

NEOWASKULARYZACJA OCZNA I TERAPIA ANTYANGIOGENNA: KONCEPCJE I ZASTOSOWANIA PRAKTYCZNE

OCULAR NEOVASCULARIZATION AND ANTIANGIOGENIC THERAPY: CONCEPTS AND PRACTICAL APPLICATIONS

Słowa kluczowe

Angiogeneza, neowaskularyzacja siatkówkowa, neowaskularyzacja naczyńwłókowa, hipoksja, czynniki proangiogenne, czynniki antyangiogenne, terapia antyangiogenna.

Key words

Angiogenesis, retinal neovascularization, choroidal neovascularization, hypoxia, proangiogenic factors, antiangiogenic factors, antiangiogenic therapy.

Streszczenie

Neowaskularyzacja (neoangiogeneza, nowotwórstwo naczyniowe) to proces tworzenia naczyń krwionośnych (angiogeneza) na bazie istniejących naczyń. Naczynia krwionośne wytworzone w czasie waskulogenezy, co ma miejsce głównie w rozwoju embrionalnym, nie podlegają dalszemu rozrostowi, są stabilne; wyjątkiem są procesy stanowiące fizjologię, w których naczynia krwionośne z powodu fizjologicznego uwarunkowania podlegają okresowej odbudowie, jak np. w cyklu menstruacyjnym, tworzeniu łożyska albo zmianach w gruczole sutkowym w okresie laktacji.

Innym rodzajem fizjologicznej angiogenezy jest angiogeneza „reparacyjna”, a więc tworzenie naczyń w tkance/narządzie uszkodzonym, która/y wymaga naprawy (np. proces gojenia ran). Proces tworzenia naczyń krwionośnych może zostać zainicjowany w tkance niedotlenionej bądź objętej przewlekłym procesem zapalnym – wówczas jest on wyrazem reakcji homeostatyzyzującej, w której wzrost łożyska naczyniowego ma umożliwić większy dopływ krwi do obszaru objętego hipoksją i dostawę tlenu wraz z mikroelementami odżywczymi. Tworzenie naczyń może również występować jako proces niechciany, np. w fizjologicznie awaskularnych rejonach oka, wówczas neowaskularyzacja jest zjawiskiem patologicznym, wymagającym terapii.

Molekularnie, neowaskularyzacja jest wyrazem przewagi czynników angiogennych (np. VEGF) nad czynnikami antyangiogennymi – angiostatycznymi (np. PEDF). Jest to proces wysoce złożony, w którym uczestniczą dziesiątki specyficznych molekuł, receptorów i szlaków sygnalizacyjnych – wie-

Summary

Neovascularization (neoangiogenesis) is a process of blood vessel formation (angiogenesis) based on existing vessels. Blood vessels formed during vasculogenesis, mainly in embryonic life, do not undergo further growth but are stable. The processes which require periodic blood vessel reconstruction, e.g. menstruation, placenta formation or changes in the mammary gland during lactation, form an exception.

Another type of physiological angiogenesis is the formation of vessels in a damaged tissue/organ requiring repair (e.g. wound healing). Angiogenesis can be initiated in hypoxic or chronically inflamed tissues, representing a homeostatic reaction during which an increased vascular bed is to assure a better blood supply into the hypoxic region and oxygen supply along with micronutrients. Vessel formation may also occur as an unwanted process, e.g. in physiologically avascular eye regions. Such neovascularization is a pathologic phenomenon and requires therapy.

Molecularly, neovascularization represents the dominance of angiogenic factors (e.g. VEGF) over antiangiogenic/angiostatic factors (e.g. PEDF). It is a highly complex process involving numerous specific molecules, receptors and signalling pathways. Many of them have been recognized and some are targets for modern therapeutics (e.g. the VEGF-neutralizing compounds, including ophthalmological and oncological drugs: Macugen, an aptamer blocking isoform VEGF-A₁₆₅; Avastin and Lucentis, anti-VEGF-A monoclonal antibodies; Eylea and Zaltrap, decoy receptors for VEGF-A, VEGF-B and PlGF).

This paper describes molecular and cellular me-

le z nich jest już znanych, niektóre stanowią tarcze dla nowoczesnych leków (np. związki neutralizujące VEGF, wśród nich leki okulistyczne i onkologiczne: Macugen – aptamer inaktywujący izoformę VEGF-A₁₆₅, Avastin i Lucentis – przeciwciała monoklonalne wobec wszystkich izoform rodziny VEGF-A, Eylea i Zaltrap – receptory „pułapki” dla VEGF-A, VEGF-B i PlGF).

W obecnej pracy omówiono mechanizmy molekularno-komórkowe angiogenezy, przedstawiono choroby okulistyczne przebiegające z neowaskularyzacją siatkówkową i naczyniówkową oraz wymieniono leki „antyangiogenne” – stosowane już obecnie i leki przyszłości.

chanisms underlying angiogenesis, portrays eye diseases with retinal and choroidal neovascularization and lists antiangiogenic therapeutics in present and future use.