

## Η δράση του VEGF στην αγγειογένεση

Ράλλη Χριστίνα, Κοντομανώλης Ν. Εμμανουήλ, Λυμπέρης Βασίλειος

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Πανεπιστημιακή Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική  
Δραγάνα 68100, Αλεξανδρούπολη, Νομός Έβρου

Αλληλογραφία: Εμ. Κοντομανώλης  
Κιν: 6977-367245  
E-mail: mek-2@otenet.gr

### Περίληψη

Η αγγειογένεση αποτελεί μια αναγκαία για τη διατήρηση της ζωής διαδικασία, κατά την οποία σχηματίζονται νέα αγγεία από τα ήδη υπάρχοντα. Εκτός όμως από φυσιολογικό φαινόμενο, η αγγειογένεση παρατηρείται και σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, με χαρακτηριστικό παράδειγμα τους καρκίνους. Για ένα νεόπλασμα είναι απαραίτητη η αγγειογένεση, με σκοπό αυτό να αυξηθεί σε μέγεθος, να διηθήσει τις γύρω δομές και να δώσει μεταστάσεις σε απομακρυσμένα όργανα. Για το λόγο αυτό λοιπόν, τα νεοπλασματικά κύτταρα παράγουν αγγειογενετικούς παράγοντες, όπως ο αυξητικός παράγοντας του αγγειακού ενδοθηλίου (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), ο βασικός αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (basic Fibroblast Growth Factor, bFGF), ο αυξητικός παράγοντας ενδοθηλιακών κυττάρων προερχόμενος από αιμοπετάλια (Platelet-Derived Endothelial Cell Growth Factor, PD-ECGF) και ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας β (Transforming Growth Factor beta, TGFβ). Σε συνθήκες υποξίας αδρανοποιείται η αποδόμηση του μεταγραφικού παράγοντα HIF-1α, ο οποίος αφού διμεριστεί εισέρχεται στον πυρήνα και ενεργοποιεί τη μεταγραφή πληθώρας γονιδίων-στόχων, όπως το γονίδιο VEGF. Έπειτα τυροδοτείται η παραγωγή των αγγειογενετικών παραγόντων με πιο σημαντικό τον VEGF, ο οποίος συναντάται σε τέσσερις ισομορφές (VEGF165, VEGF121, VEGF189 και VEGF206) και συνδέεται σε τρεις υποδοχείς τυροσινικής κινάσης (VEGFR-1, VEGFR-2 και VEGFR-3). Οι NRPs (Neuropilins) είναι μία ομάδα εξαρτημάτων των υποδοχέων, η οποία εντοπίζεται σε ένα συγκεκριμένο υποδοχέα για τον VEGF-A και φαίνεται να εμπλέκεται σε δεσμευτικές διαδικασίες.

Λέξεις κλειδιά: Αγγειογένεση, αγγειογενετικοί παράγοντες, νεόπλασμα και VEGF

### Αγγειογένεση

Η αγγειογένεση είναι μία θεμελιώδης διαδικασία κατά την οποία ένα δίκτυο νέων αγγείων σχηματίζεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα του ήδη υπάρχοντος αγγειακού δικτύου. Η πολύπλοκη αυτή βιολογική διεργασία εξαρτάται από τον ακριβή συντονισμό διαφόρων μορίων και υπάρχει μια ολόκληρη σειρά από μονοπάτια, βασικές πρωτεΐνες και μακρομόρια που συμβάλλει στις απαραίτητες επανορθωτικές διαδικασίες, οι οποίες αφορούν την αναδιαμόρφωση ιστών και τη διατήρηση των ζωτικών ανθρώπινων δομών. Συγκεκριμένα, παρατηρείται κυρίως στην αναπαραγωγή (εμβρυϊκή ανάπτυξη), στην επούλωση τραυμάτων και σε ασθένειες (παράπλευρη κυκλοφορία σε έμφραγμα του μυοκαρδίου). Στις συνθήκες αυτές η αγγειογένεση υπόκειται σε αυστηρές ρυθμίσεις, δηλαδή διαρκεί για σύντομο χρονικό διάστημα και διακόπτεται μόλις αυτή ολοκληρωθεί.<sup>1</sup>

Πρώτο βήμα της διαδικασίας είναι η αποδόμηση της βασικής μεμβράνης των αγγείων της περιοχής, που συνοδεύεται από ανάλογη αποδόμηση της εξωκυττάριας ουσίας.

Ακολουθεί μετανάστευση και πολλαπλασιασμός των ενδοθηλιακών κυττάρων με σχηματισμό συμπλεγμάτων βλαστών.

Στη συνέχεια, οι ενδοθηλιακές αυτές εκβλαστήσεις διαφοροποιούνται, σχηματίζοντας αυλούς και βασικές μεμβράνες και από τη διαδοχική τους συνένωση διαμορφώνεται νέο δίκτυο αιμοφόρων τριχοειδών στην περιοχή.<sup>2</sup>

Στον ανθρώπινο οργανισμό λειτουργούν δύο μηχανισμοί, οι οποίοι συμβάλλουν στο σχηματισμό των αιμοφόρων αγγείων, η αγγειογένεση και η αγγειοποίηση. Δυστυχώς και οι δύο όροι μας παραπέμπουν στην κατασκευή των αιμοφόρων αγγείων κι επομένως βοηθούν ελάχιστα στη διάκριση μεταξύ των δύο διαδικασιών. Παρόλα αυτά, οι δύο διαδικασίες είναι σαφώς διακριτές: αγγειοποίηση είναι ο δευτευθύνεται από τη στρατολόγηση των αδιαφοροποίητων κυττάρων του μεσοδέρματος σε ενδοθηλιακά κύτταρα, με σκοπό τη δημιουργία του εμβρυϊκού κυκλοφορικού συστήματος, ενώ αγγειογένεση είναι η παραγωγή νέων αιμοφόρων αγγείων από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των ήδη υπάρχοντων αιμοφόρων αγγείων, η οποία καθοδηγείται από τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων.<sup>3</sup>

Ως φαινόμενο συνδεδεμένο με παθολογικές καταστάσεις, η αγγειογένεση αποδεικνύεται απαραίτητη για την εξέλι-

ξη διαφόρων ασθενειών όπως τα αυτοάνοσα νοσήματα (ρευματοειδής αρθρίτιδα), η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και τα νεοπλάσματα. Στην τελευταία αυτή περίπτωση, η δημιουργία νέων αγγείων συμμετέχει ενεργητικά στην ανάπτυξη ενός όγκου επιτρέποντας την οξυγόνωση και την παροχή θρεπτικών συστατικών στη μάζα του. Ταυτόχρονα, το νεοσχηματιζόμενο αγγειακό δίκτυο είναι απαραίτητο για ένα νεόπλασμα, για να διηθήσει τις γύρω ανατομικές δομές ή για να περάσουν τα νεοπλασματικά κύτταρα στην κυκλοφορία και να δώσουν μεταστάσεις σε απομακρυσμένα όργανα. Έτσι, για πάρα πολλούς όγκους, η ποσοτική εκτίμηση της ενδονεοπλασματικής αγγειακής πυκνότητας αποτελεί ένα νέο, ανεξάρτητο παράγοντα πρόγνωσης, χρήσιμο για την αξιολόγηση του μεταστατικού δυναμικού – οι αγγειοβριθέστεροι όγκοι εμφανίζουν με μεγαλύτερη συχνότητα μεταστάσεις απ' ότι οι λιγότερο αγγειοβριθείς, προφανώς λόγω της ευκολότερης πρόσβασης των κακοηθών κυττάρων στην κυκλοφορία του αίματος.<sup>4-6</sup> Τα νέα αγγεία δε μοιάζουν με τα φυσιολογικά, καθώς τους λείπει η φυσιολογική αρχιτεκτονική (δεν υπάρχει ολοκληρωμένη βασική μεμβράνη που καλύπτεται από ενδοθηλιακά κύτταρα) και ακολουθούν μια ασαφή – χαστική πορεία κατά τη συνένωσή τους. Συγκεκριμένα, χαρακτηρίζονται από αυξημένη διαπερατότητα με αποτέλεσμα τη δημιουργία οιδημάτων. Καταυτόν τον τρόπο, λόγω του ανοργάνωτου και χαστικού κυκλοφορικού συστήματος του όγκου, υπάρχουν περιοχές υποξίας που περιορίζουν την αποτελεσματικότητα των αναστολέων της αγγειογένεσης, καθώς δεν τους επιτρέπουν να φτάσουν εκεί. Τα τριχοειδή αιμοφόρα αγγεία αποτελούνται από ενδοθηλιακά κύτταρα και περικύτταρα τα οποία μεταφέρουν όλες τις γενετικές πληροφορίες για το σχηματισμό σωληνίσκων, διακλαδώσεων και ολόκληρων δικτύων.<sup>7</sup> Ο ενδονεοπλασματικός σχηματισμός των νέων αιμοφόρων αγγείων υποκινείται από τα ίδια τα νεοπλασματικά κύτταρα, που εκκρίνουν διάφορους αγγειογενετικούς παράγοντες, όπως πολυπεπίδια, που διεγείρουν την ανάπτυξη τριχοειδών από προϋπάρχοντα τριχοειδή αγγεία του ξενιστή. Ανάμεσα στους παράγοντες αυτούς, κυριότεροι είναι ο αυξητικός παράγοντας του αγγειακού ενδοθηλίου (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), ο βασικός αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (basic Fibroblast Growth Factor, bFGF)<sup>8</sup> και ο αυξητικός παράγοντας ενδοθηλιακών κυττάρων προερχόμενος από αιμοπετάλια (Platelet-Derived Endothelial Cell Growth Factor, PD-ECGF).<sup>9</sup> Λιγότερο σημαντικός αγγειογενετικός παράγοντας θεωρείται ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας β (Transforming Growth Factor beta, TGFβ).<sup>10</sup>

### HIF (Hypoxia Inducible Factors)

Κάτω από συνθήκες παρατεταμένης υποξίας, χαμηλού pH ή υπογλυκαιμίας, μηχανικό stress, ανοσολογική ή

φλεγμονώδη απάντηση, αδρανοποιείται η αποδόμηση του μεταγραφικού παράγοντα HIF-1α, ο οποίος ρυθμίζει τη διαδικασία σχηματισμού νέων αιμοφόρων αγγείων που παρέχουν σε κύτταρα και ιστούς οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά. Ο HIF-1α είναι ένα ετεροδιμερές, που αποτελείται από μία άλφα και μία βήτα υπομονάδα, οι οποίες έχουν παρόμοια βιολογική δομή και είναι βασικά ελικοειδούς μορφής μόρια. Η άλφα υπομονάδα είναι το πραγματικό μονομερές που εμπλέκεται στην αγγειογένεση, καθώς μόνο σε χαμηλή συγκέντρωση οξυγόνου σταθεροποιείται και σχηματίζει σύμπλεγμα με την υπομονάδα βήτα, με αποτέλεσμα να ενεργοποιούνται διάφορα ένζυμα γλυκόλυσης και ο VEGF. Εάν υπάρχει αφθονία οξυγόνου η άλφα υπομονάδα εμφανίζεται ως ασταθής παράγοντας και παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση.<sup>11</sup>

### VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)

Το σύστημα VEGF/VEGFR (VEGF/VEGF υποδοχέας) είναι το καλύτερα περιγραφόμενο ρυθμιστικό σύστημα της αγγειογένεσης. Η πρωτεΐνη VEGF είναι υπο-οικογένεια των αυξητικών παραγόντων των προερχόμενων από τα αιμοπετάλια (PDGF:Platelet-Derived Growth Factor). Τα μέλη της οικογένειας πρωτεϊνών VEGF είναι ο VEGF-A, ο PGF (Placental Growth Factor), ο VEGF-B, ο VEGF-C και ο VEGF-D. Πάνω στις κυτταρικές μεμβράνες υπάρχουν ειδικοί υποδοχείς τυροσινικής κινάσης (VEGFRs) με τους οποίους συνδέονται όλα τα μέλη VEGF και διεγείρουν τα κύτταρα προς διμερισμό και τρανσφωσφορυλίωση. Οι υποδοχείς αυτοί, ο VEGFR-1 (Flt-1), ο VEGFR-2 (KDR-Flk-1) και ο VEGFR-3 (Flt-4), ενεργοποιούνται κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες όπως είναι το stress και η υποξία. Ο VEGF-A κατά κύριο λόγο συμβάλλει στην αγγειογένεση, τη μετάσταση και την επιθετική συμπεριφορά ενός όγκου. Συγκεκριμένα διεγείρει τη μίτωση και τη μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων, ενώ παράλληλα προκαλεί αγγειοδιαστολή και αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μεταπηδούν πρωτεΐνες του πλάσματος στον εξωαγγειακό χώρο, οδηγώντας στην πήξη του εξωαγγειακού ινωδογόνου με εναπόθεση ινικής. Η ινική αυτή χρησιμεύει ως «καλούπι» που υποστηρίζει την ανάπτυξη των νέων αιμοφόρων αγγείων. Γενικά η έκφραση του VEGF και των υποδοχέων του είναι υψηλότερη σε μεταστατικά νεοπλάσματα σε σύγκριση με τα μη μεταστατικά.<sup>12</sup>

### Δόμη και γονιδίωμα του VEGF

Ο VEGF, όπως ήδη έχει αναφερθεί, αποτελεί μέλος της οικογένειας των RDGF (Platelet-Derived Growth Factor) και εκτελεί τις βιολογικές δραστηριότητες μέσω των διαμεμβρανικών υποδοχέων τις τυροσινικής κινάσης στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων. Είναι μια βασική, ηπαρινοδεσμευτική, ομοδιμερή γλυκοπρωτεΐνη αποτε-

λούμενη από 45.000 daltons. Αδρανοποιείται από αναγωγικές ουσίες και παραμένει σταθερή ανεξάρτητα από τις συνθήκες θερμοκρασίας και οξύτητας που επικρατούν.

Η ανάλυση της αλληλουχίας του cDNA αποκάλυψε ότι ο VEGF υπάρχει σε τέσσερις διαφορετικές μοριακές μορφές, έχοντας αντίστοιχα 121, 165, 189 και 206 αμινοξέα. Ο VEGF<sub>165</sub> είναι το κυρίαρχο μόριο στα φυσιολογικά και στα μετασχηματισμένα κύτταρα. Ο ανασυνδυασμένος VEGF<sub>165</sub> εμφανίζει παρόμοιες ιδιότητες με το ανθεκτικό μόριο VEGF<sub>165</sub>.<sup>12</sup> Το γονίδιο VEGF αποτελείται από οκτώ εξόνια και η αποκωδικοποιημένη περιοχή είναι περίπου 14kb. Το έκτο και το έβδομο εξόνιο καθορίζουν τη συγγένεια του μορίου με την ηπαρίνη και το μέγεθός του ανάλογα με τον αριθμό των αμινοξέων. Επιπλέον, τα δύο αυτά εξόνια καθορίζουν τους neuropilins συν-υποδοχείς, οι οποίοι ενισχύουν και ενεργοποιούν τους VEGF υποδοχείς.<sup>13</sup>

### Ισομορφές του VEGF

Ο VEGF<sub>165</sub> είναι ένα βασικό μόριο, το οποίο δεσμεύεται από την ηπαρίνη και το μεγαλύτερο μέρος του είναι συνδεδεμένο με την επιφάνεια των κυττάρων και την εξωκυττάρια ουσία, καθώς είναι ένα υδατοδιαλυτό μόριο.

Ο VEGF<sub>121</sub> επιδεικνύει ασθενείς όξινες ιδιότητες, δε δεσμεύεται από την ηπαρίνη και είναι ανεξάρτητο υδατοδιαλυτό μόριο. Οι VEGF<sub>189</sub> και VEGF<sub>206</sub> είναι έντονα βασικά μόρια, δεσμεύονται από την ηπαρίνη και κατά κύριο λόγο συνδέονται με την εξωκυττάρια ουσία. Όλες οι ισομορφές του VEGF μπορούν να αποδεσμευτούν μέσω της δράσης της ηπαρίνης / ηπαρινάσης, διότι οι θέσεις σύνδεσής τους πιθανότατα χτίστηκαν από συστατικά που μοιάζουν με ηπαρίνη. Η πλασμίνη, αφού ενεργοποιηθεί από πλασμινογόνο, διασπά τα μεγάλα σκέλη της ηπαρίνης, γεγονός που φαίνεται να είναι σημαντικό βήμα για την αγγειογένεση στο μικροπεριβάλλον του όγκου. Η ηπαρινοδεσμευτική αδρανοποίηση –μέσω ωρίμανσης του RNA ή πλασμινόλυσης– οδηγεί σε σημαντική απώλεια της μιτογόνου δραστηριότητας του VEGF. Οι VEGF ισομορφές αλληλεπιδρούν κυρίως με τα ενδοθηλιακά κύτταρα, είτε ως ελεύθερα κυμαινόμενα και διαχυνόμενα μόρια, είτε μετά τον καταμερισμό τους μέσω της πρωτεάσης ενεργοποίησης / διάσπασης.<sup>1</sup>

### VEGF Υποδοχείς

Από την οικογένεια των υποδοχέων της τυροσινικής κινάσης υπάρχουν μέχρι στιγμής τρεις εντοπισμένοι υποδοχείς. Ο VEGFR-1 (Flt-1), ο VEGFR-2 (KDR-Flk-1) και ο VEGFR-3 (Flt-4), οι οποίοι ανήκουν στην 7-LG ή Flt οικογένεια γονιδίων, που αποτελείται από 7 εξωκυττάρια ομάδες ανοσοσφαιρίνης.

Ο VEGFR-1 εκφράζεται στα λεία μυϊκά κύτταρα και στα μονοκύτταρα και εμφανίζει υψηλή συγγένεια σύνδεσης με τον VEGF. Ο υποδοχέας αυτός ρυθμίζει τις επιπτώσεις που έχει ο VEGF στην αγγειογένεση και στη διαπερατότητα των

αγγείων. Ο VEGFR-2 εκφράζεται στα πολυδύναμα στελεχιαία αιμοποιητικά κύτταρα και στις γρήγορα πολλαπλασιαζόμενες ομάδες ενδοθηλιακών κυττάρων στο έμβryo. Εμφανίζει πιο αδύναμη δεσμευτική ικανότητα για VEGF και επιδεικνύει χημειοτακτικά αποτελέσματα. Επιπλέον, προωθεί τα ενδοθηλιακά κύτταρα για αγγειογένεση.<sup>14</sup>

Ο VEGFR-3 εκφράζεται στο λεμφικό ιστό και συμμετέχει στο σχηματισμό των λεμφαγγείων. Υπάρχουν στοιχεία ότι αποτελεί μέρος της διαδικασίας δόμησης των αιμοφόρων αγγείων, ενώ εμφανίζει υψηλή συγγένεια για VEGF-C και VEGF-D. Σε μειωμένη έκφραση παρατηρείται αναστολή λεμφαγγειογένεσης και υποστροφή των ήδη σχηματισμένων λεμφαγγείων. Σε αυξημένη έκφραση παρατηρείται προστασία των ενδοθηλιακών κυττάρων των λεμφαγγείων από την αποσύνθεση.<sup>15,16</sup>

Οι NRPs (Neuropilins) είναι μία ομάδα εξαρτημάτων των υποδοχέων η οποία εντοπίζεται σε ένα συγκεκριμένο υποδοχέα για τον VEGF-A και φαίνεται να εμπλέκεται σε δεσμευτικές διαδικασίες και να αναλαμβάνει σηματοδοτικούς ρόλους. Ο NRP-1 χαρακτηρίζεται ως νευροϋποδοχέας, που εκφράζεται σε φυσιολογικά ενδοθηλιακά κύτταρα. Αυτός ο συν-υποδοχέας συνδέεται με τον VEGF και συμμετέχει στις διαδικασίες της αγγειογένεσης. Κλινικές δοκιμές σε ποντίκια έχουν δείξει ότι η έλλειψη NRP-1 έχει ως αποτέλεσμα την ανεπαρκή ανάπτυξη του δικτύου των αγγείων. Συγκεκριμένα, ο NRP-1 συνδέεται με τους VEGF<sub>165</sub>, VEGF-B, PlGF-2 και VEGF-E. Η παρουσία του NRP-1 βοηθά τον προκαλούμενο από τον VEGF<sub>165</sub> πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των κυττάρων, η οποία προκαλεί την έκφραση του VEGFR-2. Ο NRP-1 με την παρουσία του VEGF<sub>165</sub> παίζει το ρόλο του ενισχυτή της δράσης του VEGFR-2. Υπάρχουν στοιχεία ότι ένα σύμπλεγμα σχηματίζεται μεταξύ VEGFR-2 και NRP-1.<sup>17</sup>

### Βιολογικές ιδιότητες του VEGF

Ο VEGF έχει τη δυνατότητα να ενεργοποιεί την αγγειογένεση σε in vitro μοντέλα, προκαλώντας συρροή ενδοθηλιακών κυττάρων της μικροκυκλοφορίας και διαμορφώνοντας τελικά σωληνοειδείς δομές με κολλαγόνο. Υπάρχει μια πιθανή συνεργασία μεταξύ των VEGF και bFGF (basic Fibroblast Growth Factor). Ο VEGF έχει μιτογόνο δράση στα ενδοθηλιακά κύτταρα, αλλά επίσης προάγει και τη διαπερατότητα του αγγειακού δικτύου. Ο bFGF διεγείρει την απελευθέρωση πρωτεολυτικών ενζύμων και την ανάπτυξη ενδοθηλιακών κυττάρων και ινοβλαστών, αλλά και ασκεί σημαντική χημειοτακτική δράση στα μακροφάγα. Ο bFGF προάγει εμμέσως τη δημιουργία σωληνωδών αγγειακών δομών μέσω της έκλυσης TGFβ (Transforming Growth Factor beta) και ο VEGF χρησιμεύει ως παρακρινής μεσολαβητής του TGFβ.<sup>18,19</sup>

Επιπλέον, ο VEGF επιδρά στον uPA (urokinase Plasminogen Activator), ο οποίος ενεργοποιείται μέσω του PAI-1



(Plasminogen Activator Inhibitor) και απελευθερώνει την πλασμίνη, συμμετέχοντας έτσι στη διαδικασία της πρωτεόλυσης. Η πρωτεόλυση είναι αναγκαία για τη διάσπαση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών και του γύρω στρώματος, διαδικασίες οι οποίες θα επιτρέψουν τη μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων από τα μητρικά τριχοειδή και τη διείσδυσή τους στο εξωκυττάριο στρώμα. Βασικό ρόλο στη διαδικασία της πρωτεόλυσης έχουν οι μεταλλοπρωτεϊνάσες του στρώματος (MMPs), ο uPA και η κολλαγενάση τύπου 4.<sup>20</sup> Τέλος, η βιολογική ενεργοποίηση του VEGF επηρεάζεται από τον παράγοντα ανάπτυξης του πλακούντα (PGF:Placental Growth Factor), αφού και τα δύο μόρια εμφανίζουν παρόμοιες βιολογικές δομές. Με βάση τις κλινικές μελέτες, το πιθανότερο είναι ότι, όταν ο τίτλος VEGF μειώνεται τότε αναλαμβάνει ο PGF.<sup>21</sup>

### Συμπέρασμα

Η αγγειογένεση είναι μία απολύτως αναγκαία βιολογική διεργασία, η οποία απαντάται τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθολογικές καταστάσεις. Στην περίπτωση ενός νεοπλασματος, αυτή αποτελεί το «κλειδί» για τη συντήρηση, ανάπτυξη και εξάπλωσή του. Για το λόγο αυτό, τα ίδια τα καρκινικά κύτταρα παράγουν αγγειογενετικούς παράγοντες με κύριο εκπρόσωπο τον VEGF. Ο μεταγραφικός αυτός παράγοντας ενεργοποιείται από τη δράση του HIF, με αποτέλεσμα να διεγείρει τη δημιουργία νέων αγγείων.

### The action of VEGF in angiogenesis

**Ralli C., Kontomanolis E., Limperis V.**

Democritus University in Alexandroupolis  
Department of Obstetrics & Gynaecology  
Dragana 68100, Alexandroupolis, Prefecture of Evros

Correspondence: Em. Kontomanolis  
Mob.: +30 6977-367245  
E-mail: mek-2@otenet.gr

### Summary

Angiogenesis is necessary for the preservation of life process, a process whereby new blood vessels are being formed from already pre-existing vessels. Angiogenesis is a complicated process observed both in health and disease.

For tumour growth to occur, increase in size, infiltrate surrounding structures and give metastases to distant organs, angiogenesis is a biological prerequisite. Tumour cells produce angiogenic factors such as growth factor vascular endothelial (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), basic fibroblast growth factor (basic Fibroblast Growth Factor, bFGF), growth factor endothelial cell-derived by platelets (Platelet-Derived Endothelial Cell Growth Factor, PD-ECGF) and alternative growth factor-b (Transforming Growth Factor beta, TGF-β). Under low oxygen pressure (hypoxia), the structure of the transcriptional factor HIF-1a remains unchanged. HIF-1a, after being dimerized, enters the cell-

s' nuclei and activates the transcription of various genes-targets (e.g. VEGF). Eventually, the production of angiogenic factors is triggered, VEGF being the most important, found in four isoforms (VEGF<sub>165</sub>, VEGF<sub>121</sub>, VEGF<sub>189</sub>, VEGF<sub>206</sub>) and connected to three receptors tyrosine kinase (VEGFR-1, VEGFR-2 and VEGFR-3). NRPs (Neuropilins) is a group of receptors detected in a specific receptor which conforms to VEGF-A.

*Key words:* Angiogenesis, angiogenic factors, tumor and VEGF.

### Βιβλιογραφία

1. Folkman J. Tumor angiogenesis. *Adv Cancer Res* 1985; 43:175-203.
2. Γιατρομανωλάκη Α, Κουκουράκης Μ. Βασικές αρχές ενδονεοπλασματικής αγγειογένεσης. *Ιατρική* 1998; 73:484-490.
3. Patan S. Angiogenesis in brain tumor. *Cancer treatment and Research* 2004; 117A:3-32.
4. Zetter BR. Angiogenesis and tumor metastasis. *Annu Rev Med* 1998; 49:407-424.
5. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid, and other disease. *Nat Med* 1995b; 1:27-31.
6. Pazouki S, Chisholm D, Adi M, Carmichael G, Farquharson M, Ogden G, et al. The association between tumour progression and vascularity in the oral mucosa. *J Pathol* 1997; 183:39-43.
7. Padera T. *Cancer Research* 2000; 41-88.
8. Bicknell R, Harris AL. Mechanisms and therapeutic implications of angiogenesis. *Curr Opin Oncol* 1996; 8:60-65.
9. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, O'Byrne K et al. Platelet-derived endothelial cell growth factor expression correlates with tumour angiogenesis and prognosis in non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1997; 4:477-481.
10. Bategay EJ. Angiogenesis: mechanistic insights, neovascular diseases, and therapeutic prospects. *J Mol Med* 1995; 73:333-346.
11. Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O<sub>2</sub> tension. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A* 1995; 92:5510-5514.
12. Zachary I. Molecules in focus: vascular endothelial growth factor. *Int J Biochem Cell Biol* 1998; 30:1169-1174.
13. Ferrara N, Gerber HP, Le Couter J. The biology of VEGF and its receptors (review). *Nat Med* 2003; 9: 669-76.
14. Holmes, Katherine; Roberts, Owain LI; Thomas, Angharad M.; Cross, Michael J. "Vascular endothelial growth factor receptor-2: Structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition". *Cellular Signalling* 2007; 19(10): 2003-12.
15. De Vries C, Escobedo J, Ueno H, Houck K, Ferrara N, Williams L. The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. *Science* 1992; 255:989-91.
16. Terman B, Carrion M, Kovacs E, Rasmussen B, Eddy R, Shows T. Identification of a new endothelial cell growth factor receptor tyrosine kinase. *Oncogene* 1991; 6:1677-83.
17. Soker S, Takashima S, Miao HQ, Neufeld G, Klagsbrun M. "Neuropilin-1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isoform-specific receptor for vascular endothelial growth factor". *Cell* 1998; 92 (6):735-745.
18. Stegmann TJ. "FGF-1: a human growth factor in the induction of neoangiogenesis". *Expert Opinion on Investigational Drugs* 1998; 7 (12):2011-5.
19. Ribatti D, Vacca A, Rusnati M, Presta M. The discovery of basic fibroblast growth factor/fibroblast growth factor-2 and its role in haematological malignancies (Review). *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18(3-4): 327-34.
20. Ito T, Ishii G, Chiba H, Ochiai A. The VEGF angiogenic switch of fibroblasts is regulated by MMP-7 from cancer cells. *Oncogene* 2007; 21.
21. Park JE, Chen HH, Winer J et al. "Placenta growth factor. Potentiation of vascular endothelial growth factor bioactivity, in vitro and in vivo, and high affinity binding to Flt-1 but not to Flk-1/KDR". *J. Biol. Chem.* 1994; 269 (41):25646-54.