

Danysz, Andrzej

Sprawozdanie z działalności Towarzystwa w 1996 r. : Sprawozdanie z działalności Wydziałów : Wydział V Nauk Lekarskich : Referaty i streszczenia : Inhibitory angiogenezy jako leki przeciwnowotworowe

Rocznik Towarzystwa Naukowego Warszawskiego 59, 132-143

1996

Artykuł został zdigitalizowany i opracowany do udostępnienia w internecie przez Muzeum Historii Polski w ramach prac podejmowanych na rzecz zapewnienia otwartego, powszechnego i trwałego dostępu do polskiego dorobku naukowego i kulturalnego. Artykuł jest umieszczony w kolekcji cyfrowej bazhum.muzhp.pl, gromadzącej zawartość polskich czasopism humanistycznych i społecznych oraz w kolekcji mazowieckich czasopism regionalnych mazowsze.hist.pl.

Tekst jest udostępniony do wykorzystania w ramach dozwolonego użytku.

Wydział V Nauk Lekarskich

Przewodniczący: Janusz Jeljaszewicz

Sekretarz: Andrzej Śródka

Wydział przygotował sesję naukową, poświęconą – ogłoszonej w lipcu 1989 roku przez Kongres Stanów Zjednoczonych i podpisanej przez prezydenta George'a Busha – uchwale określającej lata 90. „dekadą mózgu”. W sesji, która odbyła się 10 stycznia, przedstawiono następujące referaty:

Marek Kowalczyk: Dekada mózgu – 5 lat badań na świecie

Witold Karczewski: Po co badać mózg?

Leszek Kaczmarek: Biologia molekularna mózgu

Jerzy Vetulani: Receptory adrenergiczne mózgu

Bogusław Żernicki: Pamięć mózgu

Mirosław Mossakowski: Starzenie mózgu

Krzysztof Selmaj: Stwardnienie rozsiane

Ponadto odbyły się następujące posiedzenia naukowe:

22 II – Andrzej Górski: Immunologia kliniczna i jej znaczenie praktyczne. W drugiej części zebrania dyskutowano kwestie związane z wyborami nowych członków Wydziału.

21 III – Edward Rudzki: Alergia na antybiotyki i chemioterapeutyki

18 IV – Jan Venulet: Działania uboczne leków – definicja, rozległość problemu, wykrywanie

23 V – Elżbieta Promińska: Celowe uszkodzenia ciała

24 IX – Andrzej Danysz: Inhibitory angiogenezy jako lek przeciwnowotworowy.

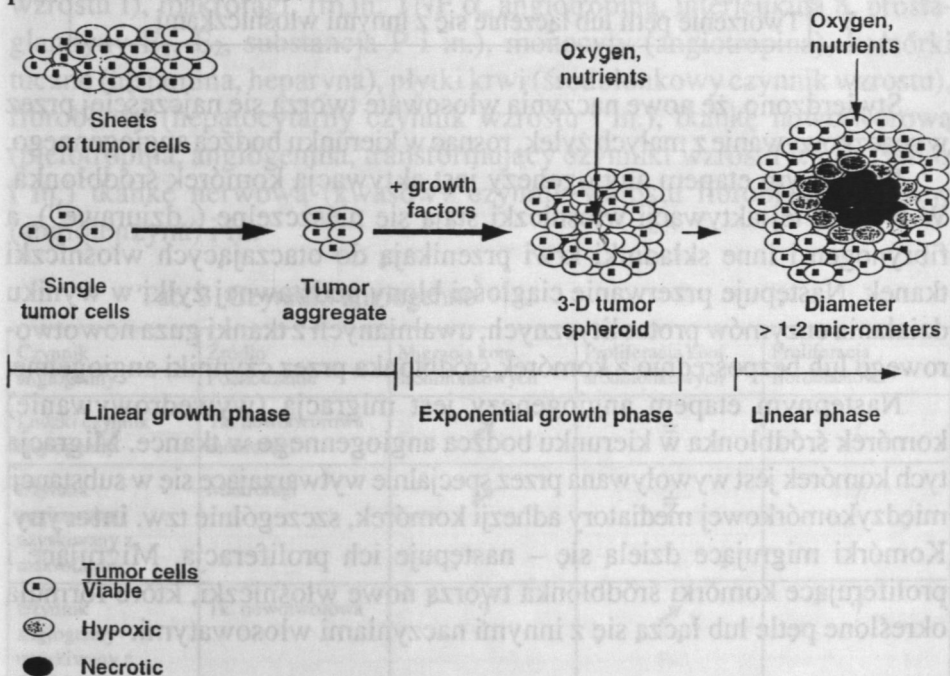
Referaty i streszczenia

Andrzej Danysz

INHIBITORY ANGIOGENEZY JAKO LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE

Angiogeneza jest procesem polegającym na tworzeniu się nowych naczyń krwionośnych. Angiogeneza występuje zarówno w niektórych procesach fizjologicznych (wzrost i rozrost organizmu, odrost błony śluzowej macicy po miesiączce i in.) jak patologicznych (gojenie się ran, reumatoidalne zapalenie stawów, nowotwory). Angiogeneza odgrywa podstawową rolę w powstawaniu i rozroście nowotworów. Jeśli nowotwór

rozzrastając się nie wytworzy odpowiednio gęstej sieci nowych naczyń krwionośnych – wówczas obumiera. Stwierdzono, że jedynie guzek o średnicy do 1-2 mm może żyć bez naczyń, uzyskując tlen i substancje odżywcze i budulcowe przez dyfuzję z tkanki otaczającej. Już w 1971 r. poznano, że rozwój nowotworów litych zależy w zasadniczym stopniu od angiogenezy. Zahamowanie wytwarzania się nowych naczyń powoduje zahamowanie rozrostu guza, a nawet jego obumarcie – działa zatem przeciwnowotworowo.



Rys. 1. Tumor growth. Single tumor cells or sheets of tumor cells aggregate during the early linear growth phase. When exposed to growth factors, these aggregates enter a radial exponential growth phase resulting in formation of tumor spheroids. The tumor spheroid eventually outgrows the ability of oxygen and nutrients to be supplied by passive diffusion. Angiogenesis is required for further tumor growth (wg Dovera i Valley'a)

Angiogeneza jest procesem złożonym i wieloetapowym. Podstawowym, kluczowym elementem w angiogenezie są komórki śródbłonkowe, które pokrywają powierzchnię wewnętrzną wszystkich naczyń krwionośnych i serca. Naczynia włosowate składają się wyłącznie ze śródbłonek i otaczających je specjalnych komórek osłony – **pericytów**.

Tab.1. Etapy angiogenezy

1.	Aktywacja śródbłonek włośniczek
2.	Przerwanie ciągłości błony podstawnej
3.	Migracja śródbłonek włośniczek
4.	Prolifercja śródbłonek włośniczek
5.	Tworzenie pętli lub łączenie się z innymi włośniczkami

Stwierdzono, że nowe naczynia włosowate tworzą się najczęściej przez wypączkowanie z małych żyłek, rosnąc w kierunku bodźca angiogenego.

Pierwszym etapem angiogenezy jest aktywacja komórek śródbłonka. W wyniku tej aktywacji włośniczki stają się nieszczelne („dziurawe”), a fibrynogen i inne składniki krwi przenikają do otaczających włośniczki tkanek. Następuje przerwanie ciągłości błony podstawnej żyłki w wyniku działania enzymów proteolitycznych, uwalnianych z tkanki guza nowotworowego lub bezpośrednio z komórek śródbłonka przez czynniki angiogenne.

Następnym etapem angiogenezy jest migracja (wywędrowywanie) komórek śródbłonka w kierunku bodźca angiogenego w tkance. Migracja tych komórek jest wywołwana przez specjalnie wytwarzające się w substancji międzykomórkowej mediatory adhezji komórek, szczególnie tzw. **interyny**. Komórki migrujące dzielą się – następuje ich proliferacja. Migrujące i proliferujące komórki śródbłonka tworzą nowe włośniczki, które formują określone pętle lub łączą się z innymi naczyniami włosowatymi.

Tab. 2. Częstość występowania w USA chorób związanych z zaburzeniami angiogenezy (1994 r.)

Choroba	Liczba przyp. w mln
Nowotwory lite	3,0
Reumatoidalne zapalenie stawów	2,0
Łuszczyca	2,0
Retinopatia cukrzycowa	0,7
Mięsak Kaposi	0,02

Proces angiogenezy jest regulowany różnorodnymi **stymulatorami** (czynnikami stymulującymi) i **inhibitorami** (czynnikami hamującymi angiogenezę czyli antyangiogennymi).

Endogenne stymulatory angiogenezy. Tab. 3 zawiera listę 28 czynników ustrojowych, o których wiadomo, że inicjują, wzmagają lub ułatwiają proces angiogenezy. Czynniki te wytwarzane są w różnych narządach i tkankach, m.in. przez komórki śródbłonkowe (np. insulinopodobny czynnik wzrostu I), makrofagi (m.in. TNF α , angiotropina, interleukina 8, prostaglandyny E₁, E₂, substancja P i in.), monocyty (angiotropina), komórki tłuszczne (histamina, heparyna), płytki krwi (śródbłonkowy czynnik wzrostu), fibroblasty (hepatocytarny czynnik wzrostu i in.), tkankę nowotworową (pleiotropina, angiogenina, transformujący czynniki wzrostu α i β , TNF α i in.) tkankę nerwową (kwasowy czynnik wzrostu fibroblastów), krew (angiotenzyna) i in.

Tab. 3. Czynniki angiogenne

Czynnik angiogeny	Źródło Pochodzenie	Migracja kom. śródbłonkowych	Prolifercja kom. śródbłonkowych	Prolifercja fibroblastów
Ludzki czynnik angiogeny	Tk. nowotworowa makrofagi	↗	=	?
Czynnik angiogeny uzyskiwany z makrofagów	Makrofagi	↗	≡	?
Czynnik angiogeny uzyskiwany z tkanki nowotworowej	Tk. nowotworowa	?	↗	?
Czynnik pobudzający kolonizację granulocytów	Makrofagi	↗	↗	?
Czynnik pobudzający kolonizację granulocytów i makrofagów	Makrofagi	↗	↗	?
Kwas. czynnik wzrostu fibroblastów	Tk. nerwowa	↗	↗	↗
GFGF	Wszechobecny	↗	↗	↗
Epidermalny czynnik wzrostu	Tk. nowotworowa makrofagi	?	↗	?

Hepatocyta czynnik wzrostu	Fibroblasty, makrofagi	↗	↗	?
Insulino-podobny czynnik wzrostu I	Makrofagi, fibroblasty, kom. śródbłonkowe	↗	↗	?
Śródbłonkowy czynnik wzrostu uzyskiwany z płytek krwi	Płytki krwi tk. nowotworowa	↗	↗	↗
Transformujący czynnik wzrostu β (TGF β)	Tk. nowotworowa kości, pł. krwi	małe stęż. ↗ duże stęż. ↘	małe stęż. ↗ duże stęż. ↘	?
Transformujący czynnik wzrostu α	Tk. nowotworowa, fibroblasty, makrofagi	?	↗	?
Śródbłonkowy czynnik wzrostu	Tk. nowotworowa kom. przysadki	↗	↗	?
TNF α	Tk. nowotworowa makrofagi	↗	małe stęż. ↗ duże stęż. ↘	małe stęż. ↗ duże stęż. ↘
Angiogenina	Komórki raka, osocze, fibroblasty	=	=	?
Angiotenzyna	Krew	?	?	?
Angiotropina	Krew, monocyty, makrofagi	↗	=	?
Fibryna	Rany, Tk. nowotworowe	↗	=	?
Heparyna	Kom. tuczne	↗	=	?
Histamina	Kom. tuczne	?	?	?
Interleukina - 8	Makrofagi	↗	↗	?
Kwas mlekowy	Krew, tkanki	?	?	?
Leukotrien B ₄	Krew	?	?	?
Nikotynamid	Kom. Ca	?	?	?
Pleiotropina	Tk. nowotworowa	?	?	?
Prostaglandyny E ₁ , E ₂	Krew, tkanki makrofagi	?	?	?
Substancja P	Makrofagi	↗	↗	?

↗ - wzmożenie, zwiększenie, ↘ - zahamowanie, zmniejszenie,
= - brak zmian – nie wpływa, ? - brak danych

Punktem docelowym (targetem) dla czynników angiogennych mogą być komórki śródbłonkowe lub fibroblasty. Stymulatory angiogenezy mogą pobudzać migrację komórek śródbłonkowych i ich proliferację oraz mogą wzmacniać proliferację fibroblastów. Mechanizm działania wielu stymulatorów angiogenezy nie jest znany.

Należy podkreślić, że angiogeneza jest wynikiem równoczesnego działania wielu czynników angiogennych równocześnie.

Czynniki angiogenne mogą działać bezpośrednio (np. kwaśne lub zasadowe czynniki wzrostu fibroblastów), wówczas ich efekt można wykazać *in vitro* lub pośrednio (np. angiogenina czy heparyna) i wówczas wywierają one działanie angiogenne wyłącznie *in vivo*.

Poznanie endogennych inhibitorów angiogenezy stało się punktem wyjścia do badań nad możliwością wykorzystania środków antyangiogennych w chemioterapii nowotworów litych (guzów nowotworowych). Inicjatorem tego kierunku chemioterapii nowotworów był Folkman i in. z Bostonu (USA) w 1970 r. Kierunek ten okazał się niezwykle owocny. Wykryto, że wiele znanych już związków chemicznych, nawet stosowanych już jako leki, ma właściwości antyangiogenne, jak np. suramina, talidomid, retinoidy, protamina, heparyna, antyestrogeny, „wyłapywacze” wolnych rodników tlenowych i in. Niezwykle atrakcyjne i przyszłościowe wydają się być specjalnie wytwarzane przeciwciała monoklonalne w stosunku do określonych czynników angiogennych. Wytworzono już przeciwciała przeciwko angiogenie, bFGF, VEGF, przeciwko integrynie naczyniowej $\alpha v \beta_3$, TGF β . Ten kierunek na razie nie wyszedł poza zakres prób laboratoryjnych. Najważniejsze jednak, że ustalono możliwe (prawdopodobnie) punkty uchwytu środków antyangiogennych jako potencjalnych leków nowotworowych, a mianowicie:

1. Hamowanie aktywności czynników angiogennych
2. Wzmaganie aktywności endogennych inhibitorów angiogenezy (?)
3. Hamowanie funkcji komórek śródbłonkowych
4. Hamowanie funkcji (aktywności) komórek dodatkowych biorących udział w angiogenezie (?)
5. Hamowanie funkcji błony podstawnej

Hamowanie aktywności czynników angiogennych sprowadza się głównie do wiązania się inhibitora angiogenezy z czynnikiem angiogenym, co uniemożliwia jego wiązanie z odpowiednim receptorem. Tak działa protamina w stosunku do heparyny, „wyłapywacze” wolnych rodników tlenowych, saramina, polisarczan peptosanu, tekogalan sodowy, przeciwciała monoklonalne – w stosunku do różnych czynników wzrostu, rekombinowany inhibitor rybonukleazy – w stosunku do rybonukleazy.

Niektóre substancje hormonalne (np. progesteron) hamują wytwarzanie się czynników angiogennych.

Wiele inhibitorów angiogenezy działa poprzez blokowanie aktywności komórek śródbłonkowych uniemożliwiając ich migrację, różnicowanie, proliferaację i tworzenie cewek naczyniowych. Tak działa wspomniana wyżej trombospondyna 1, angiostatyna, TNF α (w dużych stężeniach), transformujący czynnik wzrostu β (TGF β) – w dużych stężeniach. Interferon γ hamuje tworzenie się cewek naczyniowych ze śródbłków, a interleukina 12 – indukuje uwalnianie się interferonu γ z komórek. Szczególnie silnym działaniem hamującym aktywność komórek śródbłonkowych odznacza się związek AGM-1470, znajdujący się aktualnie w próbach klinicznych.

Dichlorek titanocenu (Titanocen dichloride), związek GPA-1734 oraz związek D609 hamują tworzenie się błony podstawnej – dwa pierwsze poprzez hamowanie biosyntezy kolagenu.

Inhibitory angiogenezy. Jak każdy proces biologiczny również i angiogeneza jest z jednej strony wzmagana przez różnorodne endogenne induktory i stymulatory angiogenezy, z drugiej zaś hamowana przez endogenne inhibitory tego procesu.

Endogennymi czynnikami są m.in. interferony (α, β, γ), interleukina 12, tkankowe inhibitory metaloproteaz, transformujący czynnik wzrostu β , czynnik płytkowy 4, heparyna, kortyzon.

Tab.4. Inhibitory angiogenezy i mechanizm ich działania

Czynnik antyangiogeny	Mechanizm działania
Angiostatyna	Hamuje proliferację kom. śródbłonkowych
Interferon α, β	Nieznany
Interferon γ	Hamuje tworzenie cewek ze śródbłków
Interleukina 12	Indukuje uwalnianie interferonu γ
"Wylapywacze" wolnych rodników tlenowych	Hamują czynniki angiogenne wytwarzane przez makrofagi
Trombospondyna 1	Hamuje migrację kom. śródbłonkowych i tworzenie cewek naczyniowych
Inhibitory tkankowe metaloproteaz	Hamują aktywność degradujących enzymów
TGF β (transformujący czynnik wzrostu β)	Hamuje migrację śródbłków naczyń i ich proliferację w dużych stężeniach
TNF α	W dużych stężeniach hamuje proliferację śródbłków naczyń
MoAb (przeciwciała monoklonalne) w stosunku do angiogeniny	Neutralizują czynniki angiogenne
MoAbw stosunku do GFGE	Neutralizują czynniki angiogenne
MoAb w stosunku do VEGF	Neutralizują czynniki angiogenne
MoAb w stosunku do intergryny naczyniowej $\alpha v \beta_3$	Hamuje migrację kom. śródbłków przez blokowanie czynników angiogennych związanych z receptorem $\alpha v \beta_3$

MoAb w stosunku do TGF β	Neutralizują czynniki angiogenne
AGM-1470	Hamuje migrację kom. śródbłonkowych, ich proliferację, tworzenie cewek naczyniowych i aktywność kinazy
Acytretyna	Nieznany, prawdopodobnie moduluje różnicowanie kom. śródbłonkowych, niezbędne do ich proliferacji
Antyestrogeny	Nieznany
CDPGYIGSR-NH ₂	Kompetytywne hamowanie migracji śródbłków indukowanej przez endogenną lamininę
Kortyzon	Nieznany
D 609	Hamuje tworzenie błony podstawnej przez nieznaną mechanizm
GPA - 1734	Hamuje tworzenie kolagenu niezbędnego do biosyntezy błony podstawnej
Heparyna	Nieznany
Linomid	Spowalnia migrację śródbłków i ich proliferację
MDL 27031	Hamuje aktywację kinazy proteinowej C oraz proliferację śródbłków i tworzenie cewek
Octan medroksyprogesteronu	Hamuje wytwarzanie fibroblastycznego czynnika wzrostu i nowotworowego czynnika angiogenetycznego
Polisarczan pentosanu	Wiąże się z czynnikami wzrostu hamując migrację śródbłków
Czynnik płytkowy 4	Hamuje migrację i proliferację śródbłków
Protamina	Wiąże się z czynnikami wzrostu
Radicol	Hamuje wydzielanie śródbłonkowego aktywatora typu urokinazy, proliferację śródbłków i modyfikuje różnicowanie się śródbłków
Rnazyna (RNasin)	Rekombinowany inhibitor rybonukleazy może hamować indukowaną przez angiogenną aktywność rybonukleazy
Suramina	Hamuje wiązanie czynników wzrostu
Syntetyczne retinoidy: Re 80, Am 580, Am 80	Nieznany - może modyfikować różnicowanie się śródbłków co jest niezbędne do ich proliferacji
TAN - 1120	Hamuje wzrost śródbłków
Tekogalan sodowy	Wiąże się z czynnikami wzrostu, hamuje migrację śródbłków i ich proliferację
Talidomid	Nieznany
Dichlorek titanocenu	Zmniejsza tworzenie się kolagenu niezbędnego do biosyntezy błony podstawnej

Inhibitory angiogenezy mogą działać bezpośrednio hamując na migrację, różnicowanie się i proliferację komórek śródbłonkowych oraz tworzenie przez nie cewek naczyniowych, hamowanie tworzenia się błony podstawnej, m.in. przez hamowanie biosyntezy kolagenu, jak również pośrednio przez hamowanie, blokowanie czy unieczynnianie czynników angiogennych.

Szczególną pozycję wśród inhibitorów zajmuje trombospondyna oraz angiostatyna.

Tab. 5. Główne zastosowanie inhibitorów angiogenezy

1.	Chemioterapia niektórych nowotworów litych *naczyniaki *mięsak Kaposi *rak nerki
2.	Chemioterapia nowotworów rozsianych lub nieoperacyjnych
3.	Prewencja wznowień u pacjentów z remisją po leczeniu operacyjnym lub innym konwencjonalnym

Trombospondyna 1 jest białkiem wytwarzanym w komórce pod wpływem ekspresji genu p 53. Według Baueka jest ona naturalnym, fizjologicznym inhibitorem angiogenezy, hamującym migrację i proliferację śródbłonek i tworzenie przez nich cewek naczyniowych. Jeśli w wyniku określonych procesów dojdzie do utraty lub zablokowania genu p 53 wówczas nie wytwarza się trombospondyna, co może prowadzić do burzliwego „pączkowania” włosowatych naczyń krwionośnych.

Angiostatyna jest polipeptydem wytwarzanym przez niektóre nowotwory lite. Ma ona właściwości swoistego hamowania angiogenezy nowotworowej. Wiadomo, że przerzuty nowotworowe są w istotnym stopniu uwarunkowane i zależne od guza pierwotnego (macierzystego). Od wielu lat znany jest zadziwiający fakt, że usunięcie chirurgiczne guza pierwotnego powoduje gwałtowny rozrost nawet odległych przerzutów. Okazało się, jak to m.in. wykazali Folkman i in., że niektóre pierwotne guzy wytwarzają swoisty inhibitor angiogenezy, który został zidentyfikowany i nazwany angiostatyną. Są obecnie prowadzone próby zastosowania angiostatyny do zabezpieczenia chorego przed rozrostem przerzutów po wycięciu chirurgicznym guza pierwotnego.

W chwili obecnej w praktyce lekarskiej – onkologicznej znajduje się tylko jeden inhibitor angiogenezy - **interferon-alfa** (Roferon A, Intron A) stosowany w leczeniu naczyniaków (hemangioma) u dzieci i mięsaka Kaposi'ego u chorych na AIDS, kilka dalszych znajduje się w badaniach klinicznych.

Interferon-alfa (IFN-a) został początkowo wprowadzony do lecznictwa jako lek przeciwwirusowy, immunomodulator oraz jako środek antyproliferacyjny w leczeniu niektórych nowotworów – zwłaszcza tzw. białaczki włochato-komórkowej. Stwierdzono jednak w następnych latach, że IFN- α wywiera również działanie antyangiogenne. Obecnie jest on stosowany w lecznictwie do leczenia naczyniaków.

Naczyniaki (hemangioma) są to nowotwory wywodzące się ze śródbłonek naczyń krwionośnych. Pojawiają się one najczęściej w czasie pierwszych tygodni po urodzeniu i mogą rozrastać się przez 0,5-1,5 roku. Większość z nich to małe punkcikowate twory składające się z naczyń krwionośnych. Zanikają one stopniowo w następnych latach życia bez leczenia. Część z nich jednak (ok. 10%) może przetrwać lub wzrastać. Niektóre z nich mogą zagrażać nawet życiu lub zdrowiu, jeśli naczyniak występuje w siatkówce lub w drogach oddechowych.

Dotychczas klasycznym leczeniem tych naczyniaków było stosowanie glikokortykosteroidów – uzyskiwano od 30 do 60% remisji, ale śmiertelność przy zagrażających życiu naczyniakach występujących w narządach jamy brzusznej wynosiła 54%.

Folkman i in. stwierdzili w 1992 r., że leczenie tych naczyniaków za pomocą IFN- α -1a wywołuje regresję u 18 z 20 leczonych pacjentów. Zostało to potwierdzone również przez innych badaczy. Należy podkreślić, że IFN- α wywołuje ten efekt w dawkach wywołujących jedynie bardzo nieznaczne działania niepożądane. Lek ten jednak należy stosować bardzo długo – wiele miesięcy – co przy wyjątkowo wysokiej cenie nie jest bez znaczenia.

Leczenie IFN- α (α -2a i α -2b) jest również ogólnie akceptowanym sposobem leczenia mięsaka Kaposi u chorych na AIDS. Trwają również próby kliniczne w leczeniu INF- α zwyrodnienia plamki żółtej w siatkówce.

AGM-1470 (INP-470) to pochodna fumagiliny, antybiotyku stosowanego w leczeniu amebiazy. Fumagilina jest toksyczna. Z tego powodu zsyntezowano różne jej analogi. Analog AGM-1470 jest ok. 50 razy bardziej aktywny jako środek antyproliferacyjny komórek śródbłonka niż fumagilina, a w dodatku powoduje zahamowanie rozrostu guza po zastosowaniu systemowym w dawkach nie powodujących wyraźniejszych objawów niepożądanych, np. utraty masy ciała.

AGM-1470 hamuje wiele guzów litych u myszy, w tym również nowotworów ludzkich przeszczepionych na myszy nagie (atymiczne). Wywiera on potężne działanie antyangiogenne, co wykazano w kilku bardzo miarodajnych modelach u zwierząt laboratoryjnych. Ostatnio wykazano, że wywiera on również pewne działanie antyproliferacyjne w stosunku do komórek śródbłonka naczyń włosowatych przez blokowanie przejścia z G-0 do G-1. AGM-1470 jest obecnie w I/II fazie badań klinicznych. Wstępne wyniki wskazują, że wywiera on działanie przeciwnowotworowe (m.in. w raku prostaty i w mięsaku Kaposi), wynikające z hamowania angiogenezy, a nie z działania cytotoksycznego.

W badaniach przedklinicznych stwierdzono, że lek ten jest dobrze tolerowany nawet przy przewlekłym jego podawaniu (150 dni u zwierząt laboratoryjnych).

Tekogalan sodowy (Tecogalan sodium - DS-4152) to pochodna polisacharydu wytwarzanego przez *Arthrobacter*. Hamuje on migrację i proliferację śródbłonek naczyń przez blokowanie zdolności ich wiązania z FGF. W badaniach klinicznych (I/II faza) wykazano przede wszystkim mierną jedynie toksyczność nawet względnie dużych dawek (125 mg/m²) oraz działanie przeciwnowotworowe w stosunku do mięsaka Kaposi u chorych na AIDS i niektórych innych nowotworów litych.

Czynnik płytkowy 4 (rekombinowany) (rPF-4) to naturalna a-proteina występująca w płytkach krwi. Obecnie uzyskuje się ją na drodze inżynierii genetycznej (czynnik płytkowy 4 rekombinowany). Stwierdzono, że hamuje ona migrację i proliferację śródbłonek naczyń i ich proliferację oraz aktywność kolagenazy, enzymu rozkładającego kolagen błony podstawnej, co inicjuje proces angiogenezy. Wykazano na zwierzęcych modelach nowotworów litych, że działa antyangiogennie i przeciwnowotworowo m.in. w stosunku do przerzutów czerniaka B16 u myszy.

Od 1993 r. rPF4 znajduje się w badaniach klinicznych (I/II fazy). Stwierdzono jego działanie przeciwnowotworowe u pacjentów z mięsakiem Kaposi (chorych na AIDS) zarówno po podawaniu dożylnym jak i zwłaszcza do tkanki guza. Wykazano również jego korzystny wpływ na niektóre nowotwory złośliwe mózgu.

r-PF4 jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym w dawkach przeciwnowotworowych.

Tab. 6. Inhibitory angiogenezy w badaniach klinicznych

Interferon - α	mięsak Kaposi zwyrodnienie plamki żółtej
AGM-1470 (poch. fumagiliny)	różne nowotwory
Czynnik płytk. 4	mięsak Kaposi Ca. okrężnicy czerniak zł. Ca. nerki glejak zł.
Karboksyaminotriazol	zaawansowane Ca.
Batimastat	rak jajnika
Marimastat	różne nowotwory
Tecogalan	mięsak Kaposi Ca. nerki
Interleukina-12	różne nowotwory

Karboksyaminotriazol (CAI) był początkowo stosowany jako środek przeciwgrzybiczy (kokcydiostatyczny). Okazało się potem, że hamuje on proliferację komórek śródbłonna, hamuje ich adhezję do matrycy międzykomórkowej i reaktywność chemotaktyczną na wydzielane przez matrycę międzykomórkową – matatoproteinazy; hamuje on również angiogenezę. Po zastosowaniu go nagim myszom z przeszczepionym ludzkim nowotworem jajnika zwiększa wyraźnie ich przeżywalność. Znajduje się obecnie w końcowych próbach klinicznych.

Batimastat i Marimastat to drobnocząsteczkowe związki, hamujące matatoproteinazy wytwarzane przez matrycę (matrix) międzykomórkową. Działają one antyangiogenicznie i antyinvazyjnie.

Batimastat jest słabo rozpuszczalny w wodzie (musi być podawany w postaci zawiesiny do jam ciała). Z tego powodu zsyntetyzowano jego rozpuszczalną w wodzie pochodną – **Marimastat**. Związek ten wywiera wyraźne działanie przeciwnowotworowe w stosunku do przeszczepionych na myszy nagie raków jajnika. Marimastat znajduje się obecnie w badaniach klinicznych w leczeniu głównie raka jajnika, w rozsianych rakach płuc w jamie opłucnowej. Jest on dobrze tolerowany. Eksperci spodziewają się, że lek ten będzie stabilizował guzy jajnika i zabezpieczał je przed przerzutami. Prawdopodobnie jednak będzie to wymagało stałego stosowania leku.

Interleukina 12 – przez długi czas nie podejrzewano, że jest to silny środek antyangiogeniczny, zwłaszcza że wiele innych interleukin działa pro-angiogenicznie. W badaniach na zwierzętach wykazuje ona dużą aktywność. Wywiera przede wszystkim silne działanie antyangiogeniczne, ale również pobudza aktywność komórek T i NK. Znajduje się w badaniach klinicznych.

Siarczan pentosanu (Pentosan sulfate) (PPS) to syntetyczny analog heparyny, o silnym działaniu antyangiogenicznym; hamuje migrację komórek śródbłonkowych przede wszystkim przez blokowanie efektów angiogenicznych czynników wzrostu, w następstwie czego działa przeciwnowotworowo w stosunku do nowotworów przeszczepialnych u myszy, zwłaszcza w początkowym okresie po inokulacji.

Siarczan pentosanu jest obecnie w I/II fazie badań klinicznych szczególnie u pacjentów z mięsakiem Kaposi. Wykazano działanie przeciwnowotworowe u pewnego procentu pacjentów. Lek jest miernie toksyczny.