

## Damar Oluşum Fizyolojisi ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

**Derya GÜZEL**

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD, Sakarya, Turkey



### Özet

Running properly of mechanism of tissue nutrition in physiological processes such as growth, development and wound repair is important for development and functions of organs. Contrarily in pathologic processes with uncontrolled and dysfunctional growth like cancer, preventing angiogenesis is significant in terms of treatment. VEGF, which is basic molecule in angiogenesis, makes many important things including mitogenesis, angiogenesis and regulating endothelial functions. With this article, we aimed to specify mechanisms of angiogenesis, growth factors on duty, structures of receptors that interact with these factors and the circumstances that cause these interactions.

**Anahtar Kelimeler:** Angiogenesis, VEGF, VEGFR

### Abstract

Büyüme ve gelişme ile yara iyileşmesi gibi fizyolojik süreçlerde doku beslenme mekanizmasının doğru çalışması organ gelişimi ve fonksiyonu için önemlidir. Kanser gibi kontrolsüz ve disfonksiyonel büyüme ile devam eden patolojik süreçlerde ise damar oluşumunun önlenmesi tedavi açısından önem taşır. Damarlanmanın oluşmasında temel molekül olan; VEGF mitogenez, anjiyogenez ve endotelial fonksiyonların düzenlenmesi dahil birçok önemli görev yapar. Bu makale ile; damar oluşum mekanizmaları, görevli büyüme faktörleri, bu faktörlerin etkileştiği reseptör yapıları ve bu etkileşime neden olan koşulların belirtilmesi amaçlanmıştır.

**Keywords:** Angiogenesis, VEGF, VEGFR

Corr. Author:  
**Derya Güzel**  
Sakarya Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanlığı,  
Korucuk Mahallesi,  
Konuralp Bulvarı,  
No:81/1  
Korucuk Kampüsü,  
Adapazarı/Sakarya  
Tel: 0 (264) 295 66 30  
Fax: 0 (264) 295 66 29  
ankara.medicine@gmail.com

Kardiyovasküler sistem; embriyoda gelişen ve ilk fonksiyonel duruma ulaşan sistemdir<sup>1,2</sup>. Başlangıç basamağı hemanjiyoplast ve anjiyoplast gibi endotel hücre prekürsörlerinden in situ farklılaşan vaskülogenezi içerir<sup>3</sup>. Jüvenil vasküler sistem anjiyogenez olarak tanımlanan ve endotel hücrelerinin reorganizasyonu ile oluşan primer kapiller pleksustan gelişir<sup>4</sup>. Anjiyogenez, oluşmuş kapillerden yeni kapiller damar oluşmasıdır. Embriyonik gelişimden tümöre kadar fizyolojik ve patolojik birçok durumda gelişebilir ve doku hipoksisine adaptif cevap olarak meydana gelir. Anjiyogenez; hücre proliferasyonu veya hipertrofisi süresince meydana gelen oksijen desteği ve talebi için lokal doku perfüzyonunu sağlamakta önemli bir role sahiptir.

#### **Anjiyogenez iki yolla meydana gelir:**

##### **Kapiller Bölünme (capillary intussusception):**

Anjiyogeneizde temel oluşum mekanizması olarak kabul edilir. Aktive olmuş endotel hücresi; kapiller oluşumunu temelde etkileyen yapı olup kapiller damarın lümen kısmından bölünerek iki yeni kapiller damar oluşması ile meydana gelir<sup>5,6</sup>.

##### **Anjiyogenik tomurcuklanma (sprouting angiogenesis):**

Daha karmaşık ve daha az gerçekleşen bir oluşumdur. Aktive olan endotel hücrelerinin etrafındaki matris dokusuna doğru endotel zinciri oluşturup tomurcuklanarak yeni damarlar meydana getirmesidir<sup>7,8</sup>.

Vaskülogenez; embriyonel dönemde prekürsör hücrelerden damar oluşumu olarak tanımlanır<sup>9</sup>. Arteriyogenez ise; büyük arterlerdeki kritik daralmaya yanıt olarak kan akımı kollateral kaynağını sağlamak için varolan arteriyollerin lümen çapının artışı ile giden süreçtir. Arteriyel damarları oluşturan düz kas, endotel ve fibroblastlardaki değişikliklerden kaynaklı damar duvar çapı ve yapısında artış meydana gelir<sup>10-12</sup>.

#### **Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü**

##### **VEGF Yapı ve Lokalizasyonu:**

Vasküler endotelial büyüme faktörleri glukoprotein yapıları moleküllerdir. VEGF; PDGF ile büyük homoloji gösterir<sup>13,14</sup>. Klinik ve prelinik terapötik anjiyogeneizde de en sık çalışılmış olan VEGF-1 veya VEGF-A'dır. Diğerleri de VEGF-1 ile yapısal homoloji gösteren VEGF-3 (VEGF-B), VEGF-2 (VEGF-C) ile VEGF-D, VEGF-E ve plasental büyüme faktörüdür.

VEGF-A: 34-42 kilodalton (kDa) molekül ağırlığındaki dimerik disülfid bağlı bir glikoproteindir<sup>13,14</sup>. İnsanda 6p21. kromozomda; sıçanlarda ise 9. kromozomda kodlanır. İnsanda VEGF-A 8 ekzon ve 7 introndan oluşur. En yüksek mRNA seviyesi erişkin kalp, akciğer, böbrek ve adrenallerinde sentezlenir<sup>15</sup>. Alternatif uçbirleştirme ile oluşan 121, 145, 148, 165, 183, 189 ve 206 aminoasitli 7 homodimerik izoformu bulunmaktadır<sup>16</sup>.

VEGF-B: Kalp, iskelet kası ve pankreasta yoğun olarak bulunup insanda 11. kromozomda kodlanır. 7 ekzondan oluşur. 6. ekzonun alternatif uçbirleştirmesi ile VEGF-B167 ve VEGF-B186 izoformları meydana gelir. VEGF-B167 21 kDa; VEGF-B186 ise 32 kDa ağırlığındadır.

VEGF-C: Erişkinde en fazla kalp, plasenta, over, ince barsak dokusunda bulunur. İnsanda 4. kromozomda kodlanır. 7 ekzondan sentezlenir. 2,0 kb ve 2,4 kb olmak üzere 2 mRNA'sı mevcuttur

VEGF-D: İnsanda X kromozomunda kodlanır. Erişkinde akciğer, kalp, iskelet kası, kolon ve ince barsakta sentezlenir.

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü C (PDGF-C, VEGF-E): İnsanda 4. kromozomda kodlanır. VEGF-A ile % 20-25 homoloji gösterir.

VEGF- F: VEGF-A165 ile homoloji gösterir.

Plasental büyüme faktörü (PIGF, PGF): İlk olarak insan plasentasında keşfedildiği için bu ismi almıştır. İnsanda 14. kromozomda kodlanır. Kalp, akciğer, tiroit ve iskelet kasında da sentezlenir. PIGF131, PIGF152, PIGF203 ve PIGF224 olmak üzere 4 izoformu vardır. PIGF131, VEGF-A ile benzerlik gösterir ve VEGF-A ile benzer şekilde reseptöre bağlanmaktadır.

##### **VEGF Reseptörleri:**

Başlangıçta; VEGF bağlayan kısım, in vitro ve in vivo vasküler endotel hücrelerinin hücre yüzeyinde tanımlanmıştır<sup>17,18</sup>. Daha sonra VEGFR'ler monosit gibi kemik iliği kaynaklı hücrelerde de bulunmuştur<sup>19</sup>. VEGF'nin VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3 olmak üzere 3 tane tirozin kinaz reseptörü (TKR) vardır. VEGFR-1, VEGFR-2'nin de ekstraselüler kısımda birçok lg benzeri bölümleri, bir transmembran kısmı ve kinaz ekli bir kısımla kesilen tirozin kinazı vardır<sup>16</sup>. Nörofilin-1 ve nörofilin-2

olarak bilinen koreseptörü bulunmaktadır.

**VEGFR-1 (Fms-like tyrosine kinase1, Flt-1, VEGFR-1/Flt-1):** VEGFR olarak ilk tanımlanan TKR'dir<sup>20</sup>. Molekül ağırlığı 180 kDa'dır. VEGF-A, VEGF-B ve PlGF'ye yüksek afinite gösterir. Vasküler endotel hücresi, osteoblast, plasental trofoblast, renal mezengial hücre ve hematopoetik kök hücrelerde sentezlendiği gösterilmiştir. Embriyonik hayatta anjiyoblastlarda sentezi başlar ve embriyonik gelişim boyunca miktarı gittikçe azalır. VEGFR-1 ekspresyonu HIF-1 aracılı mekanizma ile hipokside upregüle olur<sup>22</sup>.

**VEGFR-2 (kinase domain region, KDR, insan; fetal liver kinase 1, Flk-1 fare):** 200-230 kDa ağırlığında bir reseptördür. VEGF-A'ya yüksek afinite gösterir. VEGF'nin mitojenik, anjiyogenik ve permeabilite artışı etkilerinden sorumlu olan reseptördür. VEGF-E, VEGF-C ve VEGF-D'ye de bağlanabilir. Endotel hücresi, osteoblast, nöron, megakaryosit ve hematopoetik kök hücreler tarafından sentezlenir<sup>22, 23</sup>.

**VEGFR-3 (Fms like tyrosine kinase-4 Flt-4, VEGFR-3/Flt-4):** 195 kDa molekül ağırlığındadır. VEGF-C ve VEGF-D'ye yüksek afinite gösterir. Lenfanjiyogenezde ve lenfatik endotel hücrelerinin apoptozisten korunmasında görev aldığı gösterilmiştir.

**Nörofilin-1 ve nörofilin-2 (NRP-1 ve NRP-2):** 130-135 kDa molekül ağırlığında transmembran reseptörüdür. NRP-2; % 44 NRP-1 ile aminoasit homolojisi gösterir. NRP-1; VEGF165, VEGF-B, PlGF2 ve VEGF-E'nin bazı izoformları ile; NRP-2 ise VEGF-A 145, VEGF-A165, PlGF2 ve VEGF-C ile bağlanır.

Nörofilinler, VEGF gibi diğer uyarıcıların etkinliğini düzenleyen koreseptörler olarak görev alırlar.

#### VEGF'nin Fonksiyonları:

##### Mitogenez, anjiyogenez ve endotelial sağkalım:

VEGF'nin in vitro durumda arter, ven ve lenfatiklerden vasküler endotel hücrelerinin büyümesini sağladığı gösterilmiştir. VEGF; endotel hücreler için in vivo ve in vitro yaşamsal faktördür. VEGF; in vitro koşulda serum yetmezliği ile uyarılarak endotelial apoptozu engeller. Bu aktivitesine PI3 kinaz/Akt yolu

aracılık eder. Ayrıca VEGF endotel hücresinde antiapoptotik Bcl-2 gibi proteinlerin ekspresyonunu da indükler<sup>24-28</sup>.

##### Kemik iliği hücreleri ve hematopoeze etkileri:

İlk olarak monosit kemotaksisini desteklediği gösterilmiştir<sup>29</sup>. Granülosit- makrofaj progenitor hücrelerin olgun alt kümeleri ile koloni formasyonunu uyarır. B lenfosit hücre üretimini ve immatür myeloid hücrelerin üretimini artırır<sup>30</sup>.

##### Vasküler permeabilite artışı ve hemodinamik etkileri:

VEGF; vasküler sızıntıyı arttırdığından vasküler geçirgenlik faktörü (VPF) olarak da bilinir. İnflamasyon gibi patolojik olayların altında yatan rolünün de temel sebebi bu molekülün permeabiliteyi artırma aktivitesidir<sup>31</sup>. VEGF; in vitro doz bağımlı olarak vazodilatasyonu uyarır. Sıçanlara intravenöz enjekte edildiğinde taşikardi, hipotansiyon ve kardiyak outputta azalma gibi etkiler oluşturduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir<sup>32, 33</sup>.

##### VEGF Gen Ekspresyon Regülasyonu

Mikroçevrede; VEGF salınımını düzenleyen lokal hipoksinin desteği ile parakrin ve otokrin salınımla epidermal büyüme faktörü, TGF-B, keratinosit büyüme faktörü, IGF-1, FGF ve PDGF; VEGF mRNA ekspresyonunu upregüle eder<sup>34-36</sup>. Ayrıca; IL-1 ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler birçok hücrede VEGF ekspresyonunu uyarır<sup>37-38</sup>. Hormonlar; VEGF'yi uyarıcı diğer bir faktördür. TSH'nin tiroit kansinomunda VEGF'yi uyardığı gösterilmiştir<sup>39</sup>. ACTH'nin insan kültür fetal adrenal kortikal hücrelerde VEGF'yi uyardığı gösterilmiştir. VEGF; adrenal kortikal anjiyogenezde lokal düzenleyici olabilir ve ACTH'ın tropik etkilerinden sorumlu mediatör olabilir<sup>40</sup>.

## Kaynaklar

- Fong GH. Mechanisms of adaptive angiogenesis of tissue hypoxia. *Angiogenesis*. 2008; 11: 121-140.
- Hamilton WJ, Boyd JD, Mossman HW. *Human embryology*. Baltimore: Williams & Wilkins. 1962.
- Risau W, Flamme I. Vasculogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 1995; 11: 73-91.
- Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature*. 1997; 386: 671-674.
- Djonov V, Baum O, Burri PH. Vascular remodeling by intussusceptive angiogenesis. *Cell Tissue Res*. 2003; 314: 107-117.
- Hurz H, Burre PH, Djonov V. Angiogenesis and vascular remodeling by intussusception: from form to function. *News Physiol. Sci* 2003;18: 65-70.
- Egginton S, Zhou AL, Brown MD, Hudlicka O. Unorthodox angiogenesis in skeletal muscle. *Cardiovasc. Res*. 2001; 49: 634-646.
- Hansen-Smith FM, Hudlicka O, Egginton S. In vivo angiogenesis in adult rat skeletal muscle: early changes in capillary network architecture and ultrastructure. *Cell Tissue Res*. 1996; 286: 123-136.
- Liao EC, Zon LI. Conservation of themes in vertebrate blood development. In: Moody SA. *Cell Lineage and Fate Determination*. San Diego: Academic Press. 1999: 569-582.
- Hirota K, Semenza GL. Regulation of angiogenesis by hypoxia-inducible factor 1. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2006; 59: 15-26.
- Buschamann I, Heil M, Jost M, Schaper W. Influence of inflammatory cytokines on arteriogenesis. *Microcirculation*. 2003; 10: 371-379.
- Van Royen N, Piek JJ, Buschamann I, Hoefler I, Voskuil M, Schaper W. Stimulation of arteriogenesis: a new concept for the treatment of arterial occlusive disease. *Cardiovasc Res*. 2001; 49: 543-553.
- Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*. 1989; 246: 1306-1309.
- Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, Sanzo K, Warren T, Feder J, Connolly DT. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science*. 1989; 246: 1309-1312.
- Vincenti V, Cassano C, Rocchi M, Persico G. Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21.3. *Circulation*. 1996; 93: 1493-1495.
- Ferrara N. Vascular Endothelial Growth Factor: Basic Science and Clinical Progress. *Endocrine Reviews*. 2004; 25(4): 581-611.
- Vaisman N, Gospodarowicz D, Neufeld G. Characterization of the receptors for vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem*. 1990; 265: 19461-19466.
- Jakeman LB, Winer J, Bennett GL, Altar CA, Ferrara N. Binding sites for vascular endothelial growth factor are localized on endothelial cells in adult rat tissues. *J Clin Invest*. 1992; 89: 244-253.
- Shen H, Clauss M, Ryan J, Schmidt AM, Tijburg P, Borden L, Connolly D, Stern D, Kao J. Characterization of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor receptors on mononuclear phagocytes. *Blood*. 1993; 81: 2767-2773.
- De Vries C, Escobedo JA, Ueno H, Houck K, Ferrara N, Williams LT. The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. *Science*. 1992; 255: 989-991.
- Gerber HP, Condorelli F, Park J, Ferrara N. Differential transcriptional regulation of the two vascular endothelial growth factor receptor genes. Flt-1, but not Flk-1/KDR, is up-regulated by hypoxia. *J Biol Chem*. 1997; 272: 23659-23667.
- Matsumoto T, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signal transduction. *Trends Biochem Sci*. 2003; 28(9): 488-494.
- Ferrara N, Gerber HP; Claesson-Welsh L. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003; 9: 669-676.
- Alon T, Hemo I, Itin A, Pe'er J, Stone J, Keshet E. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med*. 1995; 1: 1024-1028.
- Gerber HP, Dixit V, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor induces expression of the antiapoptotic proteins Bcl-2 and A1 in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 1998; 273: 13313-13316.
- Gerber HP, McMurtrey A, Kowalski J, Yan M, Keyt BA, Dixit V, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signal transduction pathway. Requirement for Flk-1/KDR activation. *J Biol Chem*. 1998; 273(46): 30336-30343.
- Benjamin LE, Golijanin D, Itin A, Pode D, Keshet E. Selective ablation of immature blood vessels in established human tumors follows vascular endothelial growth factor withdrawal. *J Clin Invest*. 1999; 103: 159-165.
- Yuan F, Chen Y, Dellian M, Safabakhsh N, Ferrara N, Jain RK. Time-dependent vascular regression and permeability changes in established human tumor xenografts induced by an anti-vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor antibody. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93: 14765-14770.
- Clauss M, Gerlach M, Gerlach H, Brett J, Wang F, Familletti PC, Pan YC, Olander JV, Connolly DT, Stern D. Vascular permeability factor: a tumor-derived polypeptide that induces endothelial cell and monocyte procoagulant activity, and promotes monocyte migration. *J Exp Med*. 1990; 172: 1535-1545.
- Broxmeyer HE, Cooper S, Li ZH, Lu L, Song HY, Kwon BS, Warren RE, Donner DB. Myeloid progenitor cell regulatory effects of vascular endothelial cell growth factor. *Int J Hematol*. 1995; 62: 203-215.
- 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: 983-985.
- Ku DD, Zaleski JK, Liu S, Brock TA. Vascular endothelial growth factor induces EDRF-dependent relaxation in coronary arteries. *Am J Physiol*. 1993; 265: H586-H592.
- Yang R, Thomas GR, Bunting S, Ko A. Effects of vascular endothelial growth factor on hemodynamics and cardiac performance. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996; 27: 838-844.
- Frank S, Hubner G, Breier G, Longaker MT, Greenhalgh DG, Werner S. Regulation of VEGF expression in cultured keratinocytes. Implications for normal and impaired wound healing. *J Biol Chem*. 1995; 270: 12607-12613.
- Pertovaara L, Kaipainen A, Mustonen T, Orpana A, Ferrara N, Saksela O, Alitalo K. Vascular endothelial growth factor is induced in response to transforming growth factor in fibroblastic and epithelial cells. *J Biol Chem*. 1994; 269: 6271-6274.
- Warren RS, Yuan H, Matli MR, Ferrara N, Donner DB. Induction of vascular endothelial growth factor by insulin-like growth factor 1 in colorectal carcinoma. *J Biol Chem*. 1996; 271: 29483-29488.
- Ben-Av P, Crofford LJ, Wilder RL, Hla T. Induction of vascular endothelial growth factor expression in synovial fibroblasts. *FEBS Lett*. 1995; 372: 83-87.
- Cohen T, Nahari D, Cerem LW, Neufeld G, Levi BZ. Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem*. 1996; 271: 736-741.
- Soh EY, Sobhi SA, Wong MG, Meng YG, Siperstein AE, Clark OH, Duh QY. Thyroid-stimulating hormone promotes the secretion of vascular endothelial growth factor in thyroid cancer cell lines. *Surgery*. 1996; 120: 944-947.
- Shifren JL, Mesiano S, Taylor RN, Ferrara N, Jaffe RB. Corticotropin regulates vascular endothelial growth factor expression in human fetal adrenal cortical cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 1342-1347.