

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü ve Anti-VEGF Ajanlar

Vascular Endothelial Growth Factor and Anti VEGF Agents

Nazmiye EROL¹

ÖZ

Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), endotel hücrelerine spesifik bir büyüme faktörüdür. Vaskülojenез ve anjiogenezi düzenler, damar geçirgenliğini de artırır. Araştırılmakta olan diğer VEGF fonksiyonları retinal lökostat ve nöron koruyucu etkidir. Bu derleme, VEGF gen ailesi ve VEGF-A biyolojisi ile anti VEGF ajanlar üzerine odaklanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Anjiogenezi, VEGF, yaşa bağlı makula dejenerasyonu.

ABSTRACT

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a growth factor specific for endothelial cells. It is a regulator of vasculogenesis and angiogenesis and a potent inducer of vascular permeability. Additional VEGF functions under study include retinal leukostasis and neuroprotection. This review focuses on the biology of the VEGF gene family and VEGF-A isoforms ve anti-VEGF agent.

Key Words: Angiogenesis, VEGF, age related macular degeneration.

Ret-Vit 2007;15:Özel Sayı:35-40

GİRİŞ

Damar gelişimi iki farklı şekilde meydana gelir:

1- Vaskülojenез, embriyoda endotel hücre öncülerinin farklılaşması ile damar oluşumudur.

2- Anjiogenezi ise daha önce oluşmuş damarlardan yeni damarların gelişimidir. Erişkinde anjiogenezi, kadınların üreme döngüsü, kıl büyümesi ve kan basıncı düzenlenmesini içeren normal biyolojik fonksiyonlar için gereklidir. Normal biyolojik fonksiyonlar dışında iskemi, inflamasyon ve tümör gelişimi gibi bazı patolojik durumlarda da anjiogenezi görülür. Eksüdatif yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), kanser, psöriazis, romatoid artrit, proliferatif retinopatiler gibi hastalıkların gelişiminde anjiogenezi hastalığın seyrini kötüleştirecek şekilde önemli rol oynar.¹ Kalpte damarların yeniden şekillenmesi ve yara iyileşmesi sırasında oluşan anjiogenezi ise hastalığın serini iyileştirecek şekilde etki eder.^{2,3}

ANJIOJENEZİS VE ANJIOJENEZİSTE ETKİLİ OLAN FAKTÖRLER

Anjiogenezi oldukça karmaşık bir süreçtir. Başlangıçta anjiogenik uyarı ile damarlarda genişleme ve geçirgenlik artışı meydana gelir. Çevredeki hücre dışı matris yıkımı, endotel hücrelerinin kemotaktik göçü ve çoğalması,

daha sonra hücre çoğalmasında durma ve lümen oluşumu ile kapiller ağ gelişimi ve kan dolaşımının başlaması şeklinde basitçe basamaklandırılan bu süreçte oldukça fazla faktör rol oynar.^{3,4}

Anjiogenezi uyaran ve inhibe eden faktörler anjiogenezin değişik aşamalarında etkilidirler (Tablo 1).⁵⁻⁷ Anjiogenezi uyaran faktörler içinde son yıllarda en çok üzerinde durulan ve araştırılan faktör vasküler endotelial büyüme faktörüdür (Vascular endothelial growth factor-VEGF). Ayrıca anjiogenezi uyaran faktörler içinde hem anjiogenik etki gösteren hem de damar geçirgenliğini arttıran tek faktör VEGF'dür.²

VEGF

VEGF damar endotel hücrelerine özgü homodimerik glikoprotein yapısında heparin bağlayan büyüme faktörüdür. VEGF geni kromozom 6p21.3 üzerinde yer alır.⁸ 45 KD büyüklüğündedir. Senger ve ark, 1983 yılında deride damar geçirgenliğini arttıran tümör vasküler permeabilite faktörünü (VPF) tanımlamışlardır.⁹ Ferrara ve Henzel, 1989'da endotel hücre mitojeni olarak tanımladıkları faktörü VEGF olarak isimlendirmişlerdir.¹⁰ Daha sonra yapılan DNA çalışmaları ile aslında bu iki faktörün aynı olduğu gösterilmiştir.²

1- Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Göz Hastalıkları A.D., Eskişehir, Doç Dr.

Correspondence: M.D. Associate Professor, Nazmiye EROL
Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology
Eskişehir - Turkey
nazmiyeerol@hotmail.com

VEGF Reseptörleri

VEGF reseptörleri ilk olarak endotel hücrelerinde saptanmıştır.¹ VEGF hücre dışına salgılanarak 3 tirozin kinaz, 2 nörofilin reseptörüne bağlanır.^{1,11,12}

VEGF reseptör 1'in (VEGFR1) (Flt-1) pozitif ve negatif anjiyojenik etkisi vardır.¹³ Endotel hücreleri dışında monositler, osteoblastlar, makrofajlar, perisitler, hemopoetik kök hücreleri, damar düz kas hücreleri ve kolorektal tümör hücrelerinde bulunur.¹

VEGFR2 (Flk-1/KDR) VEGF-A'nın mitojenik, anjiyojenik ve vasküler geçirgenlik artışı etkilerinden sorumludur. Endotel hücre büyümesi, farklılaşması, göçü ve tübül oluşumunu düzenler.¹³ Endotel hücrelerine ek olarak hemopoetik kök hücrelerde, megakaryositlerde, retina öncü hücrelerinde, damar düz kas hücrelerinde ve bazı tümör hücrelerinde (küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri, nöroblastoma, meme ve mide kanserleri) bulunur.¹

VEGFR3, Lenfatik damarlarda anjiyojenik etkiden sorumludur.²

Nörofilin-1, VEGF₁₆₅'in VEGFR2'ye ilgisini ve bu faktöre bağlı kemotaksisi artırır.¹² Endotel, nöron ve tümör hücrelerinde bulunur.^{1,14}

Nörofilin-2 VEGF₁₆₅ ile birlikte nörofilin-1'den farklı olarak VEGF₁₄₅'i ve plasental büyüme faktörünü de bağlar.¹

VEGF Gen Ailesi

VEGF gen ailesi içinde 7 VEGF üyesi tanımlanmıştır. VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, Plasental büyüme faktörü, VEGF-E ve VEGF-F.¹ Temel olarak anjiyoenez, lenfanjiyoenez ve damar geçirgenliğini düzenleyen bu faktörlerin tanımlanan VEGF reseptörlerine bağlanma özellikleri farklıdır.

VEGF-A anjiyoenezis ile en güçlü ilişkisi olan ve üzerinde en çok çalışma yapılan faktördür, anti-VEGF tedavilerin çoğu bu faktör üzerinde yoğunlaşmaktadır.³ Genellikle VEGF diye kısaca ifade edilen faktör aslında VEGF-A'dır. VEGFR1 ve VEGFR2 yoluyla etki eder ve hipoksi ile aktive olduğu gösterilen tek VEGF üyesidir.

VEGF-B, VEGFR1'e bağlanarak etki eder, hücre dışı matriks degradasyonu, hücre adezyonu ve göçünde rol oynar. Kalp, iskelet kası ve pankreasta fazla miktarda bulunur, endotel hücre fonksiyonunu düzenler.¹

VEGF-C ve VEGF-D, VEGFR1 ve VEGFR2'e bağlanarak lenfanjiyoenezisi düzenler. VEGF-C ayrıca yara iyileşmesinde rol oynar.³

Plasental büyüme faktörü, VEGFR1'e bağlanır ve endotel hücrelerinde en çok bulunan VEGF üyesidir. VEGF-A'ya bağlı endotel hücre çoğalmasını indüklerken kendi başına zayıf mitojenik etkilidir.^{2,3}

VEGF-E ve VEGF-F VEGF-A'nın insanlar dışında

ki canlılardaki homologlarıdır.¹⁵ VEGF-E yapısal olarak VEGF-A'ya benzeyen viral homologtur.^{1,16}

VEGF-A İzofomları

VEGF-A'nın insanlarda tanımlanan 9 izoformu vardır. VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₄₈, VEGF₁₆₂, VEGF₁₆₅, VEGF_{165b}, VEGF₁₈₃, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆. Bu izoformlar içinde VEGF_{165b}, diğerlerinden farklı olarak endojen inhibitör izoformdur, VEGFR2 üzerinden etkilidir.¹⁷ En çok bilinen majör izoformlar VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆'dır.^{2,7}

VEGF-A izoformlarının içerdikleri aminoasit sayıları ve heparine bağlanma özellikleri farklıdır. İzofomlar içerdikleri aminoasit sayıları ile numaralandırılır.¹⁵ VEGF₁₆₅ ve daha büyük izoformlar reseptör bağlayıcı bölge ve heparin bağlayıcı bölge içerirken daha küçük diffüze olabilen izoformlar, heparine bağlanmazlar sadece reseptör bağlayıcı bölge içerirler. Büyük izoformlar (ör; VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆) heparin bağlayıcı bölge ile hücre dışı matrikse bağlanırlar ve depo izoform olarak adlandırılırlar.² VEGF₁₆₅ ise ara bölgededir, hem diffüze olabilir, hem de kısmen hücre dışı matrikse bağlanabilir. Çalışmalar, en çok bulunan ve anjiyoeneziste ana rolü oynayan izoformun VEGF₁₆₅ olduğunu göstermektedir. En küçük izoform olan VEGF₁₂₁ heparine bağlanmadığı için hücre yüzeyinde ve bazal membranlarda yer alan heparin ya da heparan sülfat proteoglikanlara bağlanmaz ve diffüze olabilir.¹ Biyolojik aktivitesi VEGF₁₆₅'e göre daha azdır.¹⁸

Heparine bağlanan VEGF-A izoformları plazmin gibi proteolitik enzimlerle hızla parçalanır. Bu nedenle, hücre dışı proteolizin, VEGF biyoyararlanımını düzenlemede önemli rol oynadığı düşünülmektedir.² Plazmin etkisiyle VEGF₁₂₁ dışındaki izoformlar daha küçük olan VEGF₁₁₀'a dönüşürler.² VEGF₁₁₀ endotel hücre büyümesini uyarır ve damar geçirgenliğini artırır. Mitojenik aktivitesi VEGF₁₆₅'den daha azdır.

Farelerde 3 değişik izoform saptanmıştır: VEGF₁₂₀, VEGF₁₆₄, VEGF₁₈₈. Bu izoformların insandaki eşdeğerleri sırasıyla VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉'dur.³

VEGF SALGILANMASI

Retinada, VEGF'in ana kaynağı RPE, müller hücreleri, ganglion hücreleri ve perisitlerdir.¹⁵ Hipoksik ya da iskemik durumlar anjiyoenezisin başlıca aktivatörleridir.¹⁸

VEGF-A gen ekspresyonunda ana düzenleyici, hipoksinin indüklediği faktör-1'dir (HIF-1).^{19,20} Diğer büyüme faktörleri (epidermal büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü α ve β , keratinosit büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü), hipofiz hormonları, nitrik oksit, inflamatuvar sitokinler (İnterlökin-1 α (IL-1 α), IL-1 β , IL-6, IL-8) ve onkojenik mutasyonlarla da VEGF ekspresyonu düzenlenir.^{15,18, 21}

RPE'den salgılanan VEGF, RPE ve koryokapillaris arasında parakrin sinyal oluşturarak endotelial fenestrasyonu sağlar. RPE'den VEGF-A salgısı engellenen farelerde koryokapillaris gelişiminde bozukluk gösterilmiştir.²² RPE'nin koryokapillarisle komşu olan taban kısmındaki VEGF salgısı fotoreseptörlerle komşu olan tepe kısmına göre 2-7 kat daha fazladır. Bu farklılık hipoksik durumlarda daha da artar.²³ İleri glikasyon son ürünleri, reaktif oksijen ara ürünleri ve hipoksi, RPE'den VEGF salınımını arttıran güçlü uyarıcılardır.¹⁸

VEGF-A FONKSİYONLARI

Çok sayıda yapılan çalışma ile VEGF-A'nın çeşitli fonksiyonları gösterilmiştir. Bunlar;

- Vaskülojeniz, anjiogeniz, lenfanjiogenizi düzenler.^{2,3}
- Damar geçirgenliğinde artış, retinal lökostaza neden olur.²⁴
- Endotel hücrelerinin büyüme ve farklılaşması için gereklidir. Ayrıca monositler için kemotaktiktir.¹
- Endotel hücrelerinde apoptozisi engelleyerek hücre devamlılığını sağlar.¹¹
- Nöron koruyucu etkileri vardır.²⁵ VEGF'in inaktive edildiği farelerde, nörodejeneratif hastalık gelişmesi, hipoksi ile indüklenen VEGF'ün nöron koruyucu etkisinin olduğunu düşündürmektedir.²⁶ Retina ganglion hücrelerinde aksotomi yapılan farelerde VEGF'in RGH ölümünü yavaşlattığı saptanmıştır.²⁷
- Pro-inflamatuar etkilidir. VEGF lökositlere bağlanabilir. VEGF reseptörleri, inflamatuvar hücrelerde ve trombositlerde gösterilmiştir.²⁸

- VEGF'in normal retinadaki kesin rolü tam olarak anlaşılamamıştır.¹⁶ Gözde aşırı VEGF inhibisyonunun VEGF'in bilinmeyen fonksiyonlarını engelleyerek (ör; endotel hücre devamlılığı için fizyolojik düzey) yan etki oluşturup oluşturmadığı bilinmemektedir.⁴

Vaskülojeniz, anjiogeniz

VEGF-A hem vaskülojeniz, hem de anjiogenizde önemli rol oynar. Ancak embriyoda ve erişkinde VEGF-A'nın rolü değişkenlik gösterir. Örneğin gelişmekte olan farelerde yeni oluşmakta olan damarlar, doğum sonrası 4. haftaya kadar VEGF-A'ya gereksinim duyarlar, fakat daha sonra damarların devamlılığı için VEGF-A'ya gereksinim yoktur.²⁹ VEGF eksikliği embriyogeniz sırasında ölüme yol açarken, doğum sonrası VEGF-A inhibisyonu mortaliteyi arttırmaktadır.^{3,29} Farelerde VEGF164 ve VEGF188 yokluğu anormal pulmoner vasküler gelişimi de içeren damar gelişim defektleri oluşturmaktadır.³

Erişkin damar yapısı üzerine VEGF-A'nın etkileri

Erişkin ratlarda gelişimini tamamlamış damarlar üzerine VEGF-A'nın etkisi gösterilmiştir. Kalp, böbrek, akciğer, trakea ve beyin damar endoteline bağlanan VEGF-A'nın bu damarların devamlılığı üzerine etkilerinin olduğu düşünülmektedir.¹⁸

Sistemik olarak VEGF inhibisyonundan sonra farelerde trakeada kapiller kayıp görülmüştür, bu etki selektif VEGF165 inhibisyonu yapılanlarda ortaya çıkmamıştır.³⁰

VEGF-A'nın erişkinde göz damarlarının devamlılığı üzerine etkileri hakkındaki bilgiler son derece kısıtlıdır. VEGF-A RPE hücrelerinden salgılanarak RPE ve koryoka-

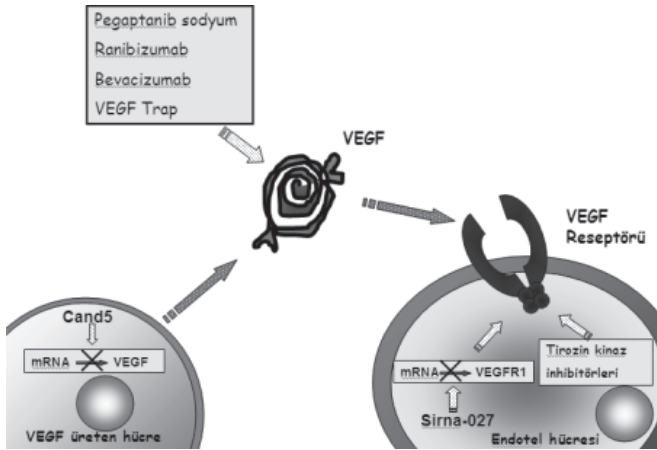
Anjiogenizisi uyaran faktörler

Anjiogenin
Anjiopietin-1, Anjiopietin-2
Epidermal büyüme faktörü (EGF)
Eritropietin (EPO)
Fibroblast büyüme faktörleri (FGF)
İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)
İntegrinler
İnterlökin-8
Hepatosit büyüme faktörü
Leptin
Matriks metalloproteinazlar
Nitrik oksit sentetaz
Plasental büyüme faktörü (PIGF)
Trombosit kaynaklı büyüme faktörü-BB (PDGF-BB)
Pleiotrophin
Doku faktörü/PAR
Transforming growth faktör-a (TGF-alfa)
Tümör nekrozis faktör-a (TNF-alfa)
VE-kadherin
VEGF

Anjiogenizisi engelleyen moleküller

Matriks kaynaklılar
Arrestin
Kallistatin ya da Kallikrein bağlayan protein (KBP)
Endorepellin
Endostatin
Fibulin
Trombospondin-1 (TSP-1)
Trombospondin-2 (TSP-2)
Tumstatin
Büyüme faktörleri ve sitokinler
İnterferonlar (alfa,beta, gama)
İnterlökinler (IL-4, IL-12, IL-18)
Pigment epitel kaynaklı faktör (PEDF)
Trombosit faktör-4
Troponin 1
Diğerleri
Anjiostatin
Antirombin
PEX
Plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI)
Prolaktin fragmanı
T2-TrpRS
Taurolidin
Matriks metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMP)
Vazostatin

Tablo 1: Anjiogenizisi uyaran ve inhibe eden faktörler.⁵⁻⁷



Resim: VEGF döngüsü ve anti-VEGF ilaçların etki yerleri.²

pillaris arasında parakrin sinyal oluşturur ve koryokapillaris gelişimi için gereklidir.²² Normal erişkin maymun ve farelerde koroid, RPE, retina ve iris dokularında VEGF₁₂₁ ve VEGF₁₆₅ izoformları gösterilmiştir.³¹ Olgunlaşmamış damarlarda devamlılığı sağlama rolü oynarken, olgun damarlarda bu etki görülmez.⁶ Yeni oluşmakta olan damarlardaki VEGF bağımlılığı, gelişmiş damarlarda görülmez. Damarların hücre dışı matriks ve perisitlerle kaplanmasının VEGF bağımlılığını azalttığı gösterilmiştir.⁶

Oküler anjiyeneziste ve YBMD'da VEGF-A'nın rolü

Neovasküler oküler hastalıklarda VEGF'in rolünü gösteren çok sayıda çalışma vardır. Proliferatif diyabetik retinopati, ve neovasküler glökom gibi neovasküler hastalıklarda hem vitreusta hem de hümeör aközde yüksek seviyede VEGF saptanmıştır.³² Hayvan çalışmalarında VEGF'in iris, koroid ve retina neovaskülarizasyonları gelişimi için gerekli olduğu gösterilmiştir.^{33,34} Maymunlarda vitreus içine VEGF enjeksiyonu ile retina ve iris neovaskülarizasyonları oluşturulmuştur.³⁵

İnsanlarda YBMD'nin erken dönemlerinde RPE'de artmış VEGF ekspresyonu gösterilmiş ve koroid neovaskülarizasyonu gelişiminde rol oynadığı ifade edilmiştir.³⁶ Ayrıca YBMD'lu hastalardan cerrahi olarak çıkarılan koroid neovaskülarizasyonu dokularında yüksek oranda VEGF-A ekspresyonu saptanmıştır.⁶ Koroid neovaskülarizasyonlu hastaların vitreuslarında yüksek konsantrasyonda VEGF saptanmıştır.³⁷ VEGF₁₂₁ ve VEGF₁₆₅ cerrahi olarak çıkarılan koroid neovaskülarizasyonu dokularında gösterilmiştir.³⁸

VEGF-A İNHİBİSYONU VE ANTİ VEGF MEKANİZMALAR

VEGF-A inhibisyonuna yönelik çeşitli farmakolojik ajanlar geliştirilmiştir. VEGF-A döngüsünün değişik basamaklarına etki ederek VEGF-A etkisi bloke edilebilir. (Resim, Tablo 2)

1. Hücre dışı VEGF inhibisyonu:

Günümüzde YBMD tedavisinde kullanılmakta olan anti VEGF ajanlar, hücre dışındaki VEGF-A'yı bloke etmeye yöneliktir. VEGF-A'nın VEGF reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek etki gösterirler.

Pegaptanib sodyum; 50 KDa'luk bir RNA oligonükleotid aptamerdir. İnsanlarda tedavi amaçlı olarak kullanılması onaylanan ilk aptamerdir. Spesifik olarak VEGF₁₆₅'in heparin bağlayıcı bölgesine bağlanarak etkilidir. Teorik olarak heparin bağlayıcı bölge içeren diğer büyük VEGF-A izoformlarını da bağlar.² YBMD tedavisinde kullanılan ilk VEGF'e spesifik tedavi ajanıdır.³⁹

Ranibizumab; insan VEGF-A'sına karşı antikor parçasıdır. Rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak E coli'den üretilir. Molekül ağırlığı 48 Kda'dur. Tüm VEGF-A izoformlarını ve onların aktif degradasyon ürünlerini inhibe eder (VEGF₁₆₅, VEGF₁₂₁, VEGF₁₁₀).³ VEGF'e ilgisi bevacizumaba göre 5-10 kat daha fazladır.²¹

Bevacizumab; insan VEGF-A'sına karşı rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen monoklonal antikordur. Molekül ağırlığı 149 kDa'dur. Tüm VEGF-A izoformlarını ve onların aktif degradasyon ürünlerini inhibe eder.⁴⁰ Metastatik kolorektal kanserlerinin tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmış bir ilaçtır.³ YBMD'de kullanımı off-label'dır.

VEGF Trap; çözünebilir füzyon proteinidir (decoy reseptör), VEGF-A üzerinde, VEGFR1 ve VEGFR2'nin bağlandığı bölgeye bağlanır. Tüm VEGF-A izoformlarını ve plasental büyüme faktörünü inhibe eder.^{3,21} Klinik olarak araştırma aşamasındadır.

2. Reseptör tirozin kinaz inhibitörleri

VEGF reseptör kinaz üzerine etkilidirler ve tüm VEGF izoformlarını inhibe ederler.³ Klinik olarak araştırma aşamasındadır.

Valatanib (PTK787)

AG-013958, ayrıca trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörlerini de inhibe eder.

3. VEGF-A yapımı inhibisyonu: RNA interferans bazlı tedavi-siRNA teknolojisi (small interfering RNA)

Hücre içinde VEGF-A mRNA'sını degrade ederek tüm VEGF-A izoformlarının yapımını engellerler.^{2,3} Klinik olarak araştırma aşamasındadır.

Cand5

4. VEGFR-1 yapımı blokajı (RNA interferans bazlı tedavi-siRNA teknolojisi)

VEGFR1 mRNA'sının yapımını bloke eder. Klinik olarak araştırma aşamasındadır. Hayvan çalışmalarında VEGF ve PlGF'ün rol oynadığı patolojik anjiyenezisi azalttığı gösterilmiştir.^{2,3}

Sirna-027

İlaç	Klinik araştırma	Yapısı	Blokaaj	Veriliş yolu
Pegaptanib (Macugen)	Klinik uygulamada	Aptamer	VEGF ₁₆₅	IVT
Bevacizumab (Avastin, Altuzan)	Faz I*	Monoklonal Ab	Tüm VEGF-A izoformları	IVT
Ranibizumab (Lucentis)	Faz III	Monoklonal Ab parçası	Tüm VEGF-A izoformları	IVT
Cand5	Faz I/II	siRNA	VEGF-A mRNA	IVT
Sirna-027	Faz I/II	siRNA	VEGFR1 mRNA	IVT
AG-013958	Faz I/II	Tirozin kinaz inhibitörü	VEGFR2 ve PDGFR	Subtenon
PTK787 (Valatanib)	Faz I	Tirozin kinaz inhibitörü	VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3	Oral
VEGF Trap	FazI/II	Decoy reseptörü	Tüm VEGF-A izoformları ve PIGF	IVT

Ab: Antikor, IVT: İntravitreal, PDGFR: Trombosit kaynaklı büyüme faktör reseptörü, PIGF: Plasental büyüme faktörü

Tablo 2: Anti VEGF ilaçların yapıları, etki mekanizmaları ve uygulama yolları.³

SONUÇ

VEGF, oküler anjiyenezis ve damar geçirgenliği artışında önemli rol oynayan bir faktördür. Neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonundaki yeri birçok çalışmada gösterildiği için anti-VEGF ajanlar, bu hastalığın tedavisinde giderek artan oranda kullanılmaktadır. VEGF, diğer anjiyjenik ajanlar, anjiyenezisi engelleyen faktörler ve kombine tedaviler konusunda çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Byrne AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH.: Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Cell Mol Med.* 2005;9:777-794.
- Kaiser PK.: Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular disease. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:660-668.
- Bhisitkul RB.: Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:1542-1547.
- Lu M, Adamis AP.: Molecular biology of choroidal neovascularization. *Ophthalmol Clin N Am.* 2006;19:323-334.
- Barouch FC, Miller JW.: Potential future targets for treating ocular neovascularization. *Ophthalmol Clin N Am.* 2006;19:401-409.
- Kvanta A, Algvere PV, Berglin L, et al.: Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37:1929-34.
- Zhang SX, Ma JX.: Ocular neovascularization: Implication of endogenous angiogenic inhibitors and potential therapy. *Prog Retin Eye Res.* 2007;26:1-37.
- Vincenti V, Cassano C, Rocchi M, et al.: Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21.3. *Circulation.* 1996;93:1493-1495.
- Senger DR, Gali SJ, Dvorak AM, et al.: Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science.* 1983;219:983-985.
- Ferrara N, Henzel WJ.: Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;161:851-858.
- Ferrara N.: Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev.* 2004 Aug;25:581-611.
- Shams N, Ianchulev T.: Role of vascular endothelial growth factor in ocular angiogenesis. *Ophthalmol Clin N Am.* 2006;19:335-344.
- Robinson CS, Stringer SE.: The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci.* 2001;114:853-865.
- Rahimi N.: Vascular endothelial growth factor receptors: Molecular mechanisms of activation and therapeutic potentials. *Exp Eye Res.* 2006;83:1005-1016.
- Soker S, Takashima S, Miao HQ, et al.: Neuropilin-1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isoform-specific receptor for vascular endothelial growth factor. *Cell.* 1998;92:735-745.
- Shams N, Ianchulev T.: Role of vascular endothelial growth factor in ocular angiogenesis. *Ophthalmol Clin N Am.* 2006;19:335-344.
- Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, et al.: Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res.* 2003;22:1-29.
- Konopatskaya O, Churchill AJ, Harper SJ, et al.: VEGF165b, an endogenous C-terminal splice variant of VEGF, inhibits retinal neovascularization in mice. *Mol Vis.* 2006;12:626-632.
- Tong JP, Yao YF.: Contribution of VEGF and PEDF to choroidal angiogenesis: A need for balanced expressions. *Clin Biochem.* 2006;39:267-276.
- Arjamaa O, Nikinmaa M.: Oxygen-dependent diseases in the retina: role of hypoxia-inducible factors. *Exp Eye Res.* 2006;83:473-483.
- Ozaki H, Yu AY, Della N, et al.: Hypoxia inducible factor-1alpha is increased in ischemic retina: temporal and spatial correlation with VEGF expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:182-189.
- Lin RC, Rosenfeld PJ.: Antiangiogenic therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin.* 2007;47:117-137.
- Marnes AG, Fan J, Yokoyama Y, Gerber HP, et al.: Vascular endothelial growth factor expression in the retinal pigment epithelium is essential for choriocapillaris development and visual function. *Am J Pathol.* 2005;167:1451-1459.
- Blaauwgeers HG, Holtkamp GM, Rutten H, et al.: Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a tropic paracrine relation. *Am J Pathol.* 1999;155:421-428.

24. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, et al.: Vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). *Am J Pathol.* 2000;156:1733-1739
25. Jin KL, Mao XO, Greenberg DA.: Vascular endothelial growth factor: direct neuroprotective effect in in vitro ischemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:10242-10247.
26. Oosthuysen B, Moons L, Storkebaum E, et al.: Deletion of the hypoxia-response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration. *Nat Genet.* 2001;28:131-138.
27. Kilic U, Kilic E, Jarve A, et al.: Human vascular endothelial growth factor protects axotomized retinal ganglion cells in vivo by activating ERK-1/2 and Akt pathways. *J Neurosci.* 2006;26:12439-12446.
28. Ng YS, Krilleke D, Shima DT.: VEGF function in vascular pathogenesis. *Exp Cell Res.* 2006;312:527-537.
29. Gerber HP, Hillan KJ, Ryan AM, et al.: VEGF is required for growth and survival in neonatal mice. *Development.* 1999;126:1149-1159.
30. Baffert F, Le T, Sennino B, et al.: Cellular changes in normal blood capillaries undergoing regression after inhibition of VEGF signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290:547-559.
31. Kim I, Ryan AM, Rohan R, et al.: Constitutive expression of VEGF, VEGFR-1, and VEGFR-2 in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:2115-2121.
32. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, et al.: Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1994;118:445-450.
33. Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ, et al.: Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch ophthalmol.* 1996;114:66-71.
34. Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, et al.: Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:338-346.
35. Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, et al.: Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology.* 1996;120:338-346.
36. Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, et al.: Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol.* 1997;81:154-162.
37. Wells JA, Murthy R, Chibber R, et al.: Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in the vitreous of patients with subretinal neovascularisation. *Br J Ophthalmol.* 1996;80:363-366.
38. Rakic JM, Lambert V, Devy L, et al.: Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:3186-3193.
39. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group, D'Amico DJ, Masonson HN, Patel M, et al.: Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology.* 2006;113:992-1001.
40. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA.: Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2005;36:331-335.