] Fare Fz-5 geninin bozulması, uygun olmayan vitellüs kesesi ve plasental anjiyogenezini nedeniyle E11.5 tarafından embriyonik ölüme yol açar. Fenotip, büyük vitellin damarlarındaki kusurlar ve kılcal pleksusun dağınıklığı ile karakterizedir. Bu kusurların anjiyogenik yenilenmesi sırasında ortaya çıktığı düşünülmektedir, çünkü birincil damar yapısı normal bir şekilde oluşmuştur.

Wnt/ β -katenin yolağı, VEGF-A gen transkripsiyonunu düzenlediği görülmektedir.^[45] VEGF-A gen promotöründe yedi β -katenin/Tcf bağlanma bölgesi oluşur.^[46] Bu derlemeye uygun diğer Wnt hedef genleri, anjiyogenik aktiviteye sahip olan ve hepatositlerde ve HUVEC'de β -katenin/Tcf sinyali ile transkripsiyonel olarak aktive edilen bir sitokin olan IL-8'i içerir.^[47]

HASTALIKLARDA ANJİYOGENEZ

Anjiyogenez, önemli bir süreç olan tümör gelişimiyle ilişkilidir.^[48] Tümörler büyüdüğü sürece, yaygın vasküler iletim mesafelerindeki yayılma artar ve çoğu kanser hücresi için hipoksiye neden olur. Tümör yayılması ve migrasyon, tümör hücrelerini katkı maddeleri ile besleyip yönlendirmesi için vaskülarizasyonu gerektirir. Hipoksi ile tetiklenen anjiyogenezin anahtar düzenleyicisi, hipoksi-uyarılabilir faktördür (HIF)-1. HIF-1 alfa, hipoksi ile tetiklenmiş reaktif oksijen türleri (ROS) yardımı ile stabilize edilir ve VEGF'den oluşan hipoksik genlerin ortaya çıkmasına neden olur.^[49]

Oksidatif stresin ayrıca anjiyogenezini içeren çeşitli hücrelerde yer alabilecek olan

matriks metalloproteinaz (MMP)'ların aktivitesini düzenleyen temel bir işleve sahip olduğunu gösterir.^[50] Melatonin, karaciğer kanserinde apoptozu tetiklemekte ve sayısız tümörde anti-anjiyogenik etki göstermektedir.^[51] Carbajo-Pescador ve ark.^[52] melatoninin anti-anjiyogenik sonuçlarını araştırmak için insan HepG2 karaciğer kanseri hücrelerini *in vitro* bir model olarak kullanmıştır. Yazarlar ayrıca melatonin'in, HepG2 hücrelerinde, VEGF'den hipoksi indüklenebilir faktör-1 alfa (HIF-1 α)'ya ve STAT3'e kadar transkripsiyonel aktivasyonuna müdahale ederek bir anti-anjiyogenik aktivite uyguladıklarını bildirmişlerdir. Sonuçlar, bu indolün hepatosellüler karsinom tedavisinde bir antianjiyogenik ajan olarak hatırlanması için kanıt sunmaktadır.^[52]

Bir takım patolojik koşullar ya retinopati, romatoid artrit, sedef hastalığı ve tümör hastalıkları gibi düzensiz, aşırı anjiyogenez ya da ekstremitte ve miyokard iskemisinde yetersiz vaskularizasyon yoluyla yayılır.^[53,54]

Tümör hastalıklarında anjiyogenez, tümör hücrelerinin bizzat kendileri tarafından ya da tümör-sızıntılı makrofajlar tarafından salgılanabilen VEGF-A gibi çeşitli sinyallerle uyarılır. Çoğu tümör hastalığında, tümör anjiyogenezi tümör hücrelerine besin maddeleri ve oksijen vererek ve metastatik yayılımı sağlayarak hastalığın ilerlemesi için oldukça önemlidir.^[55] Tümör damarlarının organize olma özelliği yoktur ve bu damarlar sızıntı yaparak, tümör dokusunda VEGF-A'nın hipoksiye bağlı ekspresyonu ile damar fonksiyonlarında bozulmaya ve anjiyogenezin daha fazla uyarılmasına neden olur. Altı numaralı kromozomdan kodlanan VEGF-A, alternatif splicing (genetikte uç birleştirme) ile amino asit sayıları 121 ve 206 arasında değişen beş farklı amino asidi kodlamaktadır. Yeni kanser tedavisinin geliştirilmesinde tümör damarlarının hedeflenmesi büyük ilgi ve araştırma çabaları içerisindedir. VEGF-A'ya (Avastin/Bevacizumab) karşı kemoterapi ile kombinasyon halinde nötralize edici bir antikor tedavisi, metastatik kolorektal kanserli hastaların hayatta kalmasını önemli ölçüde artırır.^[56] Avastin'in etkisinin arkasındaki mekanizma, tümör damar büyümesinin inhibisyonu ve tümör EC'lerin apoptozunu içerir. Ayrıca Avastin tedavisinin tümör damarlarının morfolojik olarak normalize edilmesine yol açtığını, damar sisteminin stabilize edildiğini ve kan akışının düzeldiğini ortaya koymuştur.^[57] Damarların normalleştirilmesi de

damar sızıntısını azaltacağı ve damar bütünlüğünü yeniden sağlayacağı için damar sisteminde metastatik yayılımı engelleyebilir.

Ekstremitte ve miyokard iskemisi gibi diğer hastalıklar, fonksiyonel damarların olmaması ile karakterizedir. İskemik dokulardaki anjiyogenezi artırmak için büyüme faktörü infüzyonları ve gen terapi teknikleri kullanılarak çeşitli klinik çalışmalar yapılmıştır. Hayvan çalışmalarında olumlu sonuçlar elde edilmesine rağmen, pro-anjiyogenez tedavileri, klinik olarak hastaların iyileştirilmesinde faydalı olmamıştır.^[58] Anjiyogenik stimülatörün etkili bir şekilde verilmesi bir sorun oluşturmaktadır ancak adeno-bağlantılı virüsler veya lenti-virüsleri gibi yeni nesil vektörlerin günümüzde yoğun olarak gelişmesi, bu tedavi stratejilerinin gelecekte başarıyla uygulanması için umut vaat etmiştir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Franco CA, Liebner S, Gerhardt H. Vascular morphogenesis: a Wnt for every vessel? *Curr Opin Genet Dev* 2009;19:476-83.
2. van Gijn ME, Daemen MJ, Smits JF, Blankesteyn WM. The wnt-frizzled cascade in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2002;55:16-24.
3. Uyanıkgil Y, Cavusoglu T, Kılıc KD, Yigittürk G, Celik S, Tubbs RS, et al. Useful Effects of Melatonin in Peripheral Nerve Injury and Development of the Nervous System. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj* 2017;12:e1-e6.
4. Wang H, Dey SK. Roadmap to embryo implantation: clues from mouse models. *Nat Rev Genet* 2006;7:185-99.
5. Matsumoto H, Sato E. Uterine angiogenesis during implantation and decidualization in mice. *Reprod Med Biol* 2006;5:81-6
6. Tranguch S, Daikoku T, Guo Y, Wang H, Dey SK. Molecular complexity in establishing uterine receptivity and implantation. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:1964-73.
7. Paria BC, Huet-Hudson YM, Dey SK. Blastocyst's state of activity determines the "window" of implantation in the receptive mouse uterus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:10159-62.

8. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 1997;386:671-4.
9. Burri PH, Hlushchuk R, Djonov V. Intussusceptive angiogenesis: its emergence, its characteristics, and its significance. *Dev Dyn* 2004;231:474-88.
10. Gerhardt H, Golding M, Fruttiger M, Ruhrberg C, Lundkvist A, Abramsson A, et al. VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia. *J Cell Biol* 2003;161:1163-77.
11. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996;86:353-64.
12. Makanya AN, Hlushchuk R, Baum O, Velinov N, Ochs M, Djonov V. Microvascular endowment in the developing chicken embryo lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;292:L1136-46.
13. Caplice NM, Doyle B. Vascular progenitor cells: origin and mechanisms of mobilization, differentiation, integration, and vasculogenesis. *Stem Cells Dev* 2005;14:122-39.
14. Li J, Zhang YP, Kirsner RS. Angiogenesis in wound repair: angiogenic growth factors and the extracellular matrix. *Microsc Res Tech* 2003;60:107-14.
15. Weinstat-Saslow D, Steeg PS. Angiogenesis and colonization in the tumor metastatic process: basic and applied advances. *FASEB J* 1994;8:401-7.
16. Kalluri R. Basement membranes: structure, assembly and role in tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 2003;3:422-33.
17. Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2002;2:727-39.
18. Moser TL, Stack MS, Asplin I, Enghild JJ, Højrup P, Everitt L, et al. Angiostatin binds ATP synthase on the surface of human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:2811-6.
19. Troyanovsky B, Levchenko T, Månsson G, Matvijenko O, Holmgren L. Angiomotin: an angiostatin binding protein that regulates endothelial cell migration and tube formation. *J Cell Biol* 2001;152:1247-54.
20. Veikkola T, Karkkainen M, Claesson-Welsh L, Alitalo K. Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors. *Cancer Res* 2000;60:203-12.
21. Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C, et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science* 1997;277:55-60.
22. Carpizo D, Iruela-Arispe ML. Endogenous regulators of angiogenesis--emphasis on proteins with thrombospondin--type I motifs. *Cancer Metastasis Rev* 2000;19:159-65.
23. Arbiser JL. Angiogenesis and the skin: a primer. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:486-97.
24. Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovasc Res* 2001;49:507-21.
25. Thurston G, Rudge JS, Ioffe E, Zhou H, Ross L, Croll SD, et al. Angiopoietin-1 protects the adult vasculature against plasma leakage. *Nat Med* 2000;6:460-3.
26. Kim I, Kim HG, Moon SO, Chae SW, So JN, Koh KN, et al. Angiopoietin-1 induces endothelial cell sprouting through the activation of focal adhesion kinase and plasmin secretion. *Circ Res* 2000;86:952-9.
27. Davis S, Aldrich TH, Jones PF, Acheson A, Compton DL, Jain V, et al. Isolation of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, by secretion-trap expression cloning. *Cell* 1996;87:1161-9.
28. Senger DR, Claffey KP, Benes JE, Perruzzi CA, Sergiou AP, Detmar M. Angiogenesis promoted by vascular endothelial growth factor: regulation through alpha1beta1 and alpha2beta1 integrins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:13612-7.
29. Beck L Jr, D'Amore PA. Vascular development: cellular and molecular regulation. *FASEB J* 1997;11:365-73.
30. Kim S, Bell K, Mousa SA, Varner JA. Regulation of angiogenesis in vivo by ligation of integrin alpha5beta1 with the central cell-binding domain of fibronectin. *Am J Pathol* 2000;156:1345-62.
31. Kim S, Harris M, Varner JA. Regulation of integrin alpha vbeta 3-mediated endothelial cell migration and angiogenesis by integrin alpha5beta1 and protein kinase A. *J Biol Chem* 2000;275:33920-8.
32. Roberts AB, Sporn MB. Regulation of endothelial cell growth, architecture, and matrix synthesis by TGF-beta. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1126-8.
33. Gerber HP, Ferrara N. Angiogenesis and bone growth. *Trends Cardiovasc Med* 2000;10:223-8.
34. Carlevaro MF, Cermelli S, Cancedda R, Descalzi Cancedda F. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in cartilage neovascularization and chondrocyte differentiation: auto-paracrine role during endochondral bone formation. *J Cell Sci* 2000;113:59-69.
35. Burkus JK, Ganey TM, Ogden JA. Development of the cartilage canals and the secondary center of ossification in the distal chondroepiphysis of the prenatal human femur. *Yale J Biol Med* 1993;66:193-202.
36. Brandi ML, Collin-Osdoby P. Vascular biology and the skeleton. *J Bone Miner Res* 2006;21:183-92.
37. Collin-Osdoby P. Role of vascular endothelial cells in bone biology. *J Cell Biochem* 1994;55:304-9.
38. Streeten EA, Brandi ML. Biology of bone endothelial cells. *Bone Miner* 1990;10:85-94.
39. Carano RA, Filvaroff EH. Angiogenesis and bone repair. *Drug Discov Today* 2003;8:980-9.
40. Fang TD, Salim A, Xia W, Nacamuli RP, Guccione S, Song HM, et al. Angiogenesis is required for successful bone induction during distraction osteogenesis. *J Bone Miner Res* 2005;20:1114-24.
41. Tintut Y, Alfonso Z, Saini T, Radcliff K, Watson K, Boström K, et al. Multilineage potential of cells from the artery wall. *Circulation* 2003;108:2505-10.

42. Gerhardt H, Betsholtz C. Endothelial-pericyte interactions in angiogenesis. *Cell Tissue Res* 2003;314:15-23.
43. Zerlin M, Julius MA, Kitajewski J. Wnt/Frizzled signaling in angiogenesis. *Angiogenesis* 2008;11:63-9.
44. Ishikawa T, Tamai Y, Zorn AM, Yoshida H, Seldin MF, Nishikawa S, et al. Mouse Wnt receptor gene *Fzd5* is essential for yolk sac and placental angiogenesis. *Development* 2001;128:25-33.
45. Zhang X, Gaspard JP, Chung DC. Regulation of vascular endothelial growth factor by the Wnt and K-ras pathways in colonic neoplasia. *Cancer Res* 2001;61:6050-4.
46. Easwaran V, Lee SH, Inge L, Guo L, Goldbeck C, Garrett E, et al. beta-Catenin regulates vascular endothelial growth factor expression in colon cancer. *Cancer Res* 2003;63:3145-53.
47. Lévy L, Neuveut C, Renard CA, Charneau P, Branchereau S, Gauthier F, et al. Transcriptional activation of interleukin-8 by beta-catenin-Tcf4. *J Biol Chem* 2002;277:42386-93.
48. Çavusoglu T, Uyanikgil Y, Kiliç KD, Turgut M. Integrins as a critical target in determining metastasis and growth of brain tumor. *J Brain Tumors Neurooncol* 2016;1:105.
49. Park SY, Jang WJ, Yi EY, Jang JY, Jung Y, Jeong JW, et al. Melatonin suppresses tumor angiogenesis by inhibiting HIF-1 α stabilization under hypoxia. *J Pineal Res* 2010;48:178-84.
50. Swarnakar S, Paul S, Singh LP, Reiter RJ. Matrix metalloproteinases in health and disease: regulation by melatonin. *J Pineal Res* 2011;50:8-20.
51. Kiliç KD, Uyanikgil Y, Cetin EO, Turgut M. Melatonin as an Anti-angiogenetic, Immunomodulatory and Antitumoral Agent, *J Brain Tumors Neurooncol* 2016;1:2.
52. Carbajo-Pescador S, Ordoñez R, Benet M, Jover R, García-Palomo A, Mauriz JL, et al. Inhibition of VEGF expression through blockade of Hif1 α and STAT3 signalling mediates the anti-angiogenic effect of melatonin in HepG2 liver cancer cells. *Br J Cancer* 2013;109:83-91.
53. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1995;1:27-31.
54. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000;407:249-57.
55. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol* 2002;29:15-8.
56. McCarthy M. Antiangiogenesis drug promising for metastatic colorectal cancer. *Lancet* 2003;361:1959.
57. Fukumura D, Jain RK. Tumor microvasculature and microenvironment: targets for anti-angiogenesis and normalization. *Microvasc Res* 2007;74:72-84.
58. Ylä-Herttuala S, Rissanen TT, Vajanto I, Hartikainen J. Vascular endothelial growth factors: biology and current status of clinical applications in cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1015-26.