ТРАШКОВ А. П.¹, ВЕРЛОВ Н. А.¹,
ЦЫГАН Н. В.², АРТЕМЕНКО М. Р.¹,
ПЕЧАТНИКОВА В. А.¹, ВАСИЛЬЕВ А. Г.¹,
КОРАБЛЕВ Р. В.¹, ВЕРЛОВА Т. А.¹

Проблема регуляции неоангиогенеза в онкологии: механизмы и перспективы практического применения

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
194000, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Боткинская, 17
e-mail: trashkov@gmail.com

Реферат

Возможность управления процессом создания сети кровеносных сосудов в тканях организма сети является предметом интереса и изучения специалистами всех медицинских специальностей. Ангиогенез — ключевой компонент патогенеза злокачественных новообразований. Ингибирование этого процесса применяется при лечении злокачественных новообразований и их метастазов, а также доброкачественных опухолей. Несмотря на способность опухолевых клеток длительно справляться с дефицитом кислорода и питательных соединений, опухолевая клетка, тем не менее, нуждается в адекватной доставке кислорода. Очевидным путем преодоления ограничений диффузионного предела для растущего новообразования является усиленная продукция различных проангиогенных факторов, индуцирующих и стимулирующих рост новых сосудов в перитуморальной области и в самой опухоли. Несмотря на большой объем проведенных исследований, использование антиангиогенных препаратов в онкологии до сих пор ограничено и в ряде случаев имеет эмпирический характер. Ряд исследователей указывают на низкую эффективность применения таргетной антиангиогенной терапии с одновременным увеличением токсичности химиопрепаратов при некоторых онкологических заболеваниях, сокращение длительности безрецидивного периода, усиление динамики развития новообразований и их инвазивного и метастатического потенциала. Эти вопросы требуют более глубокого изучения. Характер взаимодействия в паре «кровеносные сосуды – опухоль» двусторонен, и активность процессов неоангиогенеза способна оказывать влияние на течение опухолевого процесса, ускоряя или замедляя его в той же мере, в какой опухолевый процесс влияет на ангиогенез. В настоящее время продолжается накопление фактического материала и его осмысление, и в ближайшее время следует ожидать прорыва в понимании закономерностей взаимовлияния опухолевого роста и ангиогенеза.

Ключевые слова: неоангиогенез, опухоль, микроциркуляция, антиангиогенная терапия.

Возникновение комплекса органов, обеспечивающих кровоснабжение всех участков организма, является важнейшим и определяющим этапом развития человека. В пренатальном периоде онтогенеза физиологическое формирование кровеносной системы происходит по трем основным механизмам: васкулогенез (образование сети кровеносных сосудов *de novo* из клеток — предшественников эндотелиоцитов), ангиогенез (образование сети сосудов из близкорасположенных сосудистых элементов микроциркуляторного русла за счет миграции, пролиферации и кооперации эндотелиоцитов) и артериогенез (включение в работу и структурная перестройка существующих, но не функционирующих в норме сосудов). Результатом является образование сердечно-сосудистой системы, предназначенной для реализации транспортной функции на организменном, органном и тканевом уровнях организации. В постнатальном онтогенезе в возникновении и развитии регионарных и местных

кровеносных и лимфатических сетей в основном участвуют механизмы ангиогенеза. Артериогенез сохраняет свое значение в перинатальный период жизни организма и при различных патологических процессах (например, развитие коллатерального кровообращения при локальной тканевой гипоксии).

Сложность строения, широкий спектр выполняемых функций и вовлеченность в работу всех органов и тканей обуславливают, с одной стороны, вовлечение системы кровообращения в патогенез различных болезней, а, с другой стороны, ее большую роль в восстановлении структуры и функции поврежденных тканей. Возможность управления процессом создания сети кровеносных сосудов в тканях организма путем коррекции патологически измененных механизмов ее образования или стимуляции недостаточно активного строительства регионарной сосудистой сети является предметом детального изучения специалистами практически всех медицинских специальностей.

ОБЗОРЫ

ностей. При этом основное внимание сосредоточено на исследовании механизмов ангиогенеза и поиске путей его фармакологической регуляции.

Регуляция ангиогенеза и в физиологических, и в патологических процессах представляет собой баланс активности различных про- и антиангиогенных факторов, конечной мишенью для которых являются, в первую очередь, эндотелиоциты, а также гладкомышечные клетки, компоненты соединительнотканного матрикса сосудистой стенки и периваскулярной области. Также немаловажный вклад в инициацию и поддержание миграционной активности эндотелиоцитов вносят количественные и качественные изменения (под действием этих факторов) экспрессии молекул адгезии клеток.

Основными ангиогенными соединениями являются факторы роста семейств VEGF и FGF, факторы роста HGF, EGF, TGF- α , белки группы ангиопоэтинов, тромбopoэтин, протеолитические ферменты (например, матриксные металлопротеиназы), активаторы плазминогена и некоторые группы цитокинов (таблица).

Ключевым активатором ангиогенеза является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), идентифицированный как гепаринзависимый фактор пролиферации эндотелиоцитов в 1989 г. Наполеоном Фаррара (N. Ferrara).

За это открытие, положившее начало целенаправленному поиску методов антиангиогенной терапии в онкологии и терапевтического ангиогенеза в кар-

диологии и кардиохирургии, Н. Фаррара в 2010 г. был удостоен премии Ласкера-ДеБейки в области клинических исследований. Следует отметить, что его предшественником в вопросе изучения VEGF является профессор Гарольд Дворак (H. Dvorak), в 1983 г. описавший это соединение в качестве фактора, усиливающего проницаемость кровеносных сосудов.

VEGF стимулирует митоз, хемотаксис и локомоторную активность эндотелиоцитов. Кроме того, одним из важных свойств этого соединения является способность увеличивать проницаемость кровеносных сосудов.

В физиологических условиях ангиогенез является регулируемым, строго ограниченным процессом. Локомоторная и пролиферативная активность эндотелиоцитов ингибируется при установлении надлежащего количества межклеточных контактов со всеми элементами гистиона («эффект контактного торможения»). Кроме того, существует группа гуморальных ингибиторов ангиогенеза, синтезируемых интактными эндотелиоцитами, а также другими клетками сосудистой стенки и периваскулярной области. Прежде всего к ним относятся тромбоспондин, эндостатин, тромбоцитарный фактор 4-го типа и другие (таблица).

Индукция ангиогенеза наблюдается при трех основных процессах: рост и развитие органов и тканей (в том числе патологических типах тканевого роста), репарация поврежденных фрагментов органов и тканей и гипоксия.

Основные эффекторы ангиогенеза в нашей модификации [13, 18, 23]

Таблица		
Группа факторов	Название	Функция
Протеолитические ферменты	Металлопротеиназы (MMP): Матрилизин (MMP-7), Коллагеназа-1 (MMP-1), Коллагеназа-3 (MMP-13), Коллагеназа-8 (MMP-8), Стромелизин-1 (MMP-3), Стромелизин-2 (MMP-10), Стромелизин-3 (MMP-11), Металлоэластаза (MMP-12), Активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типов	Деградация мембран, межклеточных контактов и соединительно-тканного матрикса сосудов и паравазальной области
Индукторы и катализаторы ангиогенеза	Семейство эндотелиального сосудистого фактора роста – VEGF: (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, плацентарный фактор роста – PLGF и их изоформы), Семейство фактора роста фибробластов (aFGF, bFGF), Инсулиноподобный фактор роста 1-ого типа (IGF-1), Оксид азота II (NO), Ангиопоэтины (Ang 1-4), Трансформирующий фактор роста (TGF α и β), Фактор роста тромбоцитов (PDGF), Простагландинсинтетаза-2 (COX-2), Семейство фактора некроза опухолей (TNF)	Индукция пролиферации, функциональной и локомоторной активности эндотелиоцитов, увеличение проницаемости сосудов, дифференциация эндотелиоцитов и гладких миоцитов, усиление миграции лейкоцитов и паравазальных клеток
Ингибиторы ангиогенеза	Тромбоспондины (TSP – 1-2), Ангиостатин, Эндостатин (фрагмент коллагена XVIII), Тромбоцитарный фактор-4 (PF4), Ингибиторы активаторов плазминогена (PAI-1, PAI-2), Ингибиторы металлопротеиназ (TIMPs), Интерлейкин-12 (IL-12)	Ингибирование пролиферации, функциональной и локомоторной активности эндотелиоцитов, усиление адгезивной активности клеток, ингибирование активности протеолитических ферментов

Различают четыре этапа ангиогенеза [6]:

1. деградация периваскулярного слоя и базальной мембраны эндотелия сосудов. Ослабление и разрушение межклеточных контактов в эндотелии. Увеличение сосудистой проницаемости;
2. миграция эндотелиоцитов в область строительства новой микроциркуляторной сети;
3. пролиферация эндотелиоцитов;
4. дифференцировка эндотелиоцитов и их кооперация друг с другом и элементами микроокружения. Образование матрикса стенки сосуда. Образование новой сети сосудов.

В результате этих процессов происходит образование новых капилляров и других элементов микроангиона и включение их в работу системы кровообращения [3, 24, 26, 28].

Многие заболевания характеризуются теми или иными нарушениями ангиогенеза. Ингибирование этого процесса применяется при лечении злокачественных новообразований и их метастазов, доброкачественных гемангиом, псориаза, васкуляризации роговицы, ревматоидного артрита, атеросклероза [1, 7, 10, 11, 15]. Стимуляция ангиогенеза в клинической практике применяется при заживлении ран, в пластической хирургии и при необходимости формирования сети коллатеральных сосудов (при ишемии миокарда, головного мозга, других органов и тканей) [33].

Наибольший удельный вес в структуре фундаментальных и прикладных исследований ангиогенеза составляют работы, посвященные различным аспектам этого биологического феномена в онкологии. Важная роль неоангиогенеза в развитии злокачественных опухолей обусловлена их метаболическими и миграционными потребностями. Несмотря на способность опухолевых клеток длительное время существовать в условиях недостаточного притока кислорода и питательных соединений, обеспечивая синтез макроэргических молекул путем активации анаэробных механизмов получения энергии, любая опухолевая клетка все-таки нуждается в адекватной доставке кислорода [8]. Наиболее очевидным путем преодоления ограничений диффузионного предела для растущего новообразования является усиленная продукция неопластическими клетками и ассоциированными с ними клетками микроокружения опухоли различных проангиогенных факторов, индуцирующих и стимулирующих рост новых сосудов как в перитуморальной области, так и в глубине самой опухоли.

Без инициации прорастания кровеносных сосудов в формирующуюся опухоль последняя не сможет достичь размеров, превышающих 1–3 мм в диаметре. При этом формируется равновесие между количеством погибающих и вновь образующихся неопластических клеток, т. е. наблюдается нулевой естественный прирост клеточной популяции опухоли. На этой стадии баланса между агрессией новообразования и элиминирующими факторами среды опухоль (в том числе и метастазы) может сохраняться в организме десятилетиями («латентные опухоли»). Активация неоангиогенеза и/или выраженное иммунодефицитное состояние приводят к «растор-

маживанию» неопластического процесса — росту опухолевого узла, инвазии и метастазированию.

В ходе клинических наблюдений и экспериментальных исследований выявлено увеличение плотности сосудистого русла в области опухоли, продемонстрировано наличие прямой корреляции между степенью васкуляризации первичного очага и скоростью роста, инвазивной способностью и метастатической активностью новообразования, что позволяет рассматривать процесс ангиогенеза в качестве одного из подготовительных этапов метастазирования опухолей [10]. Концентрация ангиогенных факторов и степень развития микроциркуляторного русла в зоне роста новообразования зависит от его стадии, при этом прогноз течения заболевания у пациентов с выраженным опухолиндуцированным ангиогенезом значительно хуже, чем у пациентов со слабой васкуляризацией опухоли [2, 4, 31].

Важное значение ангиогенеза в неопластическом процессе можно продемонстрировать и на примере быстрорастущих новообразований, темпы развития которых превышают скорость формирования новых сосудов. Например, для экспериментальной активно развивающейся и метастазирующей перевиваемой лимфосаркомы Плисса характерно наличие в толще опухолевого узла обширных зон некроза, в то же время медленно формирующаяся глиома-35 (трансплантируемая опухоль крыс) практически не имеет некротически измененных участков опухолевой ткани [9].

Инициация и поддержание высокой скорости неоангиогенеза в строме опухоли и перитуморальной зоне осуществляется за счет синтеза и секреции неопластическими клетками в ответ на нарастающую гипоксию факторов роста (VEGF, PDGF, IGF-1 и других), рецепторов к ним (обеспечивают пролиферацию эндотелиоцитов и их миграцию, а также активность фибробластов и гладкомышечных клеток [1]) и ферментов деградации базальной мембраны и интерстициального матрикса (MMPs, uPA и другие). Сходный спектр соединений, обладающих ангиогенной и провоспалительной активностью, характерен и для активированных клетками опухоли мигрирующих эндотелиоцитов и макрофагов, в результате чего формируется двойная система инициации и регуляции неоангиогенеза [17]. Экспрессия проангиогенных веществ значительно усиливается при нарастании гипоксии опухолевой ткани, прежде всего за счет выработки белков семейства HIF, обеспечивающих активацию транскрипции генов, отвечающих за адаптацию клеток к гипоксии, путем запуска механизмов ангиогенеза (активация HIF/VEGF-сигнального каскада неоангиогенеза).

Усилению ангиогенной активности новообразований способствует и трансформация механизмов внутриклеточной передачи сигналов. Избыточная активация в неопластических клетках сериновой протеинкиназы млекопитающих mTOR (один из компонентов сигнального каскада PI3K/Akt/mTOR — главного регулятора развития клеток и формирования их неспецифической лекарственной устойчивости) приводит не только к ускорению их пролиферации и

ОБЗОРЫ

роста, но и активации ангиогенеза [30, 32]. Способность клеток опухоли запускать процесс ангиогенеза по пути PI3K/Akt/mTOR, в обход (или в дополнение) пути HIF/VEGF, на блокировании которого строится антиангиогенная терапия новообразований, приводит к возникновению устойчивости опухолей при длительном применении прямых ингибиторов ангиогенеза (например, бевацизумаба и его аналогов).

Ассоциированные с опухолью кровеносные сосуды имеют значительные структурно-функциональные отличия от сосудов неизмененных участков ткани: неплотное покрытие внутренней стенки сосуда эндотелиоцитами, не полностью сформированная базальная мембрана, сосуды имеют различный диаметр, хаотично расположены и сильно извиты [1].

В ряде случаев кровоснабжение клеток опухоли может осуществляться по примитивно устроенным и лишенным эндотелиальной выстилки сосудоподобным каналам, напрямую соединенным с кровеносной системой, — так называемый феномен «васкулогенной мимикрии» новообразований [20]. Васкулогенная мимикрия является морфологической находкой и механизмы ее формирования не до конца понятны. Это явление характерно для высокоагрессивных и быстро метастазирующих злокачественных новообразований (например, меланомы), оно обеспечивает дополнительную перфузию опухолевого узла и, как предполагается [5], имеет решающее значение в процессе возникновения лекарственной устойчивости опухолей к проводимому антиангиогенному лечению.

Инвазия опухолью кровеносных и лимфатических сосудов, интенсивный ангиогенез создают предпосылки для активации метастазирования — диссеминации новообразования в организме с током биологических жидкостей.

Регуляция неоангиогенеза путем элиминации и/или блокирования VEGF, PDGF, TGF, рецепторов к ним, протеаз (MMPs, uPA), белков передачи сигнала (mTOR) или прямого разрушения сосудов (путем активации апоптоза во вновь образованных эндотелиальных клетках) антиангиогенными препаратами (бевацизумаб, эверолимус, омбрабулин и другие) — перспективный метод таргетной терапии опухолей и борьбы с их метастазами, активно внедряемый в

повседневную практику фармацевтическими компаниями [12].

Впервые концепция ингибирования роста злокачественных новообразований путем блокирования факторов-индукторов ангиогенеза, рецепторов к ним или прямого разрушения стенки микрососудов была выдвинута Джудом Фолкманом (Moses Judah Folkman) в 1971 году [21]. В настоящий момент число известных ингибиторов ангиогенеза превышает 1000, и многие из них рассматриваются в качестве лекарственных препаратов в комбинации с традиционной цитостатической терапией, в том числе благодаря возможности за счет фармакологического действия преодолевать механизмы множественной лекарственной устойчивости опухолей [14, 22, 29].

Вместе с тем, несмотря на большой объем проведенных исследований и детальное патогенетическое обоснование, использование антиангиогенных препаратов в онкологии до сих пор ограничено и в ряде случаев имеет эмпирический характер. Ряд исследователей указывают также на низкую эффективность применения таргетной антиангиогенной терапии с одновременным увеличением токсичности химиопрепаратов при некоторых онкологических заболеваниях [27], сокращение длительности безрецидивного периода, усиление динамики развития новообразований и их инвазивного и метастатического потенциала [16, 25]. Очевидно, что эти вопросы требуют более глубокого изучения.

На сегодняшний день не вызывает сомнений тот факт, что характер взаимодействия в паре «кровеносные сосуды – опухоль» двусторонен, и активность процессов неоангиогенеза способна оказывать влияние на течение опухолевого процесса, ускоряя или замедляя его в той же мере, как опухолевый процесс влияет на развитие кровеносных сосудов.

Научные работы в области коррекции опухолевого роста и развития путем целенаправленного воздействия на различные стадии неоангиогенеза чрезвычайно актуальны и важны. В настоящее время продолжается накопление фактического материала и его осмысление, и, несомненно, в ближайшее время следует ожидать прорыва в понимании закономерностей взаимовлияния опухолевого роста и ангиогенеза.

Литература

1. Амчиславский Е. И. Цитокиновый контроль процесса ангиогенеза // *Мед. иммунол.* 2003. Т. 5. № 5–6. С. 493–506.
2. Антонов В. Г., Козлов В. И. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности // *Цитокины и воспаление.* 2004. Т. 3. № 1. С. 8–19.
3. Банин В. В. Роль внеклеточного матрикса в регуляции ангиогенеза // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2006. Т. 5. С. 13–19.
4. Баркаган З. С., Шилова А. Н., Воробьев П. А. и др. Клинико-эпидемиологический анализ применения различных антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных раком желудка и толстой кишки // *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.* 2008. Т. 19. № 3. С. 26–29.
5. Григорьева И. Н. Способность клеточных линий метастатической меланомы кожи к васкулогенной мимикрии // *Росс. биотерапевт. журн.* 2010. Т. 9. № 4. С. 97–102.
6. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Физиология и пато-

физиология эндотелия // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н. Н. Петрищева. СПб.: СПбГМУ, 2003. С. 4–38.

7. Спринджук М. В., Фридман М. В. Ангиогенез: значение в современной медицине, ключевые аспекты патогенеза, проблемы оценки изображений, полученных при исследовании гистологических микропрепаратов // Мед. панорама. 2009. № 10. С. 5–9.

8. Трапезникова М. Ф., Глыбин П. А., Морозов А. П. и др. Ангиогенные факторы при почечно-клеточном раке // Онкоурология. 2008 № 4. С. 82–87.

9. Трашков А. П., Васильев А. Г., Деметьева Е. А. и др. Сравнительная характеристика нарушений работы плазменного компонента системы гемостаза крыс при развитии экспериментальных опухолей различного гистологического типа // Вестник Росс. военно-мед. акад. 2011. № 1 (33). С. 148–153.

10. Трашков А. П., Васильев А. Г., Цыган Н. В. и др. Антипролиферативная терапия в онкологии: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы // Педиатр. 2012. Т. 3. № 2. С. 3–19.

11. Фильченков А. А. Терапевтический потенциал ингибиторов ангиогенеза // Онкология. 2007. № 4. С. 321–328.

12. Al-Husein B., Abdalla M., Trepte M. et al. Antiangiogenic therapy for cancer: an update // Pharmacotherapy. 2012. Vol. 32 (12). P. 1095–1111.

13. Bouiis D. et al. A review on pro- and anti-angiogenic factors as targets of clinical intervention // Pharmacol. Res. 2006. Vol. 53. № 2. P. 89–103.

14. Chung A. S., Ferrara N. Developmental and Pathological Angiogenesis // Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 2011. Vol. 27. № 1. P. 563–584.

15. Claesson-Welsh L. Blood vessels as targets in tumor therapy // Ups. J. Med. Sci. 2012. Vol. 117 (2). P. 178–186.

16. Ebos J. M. L. Accelerated Metastasis after Short-Term Treatment with a Potent Inhibitor of Tumor Angiogenesis // Cancer Cell. 2009. Vol. 15. № 3. P. 232–239.

17. Erreni M., Mantovani A., Allavena P. Tumor-associated Macrophages (TAM) and Inflammation in Colorectal Cancer // Cancer Microenviron. 2011. Vol. 4 (2). P. 141–154.

18. Fagiani E., Christofori G. Angiopoietins in angiogenesis // Cancer Lett. 2013. Jan 1. Vol. 328 (1). P. 18–26.

19. Ferrara N., Gerber H. P., Le Couter J. The biology of VEGF and its receptors // Nat. Med. 2003. Vol. 9 (6). P. 669–676.

20. Folberg R., Hendrix M. J. C., Maniotis A. J. Vasculogenic mimicry and tumor angiogenesis // Am. J. Pathol. 2000. Vol. 156. P. 361–381.

21. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications // N. Engl. J. Med. 1971. Vol. 285. № 21. P. 1182–1186.

22. Hurwitz H. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer // N. Engl. J. Med. 2004. Jun 3. Vol. 350 (23). P. 2335–2342.

23. Liekens S., De Clercq E., Neyts J. Angiogenesis: regulators and clinical applications // Biochem. Pharmacol. 2001. Feb. 1. Vol. 61(3). P. 253–270.

24. Mignatti P., Rifkin D. B. Plasminogen activators and matrix metalloproteinases in angiogenesis. // Enzyme Protein. 1996. Vol. 49. № 1–3. P. 117–137.

25. Pàez-Ribes M. Antiangiogenic Therapy Elicits Malignant Progression of Tumors to Increased Local Invasion and Distant Metastasis // Cancer Cell. 2009. Vol. 15. № 3. P. 220–231.

26. Pepper M. S. Role of the matrix metalloproteinase and plasminogen activator-plasmin systems in angiogenesis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2001. Vol. 21. № 7. P. 1104–1117.

27. Poveda A. M., Selle F., Hilpert F. et al. Weekly paclitaxel (Pac), pegylated liposomal doxorubicin (PLD) or topotecan (Top) ± bevacizumab (Bev) in platinum-resistant ovarian cancer: analysis by chemotherapy cohort in the GCIg AURELIA randomized phase III trial // Annals of Oncology. 2012. Vol. 23. P. 17.

28. Ribatti D. History of research on angiogenesis // Chem. Immunol. Allergy. 2014. Vol. 99. P. 1–14.

29. Saharinen P. VEGF and angiopoietin signaling in tumor angiogenesis and metastasis // Trends Mol. Med. 2011. Vol. 17. № 7. P. 347–362.

30. Samlowski W. E., Vogelzang N. J. Emerging drugs for the treatment of metastatic renal cancer // Expert Opin. Emerg. Drugs. 2007. Vol. 12. P. 605–618.

31. Sato S., Itamochi H. Bevacizumab and ovarian cancer // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 24(1). P. 8–13.

32. Vivanco I., Sawyers C. The phosphatidylinositol 3-kinase AKT pathway in human cancer // Nat. Rev. Cancer. 2002. Vol. 2. P. 489–501.

33. Yoo S. Y., Kwon S. M. Angiogenesis and Its Therapeutic Opportunities // Mediators Inflamm. 2013. Vol. 5. C. 1–11.

UDK 616-092

Trashkov A. P.¹, Verlov N. A.¹, Tsygan N. V.², Artemenko M. R.¹, Pechatnikova V. A.¹, Vasiliev A. G.¹, Korablev R. V.¹, Verlova T. A.¹

Neoangiogenesis control in oncology. Mechanisms and prospects of practical application

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

² Military Medical Academy named after S. M. Kirov; Saint-Petersburg, Russia
e-mail: trashkov@gmail.com

Abstract

Control over angiogenesis is a source of interest and object of studies for medical professionals of various specialties. Angiogenesis is a key component of malignant growth pathogenesis. The inhibition of this process may be used in the

ОБЗОРЫ

treatment of malignant neoplasms and their metastases, as well as benign tumors. In spite of tumor cells unique ability to cope with hypoxia and nutrients deficiency, they are however sooner or later experiencing need in adequate oxygen and glucose supply. Evidently to overcome the limitations of diffusion range fast-growing neoplasm needs to boost production of various proangiogenic factors that induce and stimulate growth of new blood vessels in peritumorous area as well as in the tumor itself. In spite of a large volume of studies the use of anti-angiogenic drugs in Oncology till nowadays is limited and in most of the cases is of empiric nature. Some of the researchers point out target anti-angiogenic therapy low effectivity with simultaneous increase of chemotherapy in case of some oncologic ailments, shrinking of relapse-free period and increase of neoplasms' development and their invasive and metastatic potential. These problems require more profound investigation. The nature of interrelations between the tumor and blood vessels is complicated and the activity of neoangiogenesis affects the tumor growth to the same extent as the tumor affects angiogenesis. Nowadays we continue to amass data on this problem as well as find new versions of its interpretation, therefore one should soon expect a breakthrough in comprehension of tumor-angiogenesis correlation principles.

Keywords: neoangiogenesis, tumor, microcirculation, anti-angiogenic therapy.

References

1. Amchislavsky E.I. Citokinovyj kontrol' processa angiogeneza [Cytokine control of angiogenesis process] // *Medicinskaja immunologija* [Medical immunology]. 2003. V.5. N5-6. P. 493–506. [In Russian].
2. Antonov V.G., Kozlov V.I. Patogenez onkologicheskikh zabolevanij: immunnye i biohimicheskie fenomeny i mehanizmy. Vnekletochnye i kletochnye mehanizmy obshhej immunodepressii i immunnoj rezistentnosti [Pathogenesis of oncological diseases: immune and biochemical phenomena and mechanisms. Extracellular and cellular mechanisms of the general immunosuppression and immune resistance] // *Citokiny i vospalenie* [Cytokines and inflammation]. – 2004. V.3. N1. P. 8–19. [In Russian].
3. Banin V.V. Rol' vnekletochnogo matriksa v reguljacii angiogeneza [The role of an extracellular matrix in regulation of an angiogenesis] // *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikroциркуляcija* [Regional hemodynamics and microcirculation]. 2006. V.5. P.13–19. [In Russian].
4. Barkagan Z.S., Shilova A.N., Vorobyov P. A. et al. Kliniko-jepidemiologicheskij analiz primeneniya razlichnyh antikoagulyantov dlja profilaktiki tromboembolicheskikh oslozhnenij u bol'nyh rakom zheludka i tolstoj kishki [The clinical and epidemiological analysis of various anticoagulants use for prevention of the thromboembolic complications at patients with stomach and colon cancer] // *Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN* [The RONTs bulletin of N.N. Blochin Russian Academy of medical science]. 2008. V. 19. N 3. P 26–29. [In Russian].
5. Grigorieva I.N. Sposobnost' kletochnyh linij metastaticheskoy melanomy kozhi k vaskulogennoj mimikrii [The ability of skin metastatic melanoma cellular lines to vasculogenic mimicry] // *Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal* [Russian biotherapeutic journal]. 2010. V.9. N4. P. 97–102. [In Russian].
6. Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Fiziologija i patofiziologija jendotelija [Physiology and pathophysiology of endothelium] // *Disfunkcija jendotelija. Prichiny, mehanizmy, farmakologicheskaja korrekcija* [Endothelial dysfunction. Aethiology. Pathogenesis. Pharmacological correction]. Saint-Petersburg. Saint-Petersburg State Medical University Publishing. 2003. P. 4–38. [In Russian].
7. Sprindzhuk M.V., Friedman M.V. Angiogenez: znachenie v sovremennoj medicine, kljuchevye aspekty patogeneza, problemy ocenki izobrazhenij, poluchennyh pri issledovanii gistologicheskikh mikropreparatov [Angiogenesis: value in modern medicine, key aspects of pathogenesis, a problem of an assessment of the images received at research of histologic micropreparations] // *Medicinskaja panorama* [Medical panorama]. 2009. N10. P.5–9. [In Russian].
8. Trapeznikova M. F., Glybin P. A., Morozov A.P. et al. Angiogennyye faktory pri pochechno-kletochnom rake [Kidney angiogenic factors and cellular cancer] // *Onkourologija* [Oncological urology]. 2008. N4. P. 82–87. [In Russian].
9. Trashkov A.P., Vasilyev A.G., Dementieva E.A. et al. Sravnitel'naja harakteristika narushenij raboty plazmennogo komponenta sistemy gemostaza krysa pri razvitii jeksperimental'nyh opuholej razlichnogo gistologicheskogo tipa [The comparative characteristic of hemostasis plasma components disorders in rats at development of experimental tumors of various histologic type] // *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii* [Bulletin of the Russian army medical academy]. 2011. N1 (33). P. 148–153. [In Russian].
10. Trashkov A.P., Vasilyev A.G., N.V.'s Cygan et al. Antitromboticheskaja terapija v onkologii: sovremennoe sostojanie problemy i nereshennyye voprosy [Antithrombotic therapy in oncology: current state of a problem and unresolved questions] // *Pediatr.* [Pediatrician]. 2012. V. 3. N2. P. 3–19. [In Russian].
11. Filchenkov A.A. Terapevticheskij potencial ingibitorov angiogeneza [Therapeutical potential of angiogenesis inhibitors] // *Onkologija* [Oncology]. 2007. N4. P.321–328. [In Russian].
12. Al-Husein B., Abdalla M., Trepte M. et al. Antiangiogenic therapy for cancer: an update // *Pharmacotherapy*. 2012. V. 32(12). P.1095–1111.
13. Bouis D. et al. A review on pro- and anti-angiogenic factors as targets of clinical intervention // *Pharmacol. Res.* 2006. V. 53. N 2. P. 89–103.
14. Chung A.S., Ferrara N. Developmental and Pathological Angiogenesis // *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2011. V. 27. N1. P. 563–584.
15. Claesson-Welsh L. Blood vessels as targets in tumor therapy // *Ups J Med Sci.* 2012. V. 117(2). P. 178–186.
16. Ebos J.M.L. Accelerated Metastasis after Short-Term Treatment with a Potent Inhibitor of Tumor Angiogenesis // *Cancer Cell.* 2009. V. 15. N3. P. 232–239.
17. Erreni M., Mantovani A., Allavena P. Tumor-associated Macrophages (TAM) and Inflammation in Colorectal Cancer // *Cancer Microenviron.* 2011. V. 4(2). P.141–154.
18. Fagiani E., Christofori G. Angiopoietins in angiogenesis // *Cancer Lett.* 2013. Jan 1. V. 328(1). P.18–26.
19. Ferrara N., Gerber H.P., Le Couter J. The biology of VEGF and its receptors // *Nat Med* 2003. V. 9(6). P. 669–676.
20. Folberg R., Hendrix M.J.C., Maniotis A.J. Vasculogenic mimicry and tumor angiogenesis // *Am J Pathol.* 2000. V. 156. P. 361–381.
21. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic

- implications // N Engl J Med. 1971. V. 285. N21. P.1182–1186.*
22. Hurwitz H. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer // *N Engl J Med. 2004. V. 350(23). P. 2335–2342.*
23. Liekens S., De Clercq E., Neyts J. Angiogenesis: regulators and clinical applications // *Biochem Pharmacol. 2001. V. 61(3). P.253–270.*
24. Mignatti P., Rifkin D.B. Plasminogen activators and matrix metalloproteinases in angiogenesis. // *Enzyme Protein. 1996. V. 49. N1-3. P.117–137.*
25. Pàez-Ribes M. Antiangiogenic Therapy Elicits Malignant Progression of Tumors to Increased Local Invasion and Distant Metastasis // *Cancer Cell. 2009. V. 15. N3. P. 220–231.*
26. Pepper M.S. Role of the matrix metalloproteinase and plasminogen activator-plasmin systems in angiogenesis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001. V. 21. N 7. P.1104–1117.*
27. Poveda A.M., Selle F., Hilpert F. et al. Weekly paclitaxel (Pac), pegylated liposomal doxorubicin (PLD) or topotecan (Top) ± bevacizumab (Bev) in platinum-resistant ovarian cancer: analysis by chemotherapy cohort in the GCIg AURELIA randomized phase III trial // *Annals of Oncology. 2012. V. 23. P. 17.*
28. Ribatti D. History of research on angiogenesis // *Chem Immunol Allergy. 2014. V. 99. P. 1–14.*
29. Saharinen P. VEGF and angiopoietin signaling in tumor angiogenesis and metastasis // *Trends Mol Med. 2011. V. 17. N7. P. 347–362.*
30. Samlowski W.E., Vogelzang N.J. Emerging drugs for the treatment of metastatic renal cancer // *Expert Opin Emerg Drugs. 2007. V. 12. P. 605–618.*
31. Sato S., Itamochi H. Bevacizumab and ovarian cancer // *Curr Opin Obstet Gynecol. 2012. V. 24(1). P. 8–13.*
32. Vivanco I., Sawyers C. The phosphatidylinositol 3-kinase AKT pathway in human cancer // *Nat Rev Cancer. 2002. V. 2. P. 489–501.*
33. Yoo S.Y., Kwon S.M. Angiogenesis and Its Therapeutic Opportunities // *Mediators Inflamm. 2013. V. 5. P. 1–11.*