

Tümör Anjiyogenezi

Tümörde damarlanma olmadığı sürece 1–2 mm çaptan daha fazla büyüyemez.

Damarlanma olmadıkça tümör metastaz yapamaz.

Anjiyogenez tümörün biyolojik metastaz ilişkisi için yeterlidir.

Anjiyogenezde birbirini takip eden dört aşama mevcuttur.

- Ana damar bazal membranının proteolitik parçalanması ile kapiller tomurcuklanma
- Anjiyogenik uyarı ile orijinal kapillerden endotel hücre göçü
- Endotel hücre proliferasyonu
- Büyüme inhibisyonu ile endotel hücre matürasyonu ve kapiller tüp içine organizasyon

Büyümenin erken döneminde insan tümörlerinin çoğu anjiyogenezi uyaramaz. Bu nedenle vasküler sessizlik evresini sonlandıran anjiyogenik şaltere kadar, tümörler senelerce küçük veya in situ kalır. Anjiyogenik şalterin moleküler mekanizması tamamen açık değildir.

Anjiyogenezi uyaran çeşitli faktörler arasında en önemlileri;

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF) olup, her iki büyüme faktöründe çeşitli stromal hücreler tarafından salgılanır.

Tümörle ilişkili anjiyogenik faktörler tümör hücrelerinin kendinde ve tümörü infiltre eden iltihabi hücrelerde yapılır.

Tümör hücreleri aynı zamanda antianjiyogenik molekülleri uyaran faktörlerde yapar.

Büyüyen tümördeki hipoksi, hipoksiye duyarlı faktör-1 (HIF-1) salarak anjiyogenezi uyarır. HIF-1, VEGF kopyalamasını kontrol eder. VEGF kopyalaması aynı zamanda RAS onkogeni kontrolü altındadır. VEGF yapımı ile RAS aktivasyonu üst düzeyde düzenlenir.

Yeniden damarlanma tümör büyümesine ikili etki yapar: perfüzyonla besin ve oksijen desteği ve yeni oluşan endotel hücrelerinin komşu tümör hücrelerinin büyümesini sağlayacak insülin benzeri büyüme hormonu, PDGF, granülosit-makrofaj koloni uyaran faktör (GM-CSF) ve interlökin (IL)-1 gibi polipeptidleri salar.

Anjiyogenez sadece tümör büyümesi için değil, aynı zamanda metastaz için de gereklidir. Tümör büyümesi anjiyogenik faktör ve anjiyogenezi inhibe eden faktörler arasındaki denge ile kontrol edilir. VEGF ve FGF anjiyogenik büyüme faktörleridir.

Trombospondin-1 tümör hücreleri tarafından yapılan veya yapımı tümör hücrelerince uyarılan antianjiyogenik bir faktördür. Pek çok kanserde görülen TP53 allellerinin mutasyonla inaktivasyonu trombospondin-1 düzeyini düşürür. Dengeyi anjiyogenik faktör yönünde değiştirir.

Anjiyogenik ve antianjiyogenik faktörler arasındaki dengenin düzenlenmesinde proteazlar da etkili olmaktadır. Proteazların çoğu ekstraselüler matrikste depolanan bazik fibroblast büyüme faktörünü salar. Plazmin ise kuvvetli anjiyogenez inhibitörü olan anjiostatin yapımına yol açar.