



## MECHANIZMY PROWADZĄCE DO ANGIOGENEZY W NOWOTWORACH

Magdalena Tchorzewska<sup>1,2</sup>, Malwina Kowalik<sup>1,2</sup>, Adrianna Kuliś<sup>1,2</sup>, Wioletta Olejarz<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Zakład Biochemii i Farmakogenomiki, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Banacha 1, 02-097 Warszawa

<sup>2</sup> Centrum Badań Przedklinicznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Banacha 1b, 02-097 Warszawa

\*autorka korespondująca, tel: + 48 22 116 6185, e-mail: [wioletta.olejarz@wum.edu.pl](mailto:wioletta.olejarz@wum.edu.pl)

Otrzymany 21.08.2019, zaakceptowany 07.11.2019, zamieszczony 27.12.2019

### STRESZCZENIE

Angiogeneza jest tworzeniem nowych naczyń krwionośnych z już istniejących. Jest to proces wieloetapowy podlegający ścisłej regulacji, tzn. można wyróżnić szereg czynników oraz substancji stymulujących i hamujących ten proces. Do głównych związków proangiogennych zaliczamy czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). Spośród wielu inhibitorów angiogenezy ważną rolę odgrywa: angiostatyna, endostatyna, trombospodyna. W warunkach prawidłowych występuje równowaga pomiędzy czynnikami pro- i antyangiogennymi. Przewaga czynników proangiogennych sprzyja rozwojowi transformacji złośliwej nowotworów. Własna sieć naczyń krwionośnych to bardzo ważny element mikrośrodowiska nowotworowego. Angiogeneza nowotworów pozwala na dostarczanie tlenu, składników odżywczych, czynników wzrostu i rozprzestrzeniania się nowotworów do odległych miejsc. Zahamowanie angiogenezy okazuje się być ważnym czynnikiem prognostycznym w leczeniu nowotworów.

**SŁOWA KLUCZOWE:** angiogeneza, VEGF, angiopoetyna, nowotwór, terapia antyangiogenna.

### ABSTRACT

#### MECHANISMS LEADING TO ANGIOGENESIS IN CANCERS

Angiogenesis is a multi-stage process which involves the formation of capillaries from the preexisting vasculature. There can be distinguished a number of functions and substances that stimulate and inhibit this process, known as an angiogenesis stimulator or inhibitor. Vascular endothelial growth factor (VEGF), are the main chemical signals that induce blood formation. Among many angiogenesis inhibitors, angiostatin, endostatin and thrombospondin play an important role. It is very important to keep a balance between activators and inhibitors. Large amount of angiogenesis stimulator may cause progression to malignant cancer. Tumor angiogenesis allows for supply of oxygen, nutrients, growth factors, and tumor dissemination to distant sites. Inhibition of angiogenesis appears to be an important prognostic factor in the treatment of cancer.

**KEYWORDS:** angiogenesis, VEGF, angiopoietin, cancer, anti-angiogenic therapy.

### 1. Wstęp

Angiogeneza jest tworzeniem nowych naczyń krwionośnych z już istniejących. Jest to proces wieloetapowy, który podlega ścisłej regulacji przez szereg substancji działających proangiogennie i antyangiogennie [1]. Fizjologicznie jest niezbędna przy implantacji zarodka do błony śluzowej macicy i tworzeniu łożyska, gojeniu się ran, czy rozwoju krążenia obocznego w celu poprawy perfuzji narządu [2]. Zaburzony przebieg tego zjawiska przyczynia się do różnych schorzeń kardiologicznych, gastrologicznych, a nawet do neowaskularyzacji naczyniówkowej, która nieleczona może prowadzić do ślepoty [3]. Naczynia zapewniają utlenowanie oraz zaspokajają zapotrzebowanie komórek nowotworowych na substancje odżywcze i wzrostowe [4]. Aby guzy rozwijały się pod względem wielkości i potencjału przerzutowego, muszą doprowadzić do tzw. przetąchnika angiogenego, "angiogenic switch", poprzez zakłócenie lokalnej równowagi czynników proangiogennych i antyangiogennych. Często nowotwory zwiększają ekspresję czynników proangiogennych, takich jak VEGF, co pozwala im dokonać tej zmiany [5]. Małe, awaskularne nowotwory (1-2 mm<sup>3</sup>) zaczynają

rozwijać się dopiero, gdy zostaną aktywowane geny kodujące czynniki proangiogenne i nastąpi zachwianie równowagi między czynnikami proangiogennymi a czynnikami antyangiogennymi [4,6]. Powstające komórki nowotworowe mają różne właściwości: oporność na egzogenne inhibitory wzrostu, apoptozę, nieograniczony potencjał replikacyjny, zdolność wytwarzania własnych czynników wzrostowych czy ucieczka spod nadzoru immunologicznego [4]. Dzięki wydzielaniu szeregu substancji (mediatorów) komórki guza przyczyniają się do tworzenia mikrośrodowiska. W skład mikrośrodowiska nowotworowego wchodzi: fibroblasty, komórki układu odpornościowego, komórki śródbłonne naczyń krwionośnych i limfatycznych oraz macierz pozakomórkowa. Komórki mikrośrodowiska biorą udział w dwóch powiązanych procesach, dzięki którym komórki nowotworowe zyskują pewnego rodzaju „autonomię” [7]. Biorą udział w angiogenezie oraz hamowaniu odpowiedzi immunologicznej (immunosupresji), przez co stanowią kluczowe cele terapeutyczne w chorobach nowotworowych [8]. Powstanie nowotworowych naczyń krwionośnych umożliwi komórkom nowotworowym zasiedlenie odległych narządów i powstawanie przerzutów [9].

## 2. Udział komórek w nowotworzeniu

Szereg danych wskazuje na istotną rolę reakcji zapalnej w powstawaniu mikrośrodowiska nowotworowego. Zakażenia bakteryjne lub wirusowe, które mogą być przyczyną przewlekłego zapalenia są to silne „sygnały zagrożenia” generowane *in situ*, które aktywują receptory Toll-podobne (TLR) na komórkach i indukują masowe uwalnianie reaktywnych form tlenu (ROS), chemokin, cytokin i enzymów [10]. Mikrośrodowisko jest narażone na gromadzenie dodatkowych zmian genetycznych przez przekształcone, niestabilne komórki tkanki. Jak powszechnie wiadomo niektóre nowotwory są związane z charakterystycznymi patogenami i powodowanym przez nie przewlekłym zapaleniem, np. rak żołądka z *Helicobacter pylori*, rak szyjki macicy z HPV, rak wątroby z wirusami zapalenia wątroby typu B i C, Mięsak Kaposiego z HHV-8, lub białaczka z limfocytów T u dorosłych z wirusem limfotropowym ludzkich komórek T [11].

Komórki nowotworowe, dzięki wydzielanym przez siebie różnym cytokinom i chemokinom, rekrutują komórki odpowiedzi zapalnej (makrofagi, neutrofile, eozynofile, komórki tuczne oraz komórki dendrytyczne) oraz fibroblasty [12].

### • Makrofagi

Swoiste dla nowotworu makrofagi M2 (TAM) stanowią największą część masy nowotworu (około 50%) [13]. Makrofagi M1 występujące w narządach prawidłowych, biorą udział w fagocytozie oraz produkują cytokiny prozapalne. Natomiast Makrofagi M2 pełnią funkcje immunosupresyjne, wydzielają IL-10 i TGF- $\beta$ . TAM wydzielają wiele czynników proangiogennych (VEGF, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) działających na komórki śródbłonna. Wydzielają również czynniki wzrostowe działające na komórki nowotworowe (EGF, IL-6, IL-8). Prekursory komórek TAM są rekrutowane z krwioobiegu przez komórki nowotworowe za pomocą chemokin (MCP-1 i MIP-1 $\alpha$ ) oraz czynników wzrostowych (VEGF i PIGF) [14].

### • Neutrofile

Neutrofile, znane również jako leukocyty polimorfojądrowe (PMN), są wytwarzane w szpiku kostnym w dużych ilościach, około  $10^{11}$  komórek dziennie. Są one ważnymi komórkami efektorowymi w odporności wrodzonej [15]. Ich mechanizmy, aktywowane po rozpoznaniu patogenu, opierają się przede wszystkim na: fagocytozie, degranulacji oraz na zewnątrzkomórkowej sieci neutrofilów (NET), czyli pułapkach zewnątrzkomórkowych [16]. Wykazano, że u pacjentów z zaawansowanym nowotworem złośliwym liczba neutrofilów we krwi wzrasta. Sposobem, jaki nowotwory wykorzystują do indukcji liczby neutrofilów jest wytwarzanie cytokin, takich jak czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF), IL-1 i IL-6 [17]. Neutrofile są źródłem VEGF [18]. Stanowią znaczące źródło metaloproteinazy 9 (MMP-9), będącej enzymem proteolitycznym rozszczepiającym substraty wewnątrzkomórkowe i modyfikującym macierz pozakomórkową, która uwalnia bioaktywny czynnik wzrostu fibroblastów-2 oraz VEGF z macierzy pozakomórkowej, indukując tym samym angiogenezę guza [19].

### • Eozynofile

Eozynofile należą do subpopulacji granulocytów, które charakteryzują się dwupłatowymi jądrami i dużymi ziarnistościami wewnątrzkomórkowymi. Pochodzą z pluripotencjalnych hematopoetycznych komórek macierzystych CD34+ oraz CD117+ i dojrzewają w szpiku kostnym, a po aktywacji migrują do narządów i tkanek [20]. Nowotwory układu

krwiotwórczego mogą przebiegać z pierwotną hipereozynofilią, wynikającą z rozrastania się klonu nowotworowego. Prawidłowy odsetek eozynofili jest zależny od cytokin: IL-5, -3 i -4 oraz czynnika wzrostu kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF). Obecność hipereozynofili zauważono u chorych z klonalnym rozrostem linii limfocytów T. Również białaczki: przewlekła szpikowa, ostra limfoblastyczna i eozynofilowa mogą charakteryzować się eozynofilią [21]. Eozynofile zawierają w swych ziarnistościach VEGF, bFGF, IL-6, CXCL8, GM-CSF, PDGF, TGF- $\beta$  i MMP9. Wykazano, że ulegają one degranulacji w rejonach niedotlenowanych i martwiczych [22].

### • Komórki tuczne

Komórki tuczne są komórkami układu odpornościowego, gromadzą się w nowotworach i mikrośrodowisku podczas progresji choroby, dzięki szerokiej gamie receptorów. Komórki te po stymulacji są w stanie wydelać m.in. czynniki proangiogenne, czynniki wzrostu oraz mediatory prozapalne (TNF- $\alpha$ ) i przeciwzapalne (IL-10) [23]. Komórki tuczne uwalniają kilka czynników proangiogennych, w tym FGF-2 i VEGF, IL-8, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  i czynnik wzrostu nerwów (NGF). Wykazano zwiększoną liczbę komórek tucznych w angiogenezie związanej z guzami naczyniowymi, jak również w szeregu nowotworów hematologicznych i litych, gdzie ich zwiększona ilość koreluje ze zwiększoną neowaskularyzacją, agresywnością nowotworu i złym rokowaniem [24].

### • Komórki dendrytyczne

Komórki dendrytyczne są komórkami prezentującymi antygen, dzięki temu dostarczają sygnały stymulujące do komórek układu odpornościowego. Jednak aktywowane, charakteryzują się zmniejszoną aktywnością wychwytu antygeny, a zwiększoną ekspresją kompleksu zgodności tkankowej II (MHC II), cząsteczek kostymulujących i receptora chemokin typu 7 (CCR7) [25]. Co więcej wyróżniają się wysoką zdolnością wytwarzania cytokin i aktywną migracją do drenujących węzłów chłonnych (dLNs), są silnymi induktorami odpowiedzi komórek T. Natomiast komórki dendrytyczne związane z nowotworem są wadliwe, jeśli chodzi o ich różnicowanie i aktywację, oraz są słabymi stymulatorami odpowiedzi immunologicznej [26]. Zmiany te zależą od różnych warunków, które powstają podczas progresji nowotworu, m.in. niedotlenienia, produkcji PGE2, IL-10, adenozyiny i zwiększonego poziomu mleczanów [27]. Konwencjonalne komórki dendrytyczne (cDC) wspierają angiogenezę zapalną we wtórnych węzłach chłonnych, zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio poprzez wydzielanie VEGF-A i VEGF-C oraz produkcję innych mediatorów obdarzonych właściwościami angiogennymi [28]. W mikrośrodowisku nowotworowym również cDC są masowo rekrutowane przez B-defensyny pochodzące z nowotworu, a w wyniku indukcji mogą się stać komórkami proangiogennymi [29].

### • Fibroblasty

Fibroblasty związane z nowotworem (CAF) nazywane są również miofibroblastami ze względu na to, że ich charakterystycznym markerem jest  $\alpha$ -aktyna. CAF wytwarzają wiele czynników wzrostowych m. in.: EGF, PDGF, FGF, HGF, IGF. Fibroblasty te biorą udział w angiogenezie poprzez wydzielanie metaloproteinaz, enzymów degradujących macierz pozakomórkową, m.in.: MMP2, MMP3, MMP9. Wytwarzają niektóre strukturalne białka macierzy pozakomórkowej (głównie: kolageny typu I, tenascynę), białka błony podstawnej (kolagen IV i lamininę) [30]. Aktywowane fibroblasty wytwarzają IL-1 $\beta$ , białko chemotaktyczne monocytów MCP-1,

białko SDF1 (CXCL12), które mobilizują ze szpiku komórki progenitorowe (EPC). Wpływają również na immunosupresję poprzez wydzielanie TGF- $\beta$ . Niektóre z czynników wydzielanych przez miofibroblasty (NO, IL-1 $\beta$ ), hamują aktywność kaspaz (enzymy z grupy proteaz cysteinowych). Zahamowanie aktywności kaspaz przyczynia się do wzrostu oporności na leki w komórkach nowotworowych [31].

### 3. Mechanizm angiogenezy

Nowe naczynia krwionośne są wytwarzane na bazie już istniejących, przez ich wydłużanie i rozgałęzianie. Odbywa się to na zasadzie tzw. "pączkowania" komórek śródbłonna ze ścian i końców kapilar już istniejących w dojrzałych tkankach. Proces angiogenezy jest pobudzany lub hamowany przez wiele czynników pro- lub antyangiogennych, których zestawienie przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Czynniki wpływające na angiogenezę.

Czynniki proangiogenne	Czynniki antyangiogenne
VEGF, bFGF, PDGF, HGF, PlGF, angiogenina, fragment heparyny (o masie cząsteczkowej 22 kDa), chemokiny, G-CSF, GM-CSF, erytropoetyna, IL-8	angiostatyna, endostatyna, trombospondyna, fragment prolaktyny (o masie cząsteczkowej 16 kDa), czynnik płytkowy 4, IFN, IL-1, IL-6, IL-10, IL-12

Należy również podkreślić dużą rolę hipoksji w angiogenezie, gdyż powoduje ona aktywację czynników transkrypcyjnych, takich jak czynnik indukowany hipoksją (HIF-1 $\alpha$ ) i czynnik jądrowy  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). Aktywacja tych czynników prowadzi do aktywacji genów kodujących białka, czynników proangiogennych oraz ich receptorów [32].

Angiogeneza, która jest uważana za część mikrośrodowiska guza, umożliwia wzajemne interakcje między komórkami nowotworowymi a innymi narządami i układami [33]. Powstawanie naczyń uważane jest za warunek konieczny progresji nowotworowej, gdyż nowotwory nie mogą się rozwijać bez własnej sieci naczyń krwionośnych [34]. Naczynia nowotworowe powstają w kilku mechanizmach, między innymi mogą powstawać z naczyń już istniejących (angiogeneza), prekursorów śródbłonkowych (EPC) lub w procesie waskulogenezy, polegającej na transróżnicowaniu komórek dendrytycznych iDC lub mieloblastycznych komórek CD11+ Gr1+ do komórek śródbłonkowych [35]. Jednak waskulogeneza zachodzi głównie we wczesnej embriogenezie. Nowe naczynia mogą również powstawać z komórek nowotworowych, tzw. mimikry naczyniowej. Natomiast naczynia mozaikowe to takie, które powstają z komórek śródbłonkowych i nowotworowych [36]. Do swego wzrostu nowotwory mogą także wykorzystywać naczynia już istniejące (kooptowanie naczyń prawidłowych). Niektóre naczynia mogą powstawać przez podział naczyń już istniejących w wyniku nacisku tkanek pozanaczyniowych (tzw. wgłobienie – *intussusception*).

Neowaskularyzacja, czyli tworzenie naczyń *de novo* jest procesem przebiegającym etapowo:

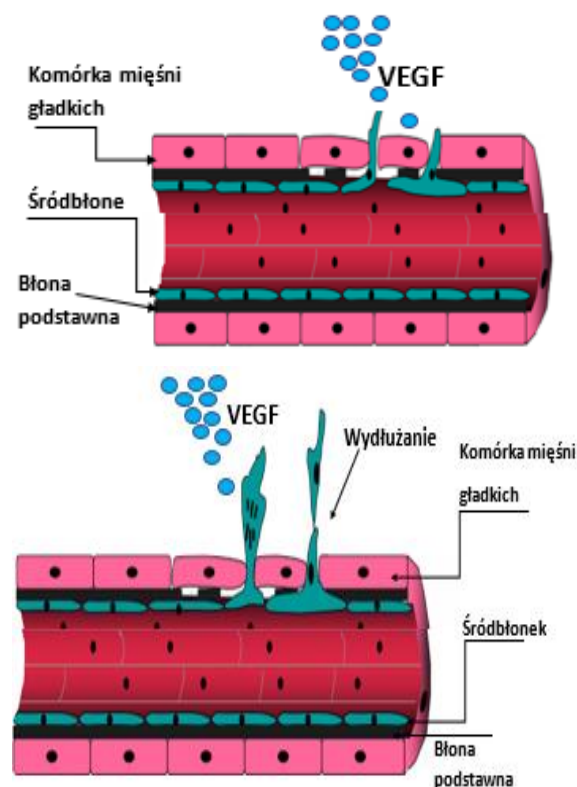
#### • Inicjacja

Etap, w którym pod wpływem VEGF zwiększa się przepuszczalność naczyń krwionośnych, która umożliwia gromadzenie się białek osocza w przestrzeniach pozakomórkowych. Później następuje degradacja błony podstawnej, reorganizacja ściany naczynia oraz precyzyjnie kontrolowana

proteoliza składników macierzy. W wyniku działania enzymów proteolitycznych pobudzanych przez lamininę dochodzi do degradacji błony podstawnej naczynia, a pobudzone komórki śródbłonna migrują do otaczającego podścieliska w kierunku stymulatorów angiogenezy [37].

#### • Migracja i proliferacja komórek śródbłonna

Migracji komórek śródbłonna towarzyszy wytwarzanie nowej błony podstawnej naczyń. Wbudowane w nią perycyty (komórki przydanki) stabilizują i utrzymują nowo powstające naczynie. Pod wpływem VEGF, FGF, angiopoetyny i angiogeniny komórki śródbłonna zaczynają proliferować wskutek czego dochodzi do powstania pętli naczyń włosowatych (ryc. 1) [37]



Ryc. 1. Migracja i proliferacja komórek śródbłonna (opracowanie własne).

#### • Dojrzewanie nowych naczyń krwionośnych

Ważną rolę w dojrzywaniu naczyń krwionośnych odgrywa VEGF i angiopoetyny 1 i 2 (Ang-1, Ang-2). VEGF zwiększa migrację, różnicowanie i proliferację komórek śródbłonna oraz tworzenie prymitywnych naczyń. Z kolei Ang-1 działając za pośrednictwem receptora Tie-2, przebudowuje naczynia oraz stabilizuje dojrzałe poprzez interakcje pomiędzy komórkami śródbłonna i otaczającymi je komórkami podporowymi. Ang-2 wykazuje ekspresję głównie w miejscach przebudowy naczyń, gdzie jest w stanie blokować działanie stabilizujące Ang-1. Angiopoetyna 2 przy braku VEGF powoduje regresję naczyń przez indukcję apoptozy komórek śródbłonna, natomiast w obecności dużych stężeń VEGF aktywuje proces angiogenezy [38]. Ważnym regulatorem procesu dojrzywania naczynia są monocyty/makrofagi, które kontrolują oddziaływania między komórkami wchodzącymi w skład nowo powstałego naczynia. Skład błony podstawnej komórek śródbłonna wytworzonej w procesie angiogenezy nowotworowej różni się od naczyń prawidłowych, między innymi występuje w niej

więcej kwasu hialuronowego, a mało proteoglikanu heparyno-siarczanowego. Pojawia się w nich niespotykane w śródbłonku prawidłowym białko - endogлина, biorące udział w wiązaniu TGF. Wzrasta też ilość perlekanu, ułatwiającego wiązanie bFGF, oraz pojawiają się swoiste receptory dla niektórych czynników wzrostowych, szczególnie dla VEGF

#### 4. Terapia antyangiogenna

Obecnie stosowane są dwa podstawowe mechanizmy terapii antyangiogennej: bezpośredni, polegający na hamowaniu proliferacji lub migracji komórek śródbłonka, oraz pośredni, polegający na stosowaniu inhibitorów czynników angiogennych oraz ich receptorów w komórkach nowotworowych guza oraz śródbłonku nowo powstających naczyń [39]. Spośród przebadanych inhibitorów angiogenezy najbardziej skuteczne są te, które bezpośrednio hamują aktywność czynnika VEGF-A oraz jego receptorów VEGFR-1 i VEGFR-2 [40,41]. Czynniki, które działają na VEGF-A to głównie swoiste przeciwciała (np. bewacizumab i ranibizumab). Inhibitorami VEGF mogą być też krótkie peptydy inaktywujące VEGF (np. pegaptanib). Receptory (VEGF-1 i VEGF-2) mogą być również inaktywowane przez swoiste przeciwciała lub przez tak zwane niskocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych (sorafenib, sunitib, vatalanib) [42,43].

Wśród preparatów antyangiogennych o wysokiej aktywności farmakologicznej, są substancje o różnych mechanizmach działania [44-47]:

- leki hamujące degradację błon podstawnych śródbłonka: **suramin**
- leki hamujące działanie zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów (bFGF): **talidomid (Thalomid)**
- inhibitory VEGF: **bewacizumab (Avastin), ranibizumab (Lucentis)**
- rozpuszczalne receptory VEGF: **VEGF-Trap**
- inhibitory integryn: **cilengitide**
- preparaty endogennych czynników antyangiogennych: endostatin, angiostatin, tumstatin, kininostatin, PEDF
- inhibitory metaloproteinaz: **marimastat, batimastat, pentosan polyphosphate, neovastat;**
- inhibitory receptora EGFR (HER1): **cetuximab (Erbix), panitumumab**
- inhibitory receptora EGFR2 (HER2): **trastuzumab (Herceptin), erlotinib (Tarceva)**
- inhibitory białka Ras: **BMS-214662** [48].

W ostatnich latach zaczęto prowadzić ciekawe badania dotyczące wpływu egzosomów (nanopęcherzyków komórkowych) jako czynników hamujących angiogenezę [49]. Egzozomy pośredniczą w komunikacji między komórkami i ogrywają ważną rolę w angiogenezie nowotworów, a wykorzystanie ich unikalnych właściwości w regulacji angiogenezy nowotworów może przyczynić się do postępu w leczeniu nowotworów

#### 5. Podsumowanie

Rozwój guzów nowotworowych uwarunkowany jest utworzeniem własnej sieci naczyń krwionośnych i limfatycznych. Sieć naczyń krwionośnych ułatwia zaopatrzenie komórek w substancje odżywcze i poprawia utlenianie komórek

nowotworowych znajdujących się w sąsiedztwie naczyń nowotworowych [50]. Wykazano, że zahamowanie powstawania sieci naczyń, uszkodzenie bądź całkowite zniszczenie prowadzi do zahamowania wzrostu nowotworu [41]. Należy jednak pamiętać, że w następstwie stosowania leków, które wywołują śmierć nekrotyczną komórek nowotworowych może nastąpić wznowa nowotworowa [51]. W zaawansowanych stadiach choroby nowotworowej produkowanych jest wiele czynników antyangiogennych, dlatego leki hamujące jeden z czynników mogą być nieskuteczne. Wynika to stąd, iż nadekspresja innych czynników proangiogennych może przyczynić się do oporności na dany czynnik angiogeny [52]. W oporności na leczenie antyangiogenne może pośredniczyć zwiększona hipoksja, która może nasilać immunosupresję. Jest to niezwykle ważne dla optymalnego łączenia leków przeciwiangiogennych z immunoterapią, która jest obecnie najbardziej obiecującą strategią leczenia raka [53].

#### 6. Wykaz skrótów

CAF	fibroblasty swoiste dla nowotworów (ang. <i>Carcinoma associated fibroblasts</i> )
CCL	ligandy chemokin (ang. <i>Chemokine ligands</i> )
cDC	konwencjonalne komórki dendrytyczne (ang. <i>Conventional dendritic cell</i> )
CSF-1	czynnik stymulujący tworzenie kolonii 1 (ang. <i>Macrophage colony-stimulating factor 1</i> )
EGF	naskórkowy czynnik wzrostu (ang. <i>Epidermal growth factor</i> )
EPC	komórki progenitorowe szpiku (ang. <i>Endothelial progenitor cells</i> )
FGF	czynnik wzrostu fibroblastów (ang. <i>Fibroblast growth factor</i> )
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>Granulocyte colony-stimulating factor</i> )
GM-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. <i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i> )
HGF	czynnik wzrostu hepatocytów (ang. <i>Hepatocyte growth factor</i> )
HHV	ludzki herpesvirus (ang. <i>Human herpesvirus</i> )
HIF	czynnik indukowany hipoksją (ang. <i>Hypoxia-inducible factor</i> )
HPV	wirus brodawczaka ludzkiego (ang. <i>Human papilloma virus</i> )
IGF	insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. <i>Insulin-like growth factor</i> )
IFN	interferon (ang. <i>Interferon</i> )
IL	interleukina (ang. <i>Interleukin</i> )
MMP	metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej (ang. <i>Matrix metalloproteinases</i> )
NET	zewnątrzkomórkowe pułapki neutrofilowe (ang. <i>Neutrophil extracellular traps</i> )
NF-κB	czynnik jądrowy kappa B (ang. <i>Nuclear factor kappa B</i> )
NGF	czynnik wzrostu nerwów (ang. <i>Nerve growth factor</i> )
PDGF	plytkopochodny czynnik wzrostu (ang. <i>Platelet-derived growth factor</i> )
PGE	prostaglandyna E (ang. <i>Prostaglandin E</i> )
PIGF	czynnik wzrostu łożyska (ang. <i>Placenta growth factor</i> )
PMN	leukocyty polimorfojądrowe (ang. <i>Polymorphonuclear leukocytes</i> )

ROS	reaktywne formy tlenu (ang. <i>Reactive oxygen species</i> )
TAM	makrofagi związane z nowotworem (ang. <i>Tumor associated macrophages</i> )
TGF- $\beta$	transformujący czynnik wzrostu $\beta$ (ang. <i>Transforming growth factor <math>\beta</math></i> )
TLR	receptory Toll-podobne (ang. <i>Toll-like receptors</i> )
TNF- $\alpha$	czynnik martwicy nowotworów $\alpha$ (ang. <i>Tumor necrosis factor</i> )
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (ang. <i>Vascular endothelial growth factor</i> )

## 7. Bibliografia

- Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med.* 2003, 9(6), 653-660.
- Shojaei F. Anti-angiogenesis therapy in cancer: current challenges and future perspectives. *Cancer Lett.* 2012, 320(2), 130-137.
- Rajabi M, Mousa SA. The Role of Angiogenesis in Cancer Treatment. *Biomedicines.* 2017, 5(2).
- Szala S, Jarosz M. [Tumor blood vessels]. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2011, 65, 437-446.
- Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol.* 2002, 29(6 Suppl 16), 15-18.
- Sivridis E, Giatromanolaki A, Koukourakis MI. The vascular network of tumours--what is it not for? *J Pathol.* 2003, 201(2), 173-180.
- Allavena P, Sica A, Solinas G, Porta C, Mantovani A. The inflammatory micro-environment in tumor progression: the role of tumor-associated macrophages. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008, 66(1), 1-9.
- Szala S. [Angiogenesis and immune suppression: yin and yang of tumor progression?]. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2009, 63, 598-612.
- Baeriswyl V, Christofori G. The angiogenic switch in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol.* 2009, 19(5), 329-337.
- Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002, 420(6917), 860-867.
- Mantovani A. Molecular pathways linking inflammation and cancer. *Curr Mol Med.* 2010, 10(4), 369-373.
- Whiteside TL. Immune suppression in cancer: effects on immune cells, mechanisms and future therapeutic intervention. *Semin Cancer Biol.* 2006, 16(1), 3-15.
- Mantovani A, Sozzani S, Locati M, Allavena P, Sica A. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol.* 2002, 23(11), 549-555.
- Jarosz-Biej M, Kaminska N, Matuszczak S, Cichon T, Pamula-Pilat J, Czapla J, Smolarczyk R, Skwarzynska D, Kulik K, Szala S. M1-like macrophages change tumor blood vessels and microenvironment in murine melanoma. *PLoS One.* 2018, 13(1), e0191012.
- Kobayashi SD, Voyich JM, Burlak C, DeLeo FR. Neutrophils in the innate immune response. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2005, 53(6), 505-517.
- Liang W, Ferrara N. The Complex Role of Neutrophils in Tumor Angiogenesis and Metastasis. *Cancer Immunol Res.* 2016, 4(2), 83-91.
- Rosales C. Neutrophil: A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types? *Front Physiol.* 2018, 9, 113.
- Tazyman S, Lewis CE, Murdoch C. Neutrophils: key mediators of tumour angiogenesis. *Int J Exp Pathol.* 2009, 90(3), 222-231.
- Roy R, Morad G, Jedinak A, Moses MA. Metalloproteinases and their roles in human cancer. *Anat Rec (Hoboken).* 2019.
- Simon SCS, Utikal J, Umansky V. Opposing roles of eosinophils in cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2019, 68(5), 823-833.
- Xing Y, Tian Y, Kurosawa T, Matsui S, Touma M, Yanai T, Wu Q, Sugimoto K. CCL11-induced eosinophils inhibit the formation of blood vessels and cause tumor necrosis. *Genes Cells.* 2016, 21(6), 624-638.
- Murdoch C, Muthana M, Coffelt SB, Lewis CE. The role of myeloid cells in the promotion of tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2008, 8(8), 618-631.
- Maciel TT, Moura IC, Hermine O. The role of mast cells in cancers. *F1000Prime Rep.* 2015, 7, 09.
- Ribatti D, Tamma R, Vacca A. Mast Cells and Angiogenesis in Human Plasma Cell Malignancies. *Int J Mol Sci.* 2019, 20(3).
- Conejo-Garcia JR, Benencia F, Courreges MC, Kang E, Mohamed-Hadley A, Buckanovich RJ, Holtz DO, Jenkins A, Na H, Zhang L, Wagner DS, Katsaros D, Carroll R, Coukos G. Tumor-infiltrating dendritic cell precursors recruited by a beta-defensin contribute to vasculogenesis under the influence of Vegf-A. *Nat Med.* 2004, 10(9), 950-958.
- Veglia F, Gabrilovich DI. Dendritic cells in cancer: the role revisited. *Curr Opin Immunol.* 2017, 45, 43-51.
- Albini A, Bruno A, Noonan DM, Mortara L. Contribution to Tumor Angiogenesis From Innate Immune Cells Within the Tumor Microenvironment: Implications for Immunotherapy. *Front Immunol.* 2018, 9, 527.
- Bosisio D, Ronca R, Salvi V, Presta M, Sozzani S. Dendritic cells in inflammatory angiogenesis and lymphangiogenesis. *Curr Opin Immunol.* 2018, 53, 180-186.
- Shen Z, Gu X, Mao W, Cao H, Zhang R, Zhou Y, Liu K, Wang L, Zhang Z, Yin L. Dendritic cells fused with endothelial progenitor cells play immunosuppressive effects on angiogenesis in acute myeloid leukemia mice. *Am J Transl Res.* 2019, 11(5), 2816-2829.
- Mishra PJ, Mishra PJ, Glod JW, Banerjee D. Mesenchymal stem cells: flip side of the coin. *Cancer Res.* 2009, 69(4), 1255-1258.
- Muerkoster SS, Werbing V, Koch D, Sipo B, Ammerpohl O, Kalthoff H, Tsao MS, Folsch UR, Schafer H. Role of myofibroblasts in innate chemoresistance of pancreatic carcinoma--epigenetic downregulation of caspases. *Int J Cancer.* 2008, 123(8), 1751-1760.
- Schito L. Hypoxia-Dependent Angiogenesis and Lymphangiogenesis in Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2019, 1136, 71-85.
- Al-Zoughbi W, Hoefler G. Tumor Macroenvironment: An Update. *Pathobiology.* 2019, 1-3.
- Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med.* 2008, 358(19), 2039-2049.
- Sacewicz I, Wiktorska M, Wysocki T, Niewiarowska J. [Mechanisms of cancer angiogenesis]. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2009, 63, 159-168.
- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med.* 1971, 285(21), 1182-1186.
- Li H, Zhao B, Liu Y, Deng W, Zhang Y. Angiogenesis in residual cancer and roles of HIF-1 $\alpha$ , VEGF, and MMP-9 in the development of residual cancer after radiofrequency ablation and surgical resection in rabbits with liver cancer. *Folia Morphol (Warsz).* 2019.
- Fagiani E, Christofori G. Angiopoietins in angiogenesis. *Cancer Lett.* 2013, 328(1), 18-26.
- Kurzyk A. [Angiogenesis - possibilities, problems and perspectives]. *Postepy Biochem.* 2015, 61(1), 25-34.
- Kerbel RS. Antiangiogenic therapy: a universal chemosensitization strategy for cancer? *Science.* 2006, 312(5777), 1171-1175.
- Szala S, Mitrus I, Sochanik A. Can inhibition of angiogenesis and stimulation of immune response be combined into a more effective anti-tumor therapy? *Cancer Immunol Immunother.* 2010, 59(10), 1449-1455.
- Manning EA, Ullman JG, Leatherman JM, Asquith JM, Hansen TR, Armstrong TD, Hicklin DJ, Jaffee EM, Emens LA. A vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor enhances antitumor immunity through an immune-based mechanism. *Clin Cancer Res.* 2007, 13(13), 3951-3959.
- Lin Z, Zhang Q, Luo W. Angiogenesis inhibitors as therapeutic agents in cancer: Challenges and future directions. *Eur J Pharmacol.* 2016, 793, 76-81.
- Schrama D, Reisfeld RA, Becker JC. Antibody targeted drugs as cancer therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2006, 5(2), 147-159.
- Verheul HM, Pinedo HM. Inhibition of angiogenesis in cancer patients. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2005, 10(2), 403-412.
- Booy EP, Johar D, Maddika S, Pirzada H, Sahib MM, Gehrke I, Loewen S, Louis SF, Kadkhoda K, Mowat M, Los M. Monoclonal and bispecific antibodies as novel therapeutics. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2006, 54(2), 85-101.

47. Jaszai J, Schmidt MHH. Trends and Challenges in Tumor Anti-Angiogenic Therapies. *Cells*. 2019, 8(9).
48. Antoniak K, Nowak JZ. [Bevacizumab: progress in the treatment of metastatic cancer and hope for patients with proliferative retinopathy]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2007, 61, 320-330.
49. Salem KZ, Moschetta M, Sacco A, Imberti L, Rossi G, Ghobrial IM, Manier S, Roccaro AM. Exosomes in Tumor Angiogenesis. *Methods Mol Biol*. 2016, 1464, 25-34.
50. Szala S, Szary J, Cichon T, Sochanik A. Antiangiogenic gene therapy in inhibition of metastasis. *Acta Biochim Pol*. 2002, 49(2), 313-321.
51. Monk BJ, Minion LE, Coleman RL. Anti-angiogenic agents in ovarian cancer: past, present, and future. *Ann Oncol*. 2016, 27 Suppl 1, i33-i39.
52. Hirata E, Sahai E. Tumor Microenvironment and Differential Responses to Therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017, 7(7).
53. Ramjiawan RR, Griffioen AW, Duda DG. Anti-angiogenesis for cancer revisited: Is there a role for combinations with immunotherapy? *Angiogenesis*. 2017, 20(2), 185-204.