



Overlerde Anjiyogenezi Etkileyen Faktörler Factors Affecting Angiogenesis in Ovaries

Latife Seyran Çelik¹, Ufuk Özgü Mete¹

¹Çukurova Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

Angiogenesis is the process of new capillary formation from preexisting vessels that occurs in both the physiological and pathological processes in our body. Ovarian angiogenesis participates in normal ovarian physiologic activation, various ovarian diseases and neoplasms throughout the follicular and luteal phases of the ovarian cycle. The normal ovarian function modulated by a wide range of proangiogenic and antiangiogenic factors that directly affects angiogenesis. The most important of these factors are vascular endothelial growth factor, epidermal growth factor, fibroblast growth factor, angiotensin II, matrix metalloproteinases as well as many other factors are involved in this process. Today increased knowledge in this issues will enable the emergence of new therapeutic approaches in the understanding and treatment of pathogenesis of many diseases.

Key words: Angiogenesis, angiogenesis inhibitors, ovary.

ÖZ

Daha önce oluşan kan damarlarından filizlenme yoluyla yeni kan damarlarının oluşum süreci olan anjiyogenez, vücudumuzda hem fizyolojik hem de patolojik birçok durumda görülmektedir. Overlerde anjiyogenez, ovaryan siklusun foliküler ve luteal fazları sırasında normal ovaryan fizyolojik aktivasyonda ve çeşitli ovaryan hastalıklar ile neoplazilerde önemli rol oynamaktadır. Overlerde normal fonksiyon, anjiyogenezi etkileyen birçok proanjiyogenik ve antianjiyogenik faktörler aracılığıyla gerçekleşir. Bu faktörlerin en önemlileri vasküler endotelial büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, anjiyotensin II ve matriks metalloproteinazlar olmakla birlikte, diğer birçok faktör de bu süreçte yer almaktadır. Günümüzde bu konuda artan bilgi birikimi birçok hastalığın patogenezinin anlaşılmasına ve tedavisinde yeni terapötik yaklaşımların ortaya çıkmasına olanak sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Anjiyogenezis, anjiyogenez inhibitörleri, over.



Giriş

Overler, gamet hücreleri olan oositlerin üretimi ve hormon sekresyonu olmak üzere iki önemli fonksiyona sahiptir. Korteks ve medulla olmak üzere iki bölge halinde düzenlenen overlerde dışta yer alan korteks, büyüklük ve yapıları değişiklik gösteren, gelişimin farklı evrelerindeki foliküller ile korpus luteum ve atretik folikülleri içerir¹. Ovaryan foliküller, oosit büyümesi ve olgunlaşması için gerekli çevreyi sağlayan memeli overlerinin yapısal ve fonksiyonel birimidirler². Foliküller somatik hücreler (granüloza hücreleri ve teka hücreleri) ile çevrili olup, gelişim evrelerine göre preantral (primordiyal, primer ve sekonder) ve antral (tersiyer ve preovulatuvar) foliküller olarak sınıflandırılırlar³. Ovaryan foliküller gelişimleri süresince oksijen, hormonlar ve besinlerin alımı ve bunun yanında CO₂ ve diğer metabolitlerin atılımı için yeterli kan desteğine ihtiyaç duyarlar. Yeterli vasküler desteğin sağlanması, dominant folikülün olgunlaşması ve seçilimi açısından da oldukça önemlidir⁴.

Ovaryan siklus, foliküler gelişim, korpus luteum oluşumu ve fonksiyonunun devamlılığı için gerekli hücrese proliferasyon, farklanma ve dönüşüm olaylarının tekrarlanmasıyla karakterize bir süreçtir. Korpus luteum oluşumu, preovulatuvar folikülün teka interna ve granüloza hücre tabakalarında meydana gelen bir seri morfolojik ve biyokimyasal değişiklikler ile başlatılır. Folikülün veya yeni korpus luteum dokusunun gelişimi, yeni kan damarlarının oluşumu ve fonksiyonel kan desteğinin sağlanmasına bağlıdır. Foliküler gelişim ve korpus luteum oluşumu süresince gerçekleşen anjiyogenezin ve bu kompleks süreçte rol oynayan anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörlerin rollerinin anlaşılması, memeli fertilitésinin düzenlenmesi açısından önemli sonuçların elde edilmesini sağlayacaktır⁵.

Anjiyogenez

Vasküler sistemin gelişimi, vaskülogenez ve anjiyogenez olmak üzere iki farklı süreç ile gerçekleşir. Embriyo gelişimi sırasında vaskülogenez ile endotelial prekürsörlerden kan damarları farklanırken, yetişkinlerde ise anjiyogenez adı verilen bir süreçle, daha önce oluşan damar yapılarından filizlenme yolu ile yeni kan damarlarının oluşumu gerçekleşir⁶. Filizlenme yoluyla meydana gelen anjiyogenez, bir damardaki endotelial hücreleri çevreleyen bazal membranın enzimatik degradasyonu ve bunu takiben anjiyogenik uyarıya cevap olarak endotelial hücrelerin komşu stromaya göçünü ve proliferasyonunu kapsar. Endotelial hücrelerin farklanması ve maturasyonu, lümen oluşumu, perisitlerin göçü ve tüplerin kıvrımlarının birleşimi ile yeni kan damarlarının oluşum süreci tamamlanır^{6,7}.

Anjiyogenez yetişkinlerde embriyonik gelişim, ovaryan siklusu da kapsayan üreme fonksiyonları ve yara iyileşmesinde çok önemlidir. Bunun yanında romatoid artrit (eklem iltihabı), retinopatiler, sedef hastalığı, foliküler kist oluşumu, polikistik over, ovaryan hiperstimülasyon sendromu ile benign ve malign ovaryan tümörler gibi patolojler, yeni vasküler damarların gelişimine bağlı proliferatif süreçler olup, bu gibi durumlarda anormal anjiyogenez meydana gelmektedir^{8,9,10}. Anjiyogenez gerçekleşmediği sürece, besin desteği ve atık maddelerin uzaklaştırılması sağlanamayacağından dolayı, tümör yayılımı sınırlandırılır ve 1-2 mm ötesine ulaşamaz. Bu nedenle anjiyogenez solid tümörlerin ve metastazların yayılımında da oldukça önemlidir¹⁰.

Anjiyogenezi başlatan ve devam ettiren sinyaller oldukça karmaşık ve komplekstir. Proanjiyogenik sitokinler ve büyüme faktörleri; vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), anjiyopöietinler, dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β), platelet kökenli büyüme faktörleri (PDGFs), tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), epidermal büyüme faktörü (EGF), interlökin-8 (IL-8) ile inflamatuvar hücreler (mast hücreleri, makrofajlar) perisitler, keratinositler veya tümör hücreleri tarafından sentezlenen anjiyogeninlerdir. Bu faktörlerden bazıları endotelial hücreler üzerindeki reseptörlerine bağlanarak proliferasyon ve/veya migrasyonu indüklemek üzere direkt etki ederken, bazıları lokal stromal veya inflamatuvar hücreler üzerine etki ederek anjiyogenezi stimüle ederler⁹. Anjiyogenez endotelial hücrelerin çevre stroma/dokulara göçü/invazyonu süreçlerini kapsadığından; matris metalloproteinazlar (MMP'ler) gibi birtakım proteazlar da bu süreçte oldukça önemli rol oynarlar. MMP'ler proanjiyogenik faktörlerin salınımı, integrinler ve adhezyon reseptörleri gibi birtakım büyüme faktörleri ve reseptörlerin yönlendirilmesi ve endojenöz antianjiyogenik bileşenlerin üretilmesinde gereklidirler^{11,12}. Ekstra-sellüler matris ve bazal membran komponentleri de endotelial hücreler üzerindeki integrinlere bağlanarak hem proanjiyogenik ve hem de antianjiyogenik sinyallerin aktarımında görev alırlar. Örneğin fibriler tip IV kollajen, anjiyogenik endotelial hücreler üzerinde eksprese olan integrin $\alpha 1\beta 1$ ve $\alpha 2\beta 1$ tarafından bağlanarak endotelial hücrelerin proliferasyonu ve migrasyonunu indüklerken, degrade haldeki tip V kollajen $\alpha v\beta 3$ integrinlerine bağlanır ve endotelial hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu inhibe eder. Bunların yanında anjiyogenezin birçok endojenöz inhibitörü de mevcuttur. Kollajenlerin biyoaktif haldeki yarıklanmış formları olan endostatin, tumstatin, arrestin ve canstatin endotelial hücre yüzey integrinlerine bağlanarak proliferasyonu ve migrasyonu inhibe ederler^{13,14}. Normal fizyolojik anjiyogenez sürecinde,

anjyogenik faktör sinyalizasyonu, MMP sinyalizasyonu/aktivasyonu, endojenöz anjiyogenez inhibitörleri ve MMP inhibitörleri arasında sıkı kontrol edilen bir denge vardır. Patolojik anjiyogenezde ise bu dengeler bozulur¹⁰.

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada, ovaryan dokuların (foliküler ve luteal hücreler) proliferasyonu üzerine büyüme faktörleri ve sitokinlerin etkileri değerlendirilmiştir. Overler, anjiyogenik aktivite aracılığıyla üretilen lokal büyüme faktörlerinin varlığının saptandığı ilk organlardan biridir⁵.

Overlerde Fizyolojik Anjiyogenez

Yetişkin overlerde vaskülarizasyon foliküller arasında eşit dağılım göstermemekte, yalnızca geç foliküler evrede ortaya çıkan teka hücre tabakalarında damarların mevcut olduğu bilinmektedir. Primordiyal foliküller ve preantral foliküller vasküler desteğe sahip değildir. Martelli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 110 µm çapa ulaşan preantral foliküllerde otonom bir vasküler desteğin var olmaya başladığı tespit edilmiştir¹⁵. Bununla birlikte foliküler antrum gelişirken teka tabakasının, teka interna ve teka eksternada yerleşim gösteren iki kapiller ağdan oluşan vasküler bir yapı kazandığı kaydedilmiştir¹⁶.

Yapılan immünohistokimyasal bir çalışmada primordiyal ve primer foliküllerin granüloza hücrelerinde VEGF boyamasının negatif olduğu, preantral aşamada ise zayıf şekilde boyandığı ve folikülogenez süresince bu boyanmanın devam ettiği gözlenmiştir. Gelişmekte olan foliküllerin teka interna hücreleri ise teka tabakası içerisinde vasküler endotelial hücrelerin proliferasyonuna hücre nükleer antijenleri ile bağlantılı olarak güçlü VEGF pozitif boyanma göstermektedir⁵.

Yeterli vasküler desteğin sağlanması ovulasyona gidecek olan dominant folikülün seçimi ve maturasyonunda sınırlayıcı bir adımdır¹⁶. Yapılan bazı çalışmalar anjiyogenezin, ovulasyonun meydana gelmesi için gerekli fonksiyonel adaptasyon olan vazodilatasyonu takiben oluşabileceği gibi teka tabakasının endokrin fonksiyonunun gelişimi ile de meydana gelebileceğini göstermektedir¹⁷. Bu yüzden, foliküler gelişim sürecinde teka hücre anjiyogenezinin önemli ölçüde etkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır¹⁸.

Teka tabakasına ait vasküler ağın büyüme ve gelişimi, granüloza hücreleri tarafından üretilen birçok parakrin ve anjiyogenik faktörün kontrolündedir. Bu faktörlere ek olarak foliküler gelişimi takiben artan seviyelerde gözlenen VEGF de antral folikül gelişiminin erken evreleri

süresince primitif kapiller ağ oluşumunu indüklemektedir. Bunun yanında, anjiyogenezin regülasyonunun farklı gelişim süreçlerinde etki gösteren diğer birçok faktör arasındaki etkileşime de bağlı olabileceği bilinmektedir. Bunlardan bir kısmı büyümeyi stimüle ederken diğerleri de daha kompleks vasküler yapılara ait endotelial hücre organizasyonunun yönetilmesinde rol almaktadırlar⁴.

Korpus luteum gelişimi başladığında, teka tabakasındaki kapiller filizler granüloza hücre tabakasına doğru göç etmeye ve granüloza hücre tabakasının katlantıları içerisine doğru büyümeye başlarlar. Luteal anjiyogenez boyunca yeni kapillerlerin gelişimi; bazal membranda meydana gelen değişiklikler, endotelial hücrelerin migrasyonu ve proliferasyonu ve kapiller lümen gelişimini içeren olaylar kaskadını takiben gerçekleşir¹⁹.

Proanjiyogenik Büyüme Faktörleri

Mikrovasküler büyüme veya anjiyogenez normal foliküler ve luteal fonksiyon için oldukça önemli bir süreçtir. Ovaryan dokularda meydana gelen anjiyogenez, birçok dokuda ortak olan anjiyogenik faktörler tarafından düzenlenmektedir. Hem ovaryan foliküller hem de korpus luteum, VEGF ve FGF ailesi üyesi anjiyogenik faktörlere ve aynı zamanda bunlara ait reseptörlere sahiptir²⁰

Anjiyogenik faktör ekspresyonları, oksijen stresi, yaşlanma, endokrin veya lokal faktörler gibi birtakım parametrelerle düzenlemekte olup normal ve patolojik dokularda lokal oksijen konsantrasyonlarının (Hipoksi) anjiyogenez sürecinin primer başlatıcısı olduğuna inanılmaktadır²¹. Overlerde proanjiyogenik faktörler vasküler permeabiliteyi artırır, antrum oluşumu ve foliküler yırtılmayı indükleyen olayları desteklerler¹⁸. Fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2), VEGF, angiotensin II (ANG II), insulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), EGF, angiyopietin ve endotelin-1 (ET-1) iyi bilinen anjiyogenik faktörlerdir. Bunun yanında, anjiyogenez sürecindeki en önemli faktörler FGF-2, VEGF ve ANG II'dir⁷.

Antianjiyogenik Büyüme Faktörleri

Anjiyogenez, proanjiyogenik faktörlerin yanı sıra, trombospandin, anjiyostatin, endostatin, hyaluronik asit, platelet faktör-4, TNF- α ve interferon gamma (IFN γ) gibi birçok inhibitör faktör ile de düzenlenmektedir. Bu faktörler endotelial hücre proliferasyonu ve migrasyonunun yanında, in vitro kapiller formasyonunu da bloke etmektedirler²². Trombospandin 1 ve 2, reseptörleri olan CD36'ya bağlanarak anjiyogenezi inhibe etmekte ve

endotelial hücre apoptozunu indüklemektedirler²³. Platelet faktör-4 ise FGF-2 ile kompleks oluşturmakta ve FGF-2'nin reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek hem in vitro hem de in vivo olarak anjiyogenezi inhibe etmektedir⁴

Tümör Anjiyogenezi

Tümör anjiyogenezi, antianjiyogenik sinyallerden çok proanjiyogenik sinyaller doğrultusunda değişen bir dengedir ve genellikle erken (prealign) evrelerde meydana gelir⁹. Tümörlerde bu dengenin bozulmasını tetikleyen sinyaller; hipoksi ve asidozis gibi metabolik stresler, belirli onkogenleri aktive eden veya tümör supresör genleri inaktive eden/silen genetik mutasyonlar ve tümör/lezyonlar içerisindeki immün/inflamatuvar yanıtların varlığıdır²⁴.

Tümör dokusuna ait kan damarları normal kan damarlarından daha farklıdır. Tümör damarlanması, kıvrıntılı yapısı ve damar çaplarının düzensiz şekilde genişlemesi açısından oldukça karmaşıktır. Tümör mikro damarlanmasında, arter, arteriyol, kapiller, postkapiller venül, venül ve ven yapıları bozulmakta, tümör içerisinde seyreden damarsal yapılanmalarda heterojeniteler izlenmekte olup lümen başına düşen endotelial hücre sayısı artmaktadır²⁵. Damar çaplarının düzensiz dağılımı, perisitlerin veya perisit fonksiyonlarının azalması ve buna bağlı olarak tümör hücrelerinden VEGF ve diğer anjiyogenik faktörlerin düzensiz ekspresyonundan kaynaklanır^{24,26}.

Tümör dokusunun büyümesi, invazyonu ve metastazı için gerekli oksijen, besin maddeleri ve büyüme faktörlerinin sağlanması için yeni kan damarlarının oluşumuna gerek vardır. Bu nedenle, tümör hücrelerinden salgılanan faktörler ile anjiyogenezi uyarılmaktadır. Tümör kitlesi 1-2mm³ lük boyuta ulaştığında besin ve oksijen desteği için anjiyogenezi uyarılır. Yeni damar oluşumu gerçekleşmediğinde ise tümör dokusu etraf dokudan difüzyon ile beslenir ve en fazla 0,5-1mm³ lük boyutlara ulaşabilir. Tümör dokusunun daha fazla büyüebilmesi için anjiyogenezi şarttır²⁵.

Matriks Metalloproteinazlar

Matriks metalloproteinazlar, çinko metalloproteinazların astasin ailesi olarak adlandırılan oldukça geniş yayımlı bir protein ailesinin üyeleridirler. Matriks metalloproteinazlar, bazal membran ve ekstra-sellüler matriks yıkımından sorumlu çinko-bağımlı endopeptidazlardır²⁷. İnsanda MMP ailesi yapısal ve fonksiyonel özelliklerine göre kollajenazlar, jelatinazlar,

stromelizinler, membran tip (MT) ve diğer bir heterojenöz alt grup olmak üzere 5 grup altında incelenir²⁸.

Bu 5 grup ekstra-sellüler matriks parçalayıcı enzim, ortak fonksiyonel domainler ve aktivasyon mekanizmalarına sahiptir. Proteolitik aktiviteleri gerçekleştirebilmek için, aktive olmalarını gerektiren latent proformda (zimojenler) sentezlenip salgılanırlar (MT-MMP'ler hariç), aktif bölgeleri Zn^{+2} içerir, stabilitelelerini sürdürmek için Ca^{+2} 'a ihtiyaç duyarlar, nötral pH'ta fonksiyon gösterirler ve spesifik metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMP) ile inhibe olurlar²⁸. Matriks metalloproteinazların doğal inhibitörleri $\alpha 2$ -makroglobulin ve TIMP'lardır. Bunlardan TIMP'lar dokuda anahtar inhibitörler olarak kabul edilmektedirler ve 4 adet iyi bilinen memeli TIMP proteini (TIMP1, TIMP2, TIMP3, TIMP4) mevcuttur²⁹.

MMP sentezi ilk olarak transkripsiyonel seviyede düzenlenir. Birçok uyarıcı ve baskılayıcı faktörler aracılığıyla düzenlenen MMP ekspresyonu, çoklu sinyal yolları ile sürdürülür. Bunların arasında hücre stres durumu, hücre şeklinde ve proteazların kendilerinde meydana gelen değişiklikler ve birçok faktör yer alır. Bu faktörler; forbol esterler, integrin kökenli sinyaller, sitokinler ve büyüme faktörleri olan interlökinler, interferonlar, EGF, Sinir Büyüme Faktörü (NGF), Keratinosit Büyüme Faktörü (KGF), Temel Fibroblast Büyüme Faktörü (bFGF), VEGF, Platelet Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF), Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF- α), Tümör Nekroz Faktör Beta (TNF- β) ve ekstra-sellüler matriks metalloproteinaz uyarıcı (EMMPRIN)'dir²⁸.

MMP türlerinin tamamı üreme siklusunun normal fizyolojisi ve patolojisinde görev almaktadırlar. Memeli overlerinin başlıca MMP-1,3,9 ve diğer MMP'ler yanında, MMP doku inhibitörlerini de eksprese ettikleri yapılan çalışmalarca desteklenmiştir²⁸. Overlerin hormon sekresyonu ve oosit üretimi olmak üzere her iki fonksiyonu da dinamik ve yoğun bir siklik doku remodelizasyonunu gerektirmektedir. Bu durum da MMP'lerin ovaryan siklus kapsamındaki foliküler gelişim, ovulasyon ve korpus luteum oluşumunda rol aldıklarının düşünülmesine yol açmıştır. Bir folikülün yaşam süresi boyunca MMP'lerin ovaryan doku remodelizasyonundaki rolü birçok çalışmada gösterilmiştir. Folikülogenez sürecinde, jelatinazlar olan MMP-2, MMP-9, kollajenaz olan MMP-1 ve tüm metalloproteinaz inhibitörlerinin insan fetal testis ve overlerinde, mid gestasyon süresince eksprese olduğu gözlenmiştir. MMP'ler ve MMP inhibitörlerinin oogonyum/oosit sitoplazmasında, farklı yoğunluklarda eksprese oldukları tespit edilirken; MMP-1, TIMP2 ve TIMP-3'ün aynı zamanda ovaryan stromada da var oldukları

gözlenmiştir³⁰.

Ovulasyon süreci olgun oositin salınabilmesi için foliküler duvarın proteolitik degradasyonuna ihtiyaç duyar ve bu süreçte ekstra-sellüler matriks içerisinde birtakım yapısal değişiklikler meydana gelir. Ovulasyon sürecinde teka interna ve eksterna tabakaları, interstisyel bezler ve germinal epitelde MMP-1 protein ekspresyonları gözlenmiş ve ovulasyon anının yaklaşmasıyla birlikte folikülün apeksinde yerleşim gösteren kapiller laminada MMP-1 varlığının ve aktivitesinin arttığı kaydedilmiştir. Bunun yanında MT1-MMP'nin foliküler gelişim süresince, foliküllerde matriks degrade edici proteaz olarak görev aldığı, ovulasyondan hemen önce ise preovulatuvar foliküllerin etrafındaki teka-interstisyel hücrelerde proMMP-2 aktivatörü olarak görev aldığı gözlenmiştir. Korpus luteum oluşumu ve gerilemesi ise yoğun doku remodelizasyon sürecini kapsar ve her iki sürecin de başlıca MMP-9 ve TIMP oranları aracılığıyla düzenlendiği belirtilmektedir²⁸.

Matriks Metalloproteinazların Proanjyogenik Roller

Ekstra-sellüler matriks komponentlerini degrade ederek göç eden endotel hücreler için yeni bir yol açması, MMP'lerin anjyogenez sürecindeki gerekliliklerini vurgulamaktadır ve MMP'ler pro ve antianjyogenik süreçlerle ilgili birçok yolda görev almaktadırlar. Yapılan çalışmalar MMP'lerin endotel hücre göçü ve tüp formasyonunda önemli roller üstlendiğini ve endotel hücrelerin birçok farklı MMP ve TIMP'ları eksprese ettiğini göstermektedir^{9,31}.

MMP'ler MT1-MMP ile birlikte endotel hücre göçü ve fibrin bariyerlerinin invazyonunda görev alırlar. MMP-7 endotel hücre proliferasyonunu artırır, endotel hücrelerinden MMP-1 ve MMP-2 ekspresyonunu upregüle eder ve in vivo anjyogenezin düzenlenmesinde rol alır. Ekzöjenöz MMP-9 in vitro endotel hücre büyümesini artırır⁹.

Matriks Metalloproteinazlar ve Anjyogenik Faktörlerin Ovaryan Karsinoma Üzerindeki Roller

Ovaryan kanserin erken ve geniş çaplı metastatik yayılım özelliği, bu hastalığın ilerlemesinde anjyogenezin önemli bir rolü olduğunu göstermektedir²⁷. Büyüme faktörleri ve sitokinlerin üretimi, spesifik proteinazlar aracılığıyla bazal membran yıkımı³², ovaryan kanser ile ilişkili anjyogenez ve tümör yayılımından sorumludur. Bu yüzden bu faktörlerin tanımlanması teşhis ve tedavi için önemli bilgilerin elde edilmesini sağlar²⁷.

Ovaryan kanser hücrelerinin invazyonu ve metastatik kapasitesi, ekstra-sellüler matriks ve bazal membran komponentlerini degrade etme yetenekleri ile ilişkilendirilebilir. Ekstra-sellüler matriks yıkımı metastatik kaskadın başlatılmasında önemli bir adımdır ve serin proteazlar, sistein proteazlar ve MMP'ler gibi aktif proteolitik enzimlere ihtiyaç duyulur. MMP'ler birçok ekstra-sellüler matriks protein sınıfının proteolitik aktivitesinde önemli rol oynamaktadırlar. MMP'ler tümör gelişiminde, hem primer hem de metastatik alanlarda, primer ve metastatik tümörlerin gelişim sürecinin başlatılması ve sürdürülmesi için gerekli çevrenin yaratılması ve devamlılığında anahtar düzenleyicilerdir³³. MMP'ler diğer selüler ve ekstra-sellüler matriks proteinleriyle de kompleks etkileşimler göstermektedirler ve bu nedenle normal hücrel fonsiyonlarda olduğu gibi tümör invazyonu ve metastazında da önemli rollere sahiptirler³².

MMP-2 ve MMP-9 tüm bazal membranların komponenti olan tip IV kollajeni degrade etme yeteneğine sahiptir. MMP'lerin enzimatik aktivitesi genellikle TIMP'lar tarafından düzenlenmekte olup yapılan çalışmalar MMP-2 ve MMP-9'un hücre-yüzeyi aracılı aktivasyonunda TIMP ve MT-MMP'lerin de rolü olduğunu göstermiştir. Bazal membranı degrade ederek tümör hücrelerinin stromal ve vasküler invazyonunu kolaylaştırması sebebiyle MMP'lerin malign tümör invazyonu ve anjiyogenez için oldukça önemli olduğu belirtilmektedir³⁴. Yapılan çalışmalar insan tümörlerinde MMP-2 ve 9 ekspresyonunun arttığını göstermiş ve bu durum tümör saldırganlığı ve hayatta kalma ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, MMP-2 ve 9'un ovaryan kanser dokularında, asit sıvılarında ve kültüre edilmiş hücrelerde eksprese olduğu da belirtilmiştir. Deneysel çalışmalar, MMP-2 ve 9'un ovaryan kanser hücrelerinin invazyon ve metastazının ilerlemesinde önemli faktörler olduklarını göstermiş ve MMP inhibitörleri ile tedavi edilen ovaryan karsinoma ksenograftli hayvanlarda, daha az tümör ve asit oluşumu ve daha uzun yaşam süresi tespit edilmiştir²⁷.

Sonuç

Dişi üreme sistemi, insan vücudunda yaralanma meydana gelmeksizin, tekrarlayan sikluslarla anjiyogenezin meydana geldiği tek sistemdir. Foliküler gelişim, korpus luteum oluşumu gibi fizyolojik süreçler ile ovaryan kanserler ya da fertilité sorunlarına da neden olan over hastalıkları gibi patolojik durumlarda anjiyogenez önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle anjiyogenez sürecinde rol alan anjiyogenik ve antianjiyogenik faktörlerin ortaya konulması, bu hastalıkların patogenezinin daha iyi anlaşılması ve yeni tedavi seçeneklerinin ortaya

konulması açısından da önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Ross MH, Pawlina W. Histology: A Text and Atlas, 6th Edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
2. Telfer EE. The development of methods for isolation and culture of preantral follicles from bovine and porcine ovaries. *Theriogenology*. 1996;45:101-10.
3. Hulshof SCJ, Figueiredo JR, Bekers JF, Bevers MM, Van Den Hurk R. Isolation and characterization of preantral follicles from foetal bovine ovaries. *Vet Q*. 1994;2:78-80.
4. Bruno JB, Matos MHT, Chaves RN, Celestino JH, Saraiva MVA, Lima-Verde IB et al. Angiogenic factors and ovarian follicle development. *Anim Reprod Sci*. 2009;6:371-9.
5. Berisha B, Schams D, Rodler D, Pfaffl MW. Angiogenesis in the ovary-the most important regulatory event for follicle and corpus luteum development and function in cow - an overview. *Anat Histol Embryol*. 2016;45:124-30.
6. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature*. 1997;386:671-4.
7. Redmer DA, Doraiswamy V, Bortnem BJ, Fisher K, Jablonka-Shariff A, Grazul-Bilska AT et al. Evidence for a role of capillary pericytes in vascular growth of the developing ovine corpus luteum. *Biol Reprod*. 2001;65:879-89.
8. Abulafia o, Sherer DM. Angiogenesis of the ovary. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:240-6.
9. Rundhaug JE. Matrix metalloproteinases and angiogenesis. *J Cell Mol Med*. 2005;9:267-.
10. Bamberger ES, Perrett CW. Angiogenesis in epithelial ovarian cancer. *Mol Pathol*. 2002;55:348-59.
11. Liekens S, De Clercq E, Neyts J. Angiogenesis: regulators and clinical applications. *Biochem Pharmacol*. 2001;61:253-7.
12. Stetler-Stevenson WG. Matrix metalloproteinases in angiogenesis: A moving target for therapeutic intervention. *J Clin Invest*. 1999;103:1237-41.
13. Kalluri R. Basement membranes: Structure, assembly and role in tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:422-33.
14. Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:727-39.
15. Martelli A, Bernabò N, Berardinelli P, Russo V, Rinaldi C, Di Giacinto O et al. Vascular supply as a discriminating for pig preantral follicle selection. *Reproduction*. 2009;137:45-58.
16. Stouffer RL, Martínez-Chequer JC, Molskness TA, Xu F, Hazzard TM. Regulation and action of angiogenic factors in the primate ovary. *Arch Med Res*. 2001;32:567-75.

17. Jiang JY, Macchiarelli G, Tsang BK, Sato E. Capillary angiogenesis and degeneration in bovine ovarian antral follicles. *Reproduction*. 2003;125:211-23.
18. Tamanini C, De Ambrogio M. Angiogenesis in developing follicle and corpus luteum. *Reprod Dom Anim*. 2004;39:206-16.
19. Plendl J. Angiogenesis and vascular regression in the ovary. *Anat Histol Embryol*. 2000;29:257-66.
20. Doraiswamy V, Knutson DL, Grazul-Bilska AT, Redmer DA, Reynolds LP. Fibroblast growth factor receptor (FGFR)-1 and -2 in the ovine corpus luteum throughout the estrous cycle. *Growth Factors*. 1998;16:125-35.
21. Hazzard TM, Stouffer RL. Angiogenesis in ovarian follicular and luteal development. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000;4:883-900.
22. Espinosa-Cervantes MC, Rosado-Garcia A. Angiogenesis in reproductive physiology: follicular development, formation and maintenance of the corpus luteum. *Ginecol Obstet Mex*. 2002;70:17-27.
23. Petrik JJ, Gentry PA, Feige JJ, Lamarre J. Expression and localization of thrombospondin-1 and -2 and their cell surface receptor, CD36, during rat follicular development and formation of the corpus luteum. *Biol Reprod*, 2002;67:1522-31.
24. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*. 2000;407:249-57.
25. Demirel E, Ayten Ö, Taş D. Angiogenesis and anti-angiogenic treatments. *J Clin Anal Med*. 2014;5:75-9.
26. Ruoslahti E. Specialization of tumor vasculature. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:83-90.
27. Manenti L, Paganoni P, Floriani I, Landoni F, Torri V, Buda A et al. Expression levels of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 and 2 in the plasma of patients with ovarian carcinoma. *Eur J Cancer*. 2003;39:1948-56.
28. Goldman S, Shalev E. The role of the matrix metalloproteinases in human endometrial and ovarian cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;111:109-121.
29. Brew K, Dinakarandian D, Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1477:267-83.
30. Robinson LL, Sznajder NA, Riley SC, Anderson RA. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human fetal testis and ovary. *Mol Hum Reprod*. 2001;7:641-8.
31. John A, Tuszynski G. The role of matrix metalloproteinases in tumor angiogenesis and tumor metastasis. *Pathol Oncol Res*. 2001;7:14-23.
32. Abdelazim IA, Abu faza ML, Al-Kadi M. Immunorexpression of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) in epithelial ovarian cancers (EOCs). *Asian Pacific Journal of Reproduction*. 2013;2:136-41.

33. Kamel H, Abdelazim I, Habib SM, El Shourbagy MA, Ahmed NS. Immunoexpression of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) in malignant ovarian epithelial tumours. J Obstet Gynaecol Can. 2010;32:580-6.
34. Davidson B, Goldberg I, Gotlieb WH, Kopolovic J, Ben-Baruch G, Nesland JM et al. The prognostic value of metalloproteinases and angiogenic factors in ovarian carcinoma. Mol Cell Endocrinol. 2002;22;187:39-45.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Latife Seyran Çelik
Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Adana, Turkey
e-mail: latifecelikk@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 27.01.2017**Kabul tarihi/ Accepted:** 19.02.2017