Αγγειογενετικοί παράγοντες
Ο ρόλος τους στις ΙΦΕΝ

Γ' Μέρος

Α. ΚΑΨΩΡΙΤΑΚΗ[1], Ε. ΤΙΑΚΑ[2], Α. ΜΑΝΩΛΑΚΗΣ[2], Φ. ΤΣΙΟΠΟΥΛΟΣ[3], Α. ΚΑΨΩΡΙΤΑΚΗΣ[4], Σ. ΠΟΤΑΜΙΑΝΟΣ[5]

[1]Επιμελήτρια Β, Εργαστήριο Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, [2]Επιστημονικός Συνεργάτης, Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, [3]Ειδικευόμενος, Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, [4]Επίκουρος Καθηγητής, Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, [5]Αναπληρωτής Καθηγητής, Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Αγγειογένεση

Θεραπευτικές εφαρμογές

Οι ογκολόγοι χρησιμοποιούν αντιαγγειογενετικά φάρμακα εδώ και πολλά χρόνια. Η ταμοξιφένη, που αρχικά θεωρήθηκε ως ανταγωνιστής των υποδοχέων της οιστραδιόλης, παρατηρήθηκε ότι αναστέλλει την αγγειογενετική δράση του VEGF και του FGF στη χοριοαλλαντοϊκή μεμβράνη πουλερικών. Αυτό το αποτέλεσμα δεν αναστράφηκε με περίσσεια οιστραδιόλης, αποδεικνύοντας ότι ο αγγειογενετικός μηχανισμός δεν εξαρτάται από τη συγκέντρωση της οιστραδιόλης ή τον οιστρογονικό υποδοχέα. Η θεραπεία με ταμοξιφένη οδήγησε σε μείωση του όγκου μεγαλύτερη από το 50%, ενώ η αναστολή της αγγειογένεσης ανιχνεύθηκε πριν διαπιστωθεί μείωση στο μέγεθος του όγκου.

Η κατανόηση της αγγειογένεσης ενθάρρυνε την ανάπτυξη παραγόντων που έχουν ως στόχο τη διαδικασία της αγγειογένεσης, πολλοί από τους οποίους έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη και αναφέρονται συγκεντρωτικά στον πίνακα 1. Μέρος του ενθουσιασμού για τους παράγοντες αυτούς οφείλεται στην μεγάλη ποικιλία δυνητικών στόχων, σε αντίθεση με το σχετικά μικρό αριθμό της συνήθους χημειοθεραπείας. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η χρήση των αναστολέων της αγγειογένεσης. Οι αναστολείς αυτοί εντάσσονται σε διάφορες κατηγορίες αναλόγως του μηχανισμού δράσης τους.

Σχετικά με τις ΙΦΕΝ, είναι γνωστό ότι στην παθογένειά τους εμπλέκονται γενετικοί, περιβαλλοντικοί και ανοσολογικοί παράγοντες. Πρόσφατα προτάθηκε ότι μια παθολογική ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος του βλεννογόνου ως απόκριση σε αντιγόνα, αποτελεί το κλειδί στην παθογένεια των ΙΦΕΝ.

Η σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση δεν είναι ούτε αρκετή ούτε αποτελεσματική. Μακροχρόνια θεραπεία με μη ειδικά αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως αμινοσαλικυλικά, κορτικοστεροειδή και ανοσοκατασταλτικά συχνά συνοδεύεται από ανεπιθύμητες και δυνητικά σοβαρές παρενέργειες. Νέες βιολογικές θεραπείες στοχεύουν σε ειδικές παθοφυσιολογικές διαδικασίες. Διάφορες θεραπευτικές στρατηγικές δοκιμάζονται στην κλινική πρακτική, περιλαμβάνοντας ανασυνδυασμένες κυτταροκίνες με αντιφλεγμονώδη δράση (IFN-a, IL-10, IL-11) και ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα ενάντια σε προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (TNF, IL-12)[71].

Νέες βιολογικές θεραπείες στοχεύουν σε ειδικές παθοφυσιολογικές διαδικασίες. Διάφορες θεραπευτικές στρατηγικές δοκιμάζονται στην κλινική πρακτική, περιλαμβάνοντας ανασυνδυασμένες κυτταροκίνες με αντιφλεγμονώδη δράση (IFN-a, IL-10, IL-11) και ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα ενάντια σε προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (TNF, IL-12)

Πίνακας 1. Φάρμακα που τροποποιούν την αγγειογένεση

Thalidomide	RPI-4610
Angiostatin	Soy isoflavone
Endostatin	Squalamine
Interleukin-12	SU-5416
Marimastat	Suramin
2-Methoxyestradiol	Tamoxifen
BMS-275291	Cobretastatin A4
EMD-121974	INF-a
AE-941 (Neovastat)	Neomycin
Avastin (rhuMab VEGF)	ZD6474
Carboxyamodotriazole	Angiozyme
COL-3	PNU-145156E (FCE26644)
Celecoxib	TNP-470 (AGM-1470)
IM-862	Anti-TNF (Infliximab, Etanercept)

Αναστολείς πρωτεασών

Η αποδόμηση της βασικής μεμβράνης και του περιβάλλοντος στρώματος από τις μεταλλοπρωτεϊνάσες κατέχει σημαντική θέση στην αγγειογένεση. Για το λόγο αυτό η πρώτη κατηγορία αναστολέων της αγγειογένεσης αφορά ένζυμα που καταβολίζουν την εξωκυττάρια ουσία, τις μεταλλοπρωτεϊνάσες. Η αναστολή της μετανάστευσης των ενδοθηλιακών κυττάρων στους περιϊστούς και του πολλαπλασιασμού τους προς νέα αγγειακά στελέχη από τα φάρμακα που αναστέλλουν τις MMPs προκαλεί διακοπή της αγγειογένεσης[71].

Το Marimastat είναι ένας συνθετικός MMPs-αναστολέας χαμηλού μοριακού βάρους που συνδέεται με το άτομο ψευδαργύρου της ενεργού θέσης των MMPs και αναστέλλει τη δράση πολλών από αυτές. Σε μία μελέτη έχει αναφερθεί ότι η χρήση του σε συνδυασμό με σουλφασαλαζίνη οδήγησε σε σημαντική μείωση της ιστικής βλάβης και της φλεγμονής του εντέρου σε TNBS-επαγόμενη εντερίτιδα σε αρουραίους[71].

Παρατηρήθηκε ότι η Φεναντρολίνη (phenantroline), ουσία που περιέχει ψευδάργυρο και συνδέεται με τις MMPs αναστέλλοντας την ενζυμική τους δράση, μείωσε την ιστική βλάβη σε δύο πειραματικά μοντέλα ΙΦΕΝ, παρόλο ότι οι φλεγμονώδεις δείκτες παρέμειναν αμετάβλητοι. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα της δε φαίνεται ότι σχετίζεται με τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες του ψευδαργύρου και πιθανώς η μέτρηση της ενζυμικής δράσης και έκφρασης των MMPs να διευκρινίσει το μηχανισμό δράσης της φεναντρολίνης[39]. Στους συνθετικούς MMPs-αναστολείς συμπεριλαμβάνονται επίσης τα Batimastat, BE16627B, Matlystatin B, Ilomastat και το BMS-275291[71].

Αναστολείς προαγγειογενετικών παραγόντων και ανταγωνιστές υποδοχέων

Η δεύτερη κατηγορία αναστολέων της αγγειογένεσης περιλαμβάνει μόρια που παρεμβαίνουν στο στάδιο της «αντίδρασης-καταρράκτη» που πυροδοτεί την αγγειογένεση.

Σ' αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονται τα αντισώματα έναντι του VEGF που μπλοκάρουν τον υποδοχέα του. Οι αναστολείς των Flk-1 και Flt-1 υποδοχέων του VEGF αποτελούν θεραπευτικό στόχο. Ο συνθετικός αναστολέας της Flk-1 κινάσης, ο SU-5416, σε παρατηρήσεις in vitro αναστέλλει την VEGF-εξαρτώμενη ανάπτυξη των ενδοθηλιακών κυττάρων και η συστηματική χορήγηση του σε πειραματόζωα δεν εμφάνισε ιδιαίτερη τοξικότητα. Το ZD6474, επίσης αναστολέας της Flk-1 τυροσινικής κινάσης που χορηγείται από του στόματος, έχει επίσης δοκιμαστεί στην κλινική πράξη[71].

Η INF-a επίσης αναστέλλει την παραγωγή του b-FGF και του VEGF και έχει δοκιμασθεί στην κλινική πράξη. Η IFN-a είναι πολυδύναμη κυτταροκίνη με αντιϊική, ανοσορυθμιστική και αντιαγγειογενετική δράση που αναστέλλει επίσης τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Σε κλινικές μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι έχει θέση στη θεραπεία πολλών αγγειοϋπερπλαστικών νοσημάτων, όπως το σάρκωμα Kaposi και τα αιμαγγειώματα. Η αντιαγγειογενετική αυτή δράση ίσως συνδέεται με τη ρύθμιση της κινητικότητας και επιβίωσης του ενδοθηλίου και με την αναστολή κυτταροκινών που σχετίζονται με την αγγειογένεση, όπως ο b-FGF, η IL-8 και η MMP-9. Επίσης αναστέλλει τη μεταγραφή του υπεύθυνου γονιδίου για την παραγωγή του VEGF[72].

Το Angiozyme, ένα συνθετικό ριβόσωμα που καταστρέφει το m-RNA του Flt-1 υποδοχέα, έχει δοκιμασθεί σε προκλινικές μελέτες και παρατηρήθηκε ότι αναστέλλει την ανάπτυξη των όγκων. Επίσης το PNU-145156 E (επίσημα FCE26644) είναι ένα μη κυτταροτοξικό παράγωγο με αντιογκική δράση και έχει διαπιστωθεί ότι δρα μέσω σχηματισμού μη αναστρέψιμου συμπλέγματος με αυξητικούς και αγγειογενετικούς παράγοντες[71].

Η νεομυκίνη είναι αμινογλυκοσιδικό αντι-

βιοτικό που αναστέλλει την μεταγραφή της αγγειογενίνης στον πυρήνα των ενδοθηλιακών κυττάρων και αποτρέπει τον επαγόμενο μέσω της αγγειογενίνης πολλαπλασιασμό των ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Στα 50μm, αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό αλλά δεν επηρεάζει την βιωσιμότητα των κυττάρων. Άλλα αμινογλυκοσιδικά αντιβιοτικά δεν παρουσιάζουν καμία επίδραση στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η νεομυκίνη, λοιπόν, μπορεί δυνητικά να χρησιμοποιηθεί στην αντιαγγειογενετική θεραπεία[73].

Πολλές μελέτες απέδειξαν την αποτελεσματικότητα του infliximab, που είναι χειμερικό αντίσωμα ενάντια στον TNF-a, στη θεραπεία της NC. Σε πάσχοντες με ενεργό NC μια απλή έγχυση του infliximab φάνηκε αποτελεσματική σε μεγάλο αριθμό ασθενών με αξιοσημείωτη ιστολογική βελτίωση ενώ σε πάσχοντες με ύφεση της νόσου διαπιστώθηκε ότι είναι αποτελεσματικό στη διατήρηση της ύφεσης. Ο μηχανισμός δράσης παραμένει άγνωστος και άγνωστο το γιατί κάποιοι ασθενείς επωφελούνται και κάποιοι όχι. Σύμφωνα με μελέτες οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται έχουν πριν τη θεραπεία υψηλότερες συγκεντρώσεις TNF-a στον ορό του αίματος. Η παρουσία του TNF-a στον ορό είναι πιθανώς το αποτέλεσμα διάχυσης από τους πάσχοντες ιστούς και είναι ανάλογη της τοπικής παραγωγής. Έτσι η διαφορετική ικανότητα των κυττάρων του στρώματος να εκκρίνουν TNF-a καθορίζει και την ανταπόκριση στην anti-TNF-a αγωγή. Ωστόσο τα υψηλότερα επίπεδα TNF-a δεν εξηγούν όλες τις περιπτώσεις μη ανταπόκρισης στη θεραπεία, εφόσον υπήρξαν περιπτώσεις ανθεκτικές στη θεραπεία με χαμηλά επίπεδα TNF-a στον ορό που οφείλεται πιθανώς στο ότι στις περιπτώσεις αυτές επεμβαίνουν και άλλοι μηχανισμοί[47].

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) όπως η ασπιρίνη, η ινδομεθακίνη, η ιβουπροφένη κ.α., χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία του πόνου, της αρθρίτιδας και των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν την παραγωγή των προσταγλανδινών μέσω αναστολής της δράσης των COX-1 και COX-2, γεγονός που συχνά οδηγεί σε γαστροδωδεκαδακτυλικά έλκη με αιμορραγία ή και διάτρηση. Η COX-1 όπως προαναφέραμε οδηγεί στην παραγωγή κυτταροπροστατευτικών και αντιφλεγμονωδών προσταγλανδινών και συμβάλλει στη διατήρηση της ακεραιότητας του βλεννογόνου και της συνοχής των κυττάρων[56].

Οι Mahadevan et al. αναφέρουν ότι οι COX-2 αναστολείς είναι γενικά καλά ανεκτοί από τους πάσχοντες με ΙΦΕΝ και θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στη θεραπεία μειώνοντας τη φλεγμονή χωρίς να επηρεάσουν την COX-1, η αναστολή της οποίας θα έχει ως αποτέλεσμα τη τοξική δράση στο γαστρεντερικό σύστημα και το σχηματισμό ελκών[74]. Παρόλα αυτά σε μελέτες με πειραματόζωα με εντερίτιδα προέκυψαν αντικρουόμενα αποτελέσματα από τη χρήση COX-2 αναστολέων που άλλοτε προκαλούν έξαρση και άλλοτε βελτίωση της νόσου. Σε ασθενείς με ΙΦΕΝ διαπιστώθηκε ότι η παρουσία COX-2 συνδέεται με ενεργό φλεγμονή. Έτσι εάν η παρουσία COX-2 στο έντερο συνδέεται με την προσπάθεια αναγέννησης και επούλωσης της ιστικής βλάβης, τότε η χρήση COX-2 αναστολέων αναμένεται να έχει παρόμοιο ρίσκο με τη χρήση ΜΣΑΦ[56].

Η θαλιδομίδη, το γνωστό καταπραϋντικό φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε τη δεκαετία του 1950 ως υπνωτικό και που αποσύρθηκε γιατί προκαλούσε συγγενείς διαμαρτίες των νεογνών όταν χορηγήθηκε σε εγκύους, έχει παρατηρηθεί ότι αποτρέπει τα ενδοθηλιακά κύτταρα στο σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων. Η θαλιδομίδη τα τελευταία χρόνια έχει δοκιμαστεί σε πολλές παθολογικές καταστάσεις, όπως την αντίδραση μοσχεύματος - ξενιστή (graft versus host disease), τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, το γαγγραινώδες πυόδερμα, τη σαρκοείδωση, τον χρόνιο δερματικό ερυθηματώδη λύκο, το πεπτικό έλκος, το σύνδρομο απίσχνασης, το σάρκωμα Kaposi, τη νόσο Behcet και το κακόηθες γλοίωμα[75].

Μεμονωμένα άρθρα αναφέρουν όφελος σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και Νόσο Crohn αλλά δεν έχει γίνει έως σήμερα συστηματική έρευνα. Μία μελέτη από τους Vasiliauskas et al. αναφέρει τα αποτελέσματά της σε πάσχοντες με μέτρια ή σοβαρή κορτικοεξαρτώμενη νόσο Crohn, ενώ η ομάδα των Ehrnpreis et al. περιγράφουν τα αποτελέσματα με υψηλότερες δόσεις θαλιδομίδης σε πάσχοντες από νόσο Crohn ανθεκτική σε κλασσικά θεραπευτικά σχήματα. Και οι δύο μελέτες καταλήγουν στο ότι η θαλιδομίδη ίσως να είναι χρήσιμη στη θεραπεία των πασχόντων με νόσο Crohn ανθεκτική σε άλλη θεραπεία.

Οι παρενέργειες που καταγράφηκαν στις παραπάνω εργασίες ήταν καταστολή ακόμα και σε χαμηλές δόσεις, δερματίτιδα, κνησμός, δυσκοιλιότητα, περιφερικό οίδημα και υπέρταση. Ενώ στη μελέτη των Vasiliauskas et al. αναφέρεται και μια περίπτωση ουδετεροπενίας. Η θαλιδομίδη επίσης μπορεί να προκαλέσει περιφερική νευροπάθεια αν και η συχνότητα αυτής της παρενέργειας δεν έχει διευκρινιστεί[76,77].

Υπάρχει η αντίληψη ότι η θαλιδομίδη έχει θεραπευτικά αποτελέσματα συγκρίσιμα με εκείνα του infliximab γιατί αναστέλλει την έκφραση του TNF μέσω δράσης στο mRNA. Επίσης φαίνεται ότι μειώνει την έκφραση της IL-12, αναστέλλει τις ιντεγκρίνες, μειώνει τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων μέσω αναστολής της πρωτεϊνικής κινάσης C και εμποδίζει την αγγειογένεση. Η θαλιδομίδη είναι δυνατό να αντικαταστήσει το infliximab στους ασθενείς με ενεργό νόσο και δυσανεξία στο φάρμακο ωστόσο θα πρέπει να εκτιμηθεί το πλήρες φάσμα των παρενεργειών της πριν τη χορήγησή της. Η θαλιδομίδη μειώνει τη παραγωγής του TNF-α και της IL-12 χωρίς να επιφέρει καμία διαταραχή σε άλλες κυτταροκίνες όπως η IL-1β και η IL-6. Η καταστολή του TNF-α και της IL-12 με Θαλιδομίδη φαίνεται ότι είναι δοσοεξαρτώμενη και οδηγεί σε κλινική βελτίωση σε δύο εβδομάδες και σε μείωση της δραστηριότητας της νόσου μετά από τέσσερις εβδομάδες χορήγησης. Η μείωση της παραγωγής των δύο αυτών κυτταροκινών που παρεμβαίνουν κεντρικά στη διαδικασία της φλεγμονής στους ασθενείς με ΙΦΕΝ εξηγεί γιατί η θαλιδομίδη είναι πιο αποτελεσματική από άλλους εκλεκτικούς αναστολείς μεμονωμένων παραγόντων[78].

Ενδοθηλιακές τοξίνες και φυσικοί αναστολείς

Η τρίτη κατηγορία αναστολέων της αγγειογένεσης περιλαμβάνει μόρια που αναστέλλουν άμεσα την ανάπτυξη των ενδοθηλιακών κυττάρων. Το αντιβιοτικό TNP-470 (AGM-1470) έχει διαπιστωθεί ότι αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων και έχει αντιαγγειογενετική δράση. Η πρωτεΐνη ενδογλίνη έχει διαπιστωθεί ότι εκφράζεται στο αγγειακό πλέγμα των όγκων αλλά όχι σε εκείνο του περιβάλλοντος φυσιολογικού ιστού και αντισώματα εναντίον της ενδογλίνης μειώνουν την ανάπτυξη των όγκων σε πειραματόζωα με μεγάλης διάρκειας αναστολή της ανάπτυξης των όγκων.

Η ενδοστατίνη έχει αντιαγγειογενετική δράση παρόμοια με εκείνη της αγγειοστατίνης. Παρουσιάζει χημική συγγένεια για την ηπαρίνη και η σύνδεση της με ηπαρινικές θειικές πρωτεογλυκάνες που σχετίζονται με τη δράση αυξητικών παραγόντων πιθανώς ευθύνονται για τη δράση της. Επιπλέον έχει παρατηρηθεί σε in vitro μελέτες ότι συνδέεται με την τροπομυοσίνη των ενδοθηλιακών κυττάρων γεγονός που κατέχει κεντρική σημασία για τη δράση της. Ένα πεπτίδιο που μιμείται τον επίτοπο της τροπομυοσίνης και συνδέεται με την ενδοστατίνη έχει παρατηρηθεί ότι αναστέλλει τη δράση της. Επιπλέον έχει παρατηρηθεί ότι η διαταραχή της ακεραιότητας των μικρονηματίων κατέχει κεντρική σημασία στη δραστηριότητα της ενδοστατίνης ενώ η σύνδεση της αγγειοστατίνης με την ATP-συνθάση της επιφάνειας των ενδοθηλιακών κυττάρων έχει σαν αποτέλεσμα την επαγωγή της απόπτωσής τους. Η κομπρεταστατίνη Α4, επίσης, προάγει την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων, ενώ στην ίδια κατηγορία αντιαγγειογενετικών φαρμάκων υπάγεται και η 2-μεθοξυεστραδιόλη[71].

Διάφορα

Υπάρχει άλλη κατηγορία φαρμάκων που αναστέλλουν την αγγειογένεση με μηχανισμούς που δεν είναι επαρκώς κατανοητοί. Για παράδειγμα, το CAI (carboxyamido-triazole) που ασκεί την δράση του αναστέλλοντας την είσοδο των ιόντων Ca εντός των κυττάρων. Η αναστολή της πρόσληψης Ca με τη σειρά της καταστέλλει την ανάπτυξη των ενδοθηλιακών κυττάρων και επηρεάζει πολλές κυτταρικές διεργασίες. Αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών και καρκινικών κυττάρων το CAI σταθεροποιεί τη νόσο ή σε κάποιες περιπτώσεις μειώνει το μέγεθος του όγκου. Ουσίες με παρόμοια δράση είναι η IL-12 μέσω καταστολής της IFN-γ και IP-10 (interferon-inducible protein-10), καθώς και το IM862 με άγνωστο μηχανισμό.

Η IL-12 είναι γνωστή για το ρόλο της στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος και για τη δράση της ενάντια στην ανάπτυξη των όγκων και τις μεταστάσεις. Πρόσφατες μελέτες επισημαίνουν ότι η δράση της IL-12 στα καρκινικά κύτταρα σχετίζεται με αντιαγγειογενετικές διαδικασίες. Η IL-12 δεν έχει άμεση επίδραση στον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση του ενδοθηλιακού κυττάρου αλλά δρα με έμμεσο τρόπο. Απελευθερώνεται τοπικά και προκαλεί έκκριση IFN-γ από το ενδοθήλιο που με τη σειρά της προκαλεί απελευθέρωση μιας άλλης αντιαγγειογενετικής κυτταροκίνης, της IP-10, και αναστέλλουν τη χημειοταξία και τη διαφοροποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Χωρίς την επίδραση της IL-12 η IFN-γ δεν είναι ικανή να αναστείλλει την αγγειογένεση. Με την επίδραση της IL-12 έχει παρατηρηθεί, μείωση των επιπέδων του VEGF και των MMPs, αύξηση των ιστικών αναστολέων των MMPs και μείωση των επιπέδων του VEGF-RNA και b-FGF-RNA στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Τα έως τώρα αποτελέσματα δείχνουν ότι η IL-12 δρα ως αναστολέας σε διάφορα στάδια της αγγειογένεσης, όμως σε κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιήθηκε συστηματικά και τοπικά παρατηρήθηκαν σημαντικές παρενέργειες[79].

Συμπεράσματα

Ο μεγάλος αριθμός μελετών που παρατέθηκε πιο πάνω, τροφοδοτεί την επιστημονική βιβλιογραφία διαρκώς με νέα δεδομένα για τη σχέση της αγγειογένεσης με την παθογένεια των χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων εν γένει, αλλά και των ΙΦΕΝ ειδικότερα. Η έρευνα των αγγειογενετικών παραγόντων στις ΙΦΕΝ έχει ήδη οδηγήσει σε κλινικές δοκιμές φαρμάκων που εμπλέκονται στη διαδικασία της αγγειογένεσης.

Υπάρχουν ωστόσο κάποιες πτυχές που αφορούν το ρόλο των περισσοτέρων από τους αγγειογενετικούς παράγοντες στις φλεγμονώδεις διεργασίες και οι οποίες δεν έχουν πλήρως αποσαφηνισθεί. Είναι λοιπόν σαφές ότι απαιτούνται νέες μελέτες, εστιασμένες στην παθογενετική διαδικασία που εμπλέκει την αγγειογένεση και την φλεγμονή, έτσι ώστε μέσα από την παρέμβαση σε ένα ή περισσότερα τμήματα αυτής της διεργασίας, να προκύψουν νέοι θεραπευτικοί παράγοντες για την αντιμετώπιση των ασθενών με ΙΦΕΝ.

Βιβλιογραφία

39. Medina C, Videla S, Radomski A et al. Therapeutic effect of Phenantroline in two rat models of inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2001; 36:1314-1319.
47. Ardizzone S, Bianchi Porro G. Biologic therapy for inflammatory bowel disease. Drugs 2005; 65:2253-2286.
56. Bonner GF. Using COX-2 inhibitors in IBD: Anti-inflammatories inflame a controversy. Am J Gastroenterol 2002; 97:783-784.
71. Anonymous. Angiogenesis antiangiogenic therapy. Curr Probl Cancer 2002; 26:1-60.
72. Von Marschall Z, Scholz A, Cramer T et al. Effects of Interferon Alpha on vascular endothelial growth factor gene transcription and tumor angiogenesis. Journal of the national Cancer Institute 2003; 95:437-448.
73. Hu GF. Neomycin inhibits the angiogenic activity of fibroblast and epidermal growth factors. Biochem Biophys Res Commun 2001; 287:870-874.
74. Mahadevan U, Loftus EV, Tremaine WJ et al. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2001; 97:910-914.
75. Teo SK. Properties of thalidomide and its analogues: implication for anticancer therapy. AAPS J 2005; 22:E14-19.
76. Vasiliauskas EA, Kam LY, Abreu-Martin MT et al. An open-label pilot study of low-dose thalidomide in chronically active, steroid-dependent Crohn's disease. Gastroenterology 1999; 117:1278-1287.
77. Ehrenpreis ED, Kane SV, Cohen LB et al. Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label trial. Gastroenterology 1999; 117:1271-1277.
78. Bauditz J, Wedel S, Lochs H. Thalidomide reduces TNF-a and IL-12 production in patients with chronic active Crohn's disease. Gut 2002; 50:196-200.
79. Rutgeetrs P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2004; 126:1593-1610.