مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/ دوره پانزدهم/ بهار ۱۳۸۹/ ۹۵-۸۷

مقاله مروری

نئوواسکولاریزاسیون قرنیه

کامران منصوری[۱]، علی مصطفایی[۲]، حمیدرضا محمدی مطلق[۳]، یداله شکیبا[۴]

۱- کارشناس ارشد هماتولوژی، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران (مؤلف مسؤول)

تلفن: ۰۸۳۱-۴۲۷۶۴۷۳ kmansouri@kums.ac.ir

۲-استاد گروه ایمنولوژی، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۳- کارشناس ارشد بیولوژی سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۴- دانشجوی دکتری تخصصی ایمنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

چکیده

نئوواسکولاریزاسیون قرنیه (NV)[۱] بواسطه ترمیم بیش از حد زخم پس از عفونت، جراحت، یا جراحی بوقوع می‌پیوندد. نئوواسکولاریزاسیون، تشکیل ساختارهای عروقی جدید در نواحی‌ای است که قبلاً فاقد رگ بوده‌اند. دو مکانیسم همپوشان واسکولوژنز و آنژیوژنز احتمالاً در فرآیند نئوواسکولاریزاسیون درگیر هستند که نقش مکانیسم اخیر در رشد تومور و اختلالات قرنیه و شبکیه مطرح می‌باشد. در حقیقت، نئوواسکولاریزاسیون قرنیه وضعیتی است تهدیدکننده بینایی که معمولاً با اختلالات التهابی یا عفونی سطح چشم همراه است. تحقیقات مربوط به آنژیوژنز سرطان نشان داده‌اند که تعادلی بین فاکتورهای آنژیوژنیک (مثل FGF و VEGF) و مولکولهای آنتی آنژیوژنیک (همانند آنژیواستاتین، اندوستاتین یا فاکتور مشتق از رنگدانه اپی‌تلیوم) در قرنیه وجود دارد. مشکلاتی از قبیل التهاب، عفونت، صدمه و جراحت منجر به نئوواسکولاریزاسیون در قرنیه می‌شوند که به معنی تحریک آنژیوژنز در این بافت است. نئوواسکولاریزاسیون قرنیه ممکن است تحت تأثیر متالوپروتئینازها (MMPs) و سایر آنزیمهای پروتئولیتیک قرار گیرد. بکارگیری درمانهای جدید دارویی و جراحی شامل استفاده از استروئیدهای آنژیواستاتیک، عوامل ضد التهابی غیراستروئیدی،argon laser photocoagulation و درمان فتودینامیکی (PDT)[۲] در مدلهای حیوانی برای مهار پدیده نئوواسکولاریزاسیون قرنیه تا حدودی مؤثر بوده‌اند.

در این مبحث، مشکلات قرنیه‌ای وابسته به نئوواسکولاریزاسیون، فرایندهای دخیل در این بیماری و درمانهای بالقوه آنها را مرور خواهیم نمود.

کلید واژه‌ها: عروق دار شدن قرنیه، رگزایی، التهاب، ماتریکس متالوپروتئاز

وصول مقاله: ۸۸/۹/۱۶ اصلاحیه مقاله: ۸۸/۱۰/۲۴ پذیرش مقاله: ۸۸/۱۲/۱۴

1. Neovascularization
2. Photodynamic therapy

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-28]

عروق‌دار نبودن قرنیه و پدیده نئوواسکولاریزاسیون

خون رسانی به قرنیه از طریق سرخرگهای مژکی تأمین می‌شود که شاخه‌هایی از سرخرگ چشمی هستند که تقسیم شده و به شبکه پیرامون قرنیه‌ای[3] در ناحیه لیمبوس ختم می‌شوند. نئوواسکولاریزاسیون قرنیه مستلزم جوانه‌زنی رگهای جدید بخصوص از مویرگها و سیاهرگهای شبکه پیرامون قرنیه می‌باشد. تاکنون، دو نوع نئوواسکولاریزاسیون بالینی قرنیه شناسایی شده است: نوع اول؛ نئوواسکولاریزاسیون استرومایی که بطور عمده همراه با کراتیت استرومایی و نوع دوم؛ پانوس عروقی که مرکب از بافت پیوندی است که در حاشیه سطحی قرنیه تکثیر می‌یابد و بطور عمده با اختلالات سطح چشم همراه است. هر چند نئوواسکولاریزاسیون ممکن است چندین لایه از قرنیه را در بگیرد، مطالعات جدید نشان داده‌اند که محل ایجاد و استقرار اصلی نقاط عروق‌دار شده قرنیه‌ای، نواحی یک سوم فوقانی و میانی استرومای قدامی می‌باشد (۲-۱).

نئوواسکولاریزاسیون قرنیه‌ای: اپیدمیولوژی و ریسک فاکتورها

بیماری‌های نئوواسکولار و عفونی قرنیه و سایر بخشهای چشم ناشی از مشکلات بهداشت عمومی می‌باشند. تخمین زده می‌شود که هر ساله ۱/۴ میلیون نفر در ایالات متحده ممکن است به نئوواسکولاریزاسیون قرنیه مبتلا شوند، در حقیقت، ۴ درصد جمعیت آمریکا از نئوواسکولاریزاسیون قرنیه رنج می‌برند. از سوی دیگر طبق شواهد آسیب شناسی، ۲۰ درصد از نمونه‌های قرنیه بدست آمده در طی پیوند قرنیه دچار نئواسکولاریزاسیون می‌شوند. این آسیب عمده چشمی می‌تواند منجر به ایجاد زخم در قرنیه، خیز یا ادم، رسوب چربیها و التهاب شود که نه تنها ممکن است میزان دید را تا حد زیادی کاهش دهد، بلکه می‌تواند پیش آگهی کراتوپلاستی نفوذکننده (PK)[4] بعدی را بدتر کند. ریسک فاکتورهای نئوواسکولاریزاسیون پس از PK در بیماران بدون التهاب حاد، نئوواسکولاریزاسیون قبلی قرنیه یا نقائص مداوم اپی تلیال ارزیابی شده‌اند. مطالعات همچنین نشان می‌دهند که عواملی مثل فرو رفتن گره‌های بخیه در استرومای میزبان، وجود بلفاریت فعال و مسائلی از این قبیل، سبب افزایش خطر بروز نئوواسکولاریزاسیون می‌شوند. علاوه بر این، ۴۱ درصد از چشم افراد دچار PK که تحت معالجه قرار گرفته بودند، ۶ تا ۹ ماه بعد به نئوواسکولاریزاسیون قرنیه‌ای مبتلا شده‌اند که اهمیت این عارضه را نشان می‌دهد (۳).

اختلالات ایمنولوژیکی و عفونی قرنیه و ملتحمه ممکن است سبب تحریک تولید مولکولهای آنژیوژنیک دخیل در نئوواسکولاریزاسیون قرنیه شوند. به طور مثال، میزان بروز نئوواسکولاریزاسیون قرنیه در بیماران دچار اختلالات التهابی همچون کراتوکونژنکتیویت آتوپیک[5] ممکن است در طی دوره بیماری به ۵۰ درصد هم برسد. در بین عوامل عفونی مختلفی که واسکولاریزاسیون قرنیه را القاء می‌کنند، خانواده هرپس ویروس (عمدتاً هرپس سیمپلکس و هرپس زوستر) از عوامل بوجود آورنده اولیه نئوواسکولاریزاسیون القاء شده توسط کراتیت در دگمه‌های PK می‌باشند. این عارضه پس از کراتیت بینابینی نکروز دهنده یا عودکننده رخ می‌دهد و تنها به واکنش میزبان وابسته نیست. نتایج مطالعات مختلف نیز نشان داده‌اند که الگوهای بیماری چشمی القاء شده

3. Pericorneal

4. Atopic Keratoconjunctivitis
5. Penetrating keratoplasty

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-28]

توسط ویروس هرپس سیمپلکس از لحاظ ژنتیکی توسط DNA ویروسی تعیین می‌شوند (۴).

هر چند نئوواسکولاریزاسیون قرنیه عمدتاً در طی فرآیندهای التهابی به وقوع می‌پیوندد، ممکن است در اختلالات تحلیل رونده (شامل ناخنک و Terrien marginal degeneration) و مادرزادی (aniridia) نیز بوجود آید. اگرچه تمامی کراتیت‌های عفونی ممکن است سبب بروز نئوواسکولاریزاسیون قرنیه شوند، برخی گزارشها حاکی از آن هستند که کراتیت آکانتاموبا[6] یک عفونت چشمی است که در اثر نوعی آمیب ایجاد می‌شود، حتی در موارد نسبتاً شدید و طولانی مدت منجر به نئوواسکولاریزاسیون قرنیه‌ای نمی‌گردد (۵).

مولکولهای آنژیوژنیک درگیر در نئوواسکولاریزاسیون قرنیه

VEGF

در طی پدیده نئوواسکولاریزاسیون قرنیه، افزایش بیان فاکتورهای آنژیوژنیک به احتمال فراوان بایستی همراه با کاهش بیان مولکولهای آنتی آنژیوژنیک باشد. مطالعات اخیر نشان داد که VEGF در قرنیه‌های ملتهب و عروق‌دار شده انسانی و در مدلهای حیوانی افزایش بیان می‌یابد. VEGF بطور عمده توسط ماکروفاژها، سلولهای T، سلولهای اندوتلیال رنگدانه اپی‌تلیال، آستروسیتها و سلولهای عضله صاف تولید شده، بیان آن در شرایط هایپوکسی القاء می‌گردد (۷و۶).

FGF

فاکتور آنژیوژنیک دیگر یعنی bFGF بطور گسترده در مدلهای آنژیوژنز قرنیه مورد مطالعه قرار گرفته است. bFGF به خانواده فاکتور رشد فیبروبلاستی تعلق دارد. این خانواده در برگیرنده ۲۳ پپتید متصل‌کننده هپارین با ساختارهای مربوطه است که بطور گسترده در بافتهای بالغ و در حال تکامل در طی تمایز سلولی، آنژیوژنز، میتوژنز و بهبود زخم بیان می‌شوند. عملکرد FGF بواسطه اتصال به گیرنده‌های مربوطه (FGFR-1, 2, 3, 4) انجام می‌شود. FGF-1 در اپی‌تلیوم قرنیه طبیعی بیان می‌شود، در صورتیکه، FGF-2 پس از جراحت و در کشت همزمان کراتوسیت- سلول اندوتلیال عروقی افزایش بیان می‌یابد. جالب اینجاست که bFGF به غشاهای بومن و دسمه[7] در قرنیه‌های طبیعی و غشاهای پایه عروقی در قرنیه‌های نئوواسکولاریزه متصل می‌شود. بر حسب میزان بلوغ رگهای جدید، میزان اتصال در رگهای طبیعی لیمبیک و رگهای قرنیه تازه بوجود آمده، متفاوت است. این اتصال احتمالاً به پروتئوگلیکان‌های هپاران سولفات بر نقش ماتریکس خارج سلولی در تنظیم آنژیوژنز قرنیه تأکید دارد (۱۱-۸).

متالوپروتئینازهای ماتریکس

بازسازی ماتریکس خارج سلولی و بهبود زخم معمولاً همراه با آنژیوژنز در بافت محل است. از بین ۲۴ متالوپروتئیناز ماتریکس که قبلاً توصیف شده‌اند، هشت عدد در قرنیه شناسایی شده‌اند که شامل کلاژنازها (MMP-1 ,13)، ژلاتینازهای A و B (MMP-2, 9)، استروملیزین ۱ و ۲ (MMP-3, 10)، ماتریلیزین (MMP-7)، و MMP نوع غشایی (MMP-14) هستند. هر چند، افزایش بیان این آنزیمها در طی آنژیوژنز قرنیه مشاهده شده است، نقش آنها در تنظیم آنژیوژنز ممکن است مبهم به نظر برسد زیرا یک مولکول واحد می‌تواند بعنوان فاکتور محرک یا مهارکننده آنژیوژنز عمل کند. بنابراین، فعال شدن MMP-2 (ژلاتیناز A) ممکن است

6. Acanthamoeba keratitis

7. Bowman and Descemet's membranes

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-28]

منجر به آزادسازی قطعات آنتی آنژیوژنیک شده، تولید فاکتورهای آنژیواستاتیک قوی را میسر ساخته و یا آنژیوژنز را تسهیل نماید. عملکرد دوگانه MMPها در طی آنژیوژنز ممکن است ناشی از توانایی آنها در تجزیه ماتریکس خارج سلولی (که تهاجم بافتی را توسط سلولهای اندوتلیال واجد MMP میسر می‌سازد)، و یا توانایی آنها در تولید یا رهاسازی قطعات آنتی آنژیوژنیک از پیش سازهای آنها که فاقد خواص آنژیوژنیک هستند، باشد (۱۶-۱۲).

مولکولهای آنتی آنژیوژنیک و نئوواسکولاریزاسیون قرنیه

چندین مولکول آنتی آنژیوژنیک در قرنیه شناسایی شده و برخی هم در حال مطالعه هستند. این فاکتورها ممکن است از پیش سازهای بزرگتر خود توسط شکست پروتئولیتیک یا تولید مستقیم به شکل فعال ایجاد شوند.

آنژیواستاتین

آنژیواستاتین که قطعه پروتئولیتیک ۳۸ کیلودالتونی پلاسمینوژن می‌باشد، یک فاکتور قوی آنتی آنژیوژنیک است. این قطعه، نخست از یک رده سلولی کارسینوم ریه لویس جدا شد و مهار تکثیر و مهاجرت سلول اندوتلیال عروقی توسط آن مشاهده شد. مطالعات نشان داده‌اند که بکار بردن آنژیواستاتین و قطعات مشابه آن در چشم، از نئوواسکولاریزاسیون قرنیه القایی توسط bFGF یا آنژیوژنین جلوگیری می‌کند. از جمله شواهد متعددی که حاکی از تولید آنژیواستاتین در قرنیه می‌باشند، می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱) سنتز خارج کبدی پلاسمینوژن در اپی تلیوم قرنیه.

۲) جداسازی آنژیواستاتین در اشک بیماران دارای لنزهای تماسی (که توسط هایپوکسی القاء می‌شود).

۳) شناسایی تمامی MMPهای مسئول تولید آنژیواستاتین (MMP-2,3,7,9, 12) در قرنیه (۱۸-۱۷).

اندوستاتین

اندوستاتین که فاکتور دیگر مهارکننده آنژیوژنز است، قطعه ۲۰ کیلودالتونی حاصل از برش پروتئولیتیکی کلاژن نوع ۱۸ می‌باشد. اندوستاتین از محیط شرطی شده رده سلولی همانژیوآندوتلیومای موشی جدا شده است و مطالعات نشان داده‌اند که سبب مهار مهاجرت و تکثیر سلول اندوتلیال عروقی القاء شده توسط FGF-2 و VEGF در in vitro شده و همچنین موجب کاهش پیشرفت تومور در موشها می‌گردد. کلاژن نوع ۱۸، یک نوع کلاژن غیر رشته‌ای است که عمدتاً در غشای پایه اپی تلیال و عروق مستقر است. در چشم، این نوع کلاژن در شبکیه (غشاء محدود کننده داخلی و اپی تلیوم رنگدانه)، کپسول عدسی و قرنیه یافت می‌شود. تجزیه انواع کلاژن نوع ۱۸ توسط پروتئازها (شامل MMPها، کاتپسین L و الاستاز)، قطعات شبه اندوستاتینی تولید می‌کند که ممکن است خواص آنتی‌آنژیوژنیک به نمایش بگذارند. طی تحقیقی، اندوستاتین کاشته شده در قرنیه مهار نئوواسکولاریزاسیون القایی توسط bFGF را نشان داد. علاوه بر این، تولید موضعی اندوستاتین ممکن است به علت وجود آنزیم‌های پروتئاز و سوبسترا (کلاژن نوع ۱۸) در ناحیه غشای پایه در طی بهبود زخم قرنیه رخ دهد. البته، از چندین فاکتور دیگر آنتی آنژیوژنیک مشتق از کلاژن نیز شامل رستین، ارستن، کانستاتین و توماستین نیز نام برده شده است اما نقش آنها در آنژیوژنز قرنیه هنوز بطور کامل مشخص نشده است (۲۴-۲۰).

فاکتور مشتق از پیگمان اپی تلیوم

فاکتور مشتق از پیگمان اپی‌تلیوم (PEDF)، یک فاکتور آنتی آنژیوژنیک و نوروتروفیکی است که

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-28]

نخست در سلولهای رتینوبلاستوم شناسایی و سپس در اپی‌تلیوم رنگدانه‌ای شبکیه، عنبیه و قرنیه نیز کشف شد. هر چند، PEDF که به خانواده مهارکننده سرین پروتئاز (سرپین) تعلق دارد، هیچگونه سوبسترای شناخته شده‌ای ندارد اما اخیراً نقش آن در آنژیوژنز قرنیه به اثبات رسیده است. برداشت PEDF از عصاره‌های استرومایی انسانی، مهار مهاجرت سلولهای اندوتلیال عروقی القایی توسط این عصاره‌ها را سرکوب می‌کند. علاوه بر این، PEDF نوترکیب سبب مهار نئوواسکولاریزاسیون قرنیه القاء شده توسط تأثیر دادن bFGF می‌شود. برای درک هر چه بیشتر نقش این مولکول در بیماریهای مربوط به قرنیه، تحقیقات بیشتری نیاز است (۲۶و۲۵).

درمانهای پزشکی مورد استفاده جهت نئوواسکولاریزاسیون قرنیه

کورتیکواستروئیدهای موضعی موجود، درمان اصلی برای سرکوب رگهای قرنیه دارای تکثیر فعال می‌باشند. این احتمال وجود دارد که تأثیر آنتی آنژیوژنیک استروئیدها ناشی از خواص ضد التهابی آنها همانند مهار کموتاکسی سلول التهابی و مهار سنتز سایتوکاین‌های التهابی توسط آنها باشد. استروئیدها همچنین بطور مستقیم سبب تکثیر و مهاجرت سلول اندوتلیال عروقی می‌شوند. پروستاگلاندین‌ها در بهبود زخم قرنیه و آنژیوژنز تولید می‌شوند. مهار سنتز آنها توسط مهار کننده‌های فسفولیپاز A2 یا سیکلواکسیژناز (COX) (به ترتیب عوامل ضد التهابی استروئیدی یا غیراستروئیدی) به میزان چشمگیری سبب کاهش آنژیوژنز قرنیه در مدلهای حیوانی نئوواسکولاریزاسیون قرنیه می‌شود. عوامل ضد التهابی غیر استروئیدی عموماً در کنترل اختلالات سطحی چشم به کار می‌روند. دو نوع از آنزیمهای COX در قرنیه شامل COX-1 ساختمانی و COX-2 قابل القاء یافت شده‌اند. درمان با مهارکننده‌های انتخابی، اهمیت افتراقی آنها را در آنژیوژنز قرنیه نشان می‌دهد. مهار انتخابی COX-2، میزان مهار ۲۰ درصدی سنتز PGE2 قرنیه را در پی دارد و این میزان مهار پس از بهبودی به ۸۰ درصد نیز افزایش می‌یابد. علاوه بر این، مهار انتخابی COX-2 تا حد چشمگیری از نئوواسکولاریزاسیون قرنیه ممانعت می‌کند (دارای تأثیر آنتی آنژیوژنیکی مشابه ایندومتاسین که مهارکننده غیر انتخابی COX-1 و COX-2 می‌باشد). مولکولهای متنوع دیگری مورد مطالعه قرار گرفته‌اند که در نئوواسکولاریزاسیون قرنیه، فعالیت آنتی آنژیوژنیک از خود نشان داده‌اند که از جمله آنها می‌توان به استفاده موضعی از آنتاگونیست گیرنده IL-1، octreotide (آنالوگ سوماتواستاتین طولانی مدت اثر)، سیکلوسپورینِ A، FK 506، قطعات پلاسمینوژن، اسپیرونولاکتون، تالیدومید، amiloride، curcumin و آنتاگونیست PAF اشاره داشت (۲۹-۲۷).

درمان نئوواسکولاریزاسیون قرنیه با استفاده از جراحی

نخستین تلاش جهت درمان نئوواسکولاریزاسیون قرنیه در جراحی درمانی، مسدود کردن عروق با استفاده از تکنیکهای مختلفی شامل لیزر آرگون و درمان فتودینامیک بوده است. Laser photocoagulation با استفاده از رنگ زرد ۵۷۷ نانومتری برای درمان نئوواسکولاریزاسیون قرنیه تثبیت شده مورد آزمایش قرار گرفته است. این تکنیک، ظاهراً در مطالعات حیوانی نسبتاً بی‌خطر به نظر می‌رسد. بنابراین، در افراد مبتلا به نئوواسکولاریزاسیون قرنیه از لحاظ بالینی (مقاوم به درمان پزشکی)، پیش از PK (برای ممانعت از عود بیماری) و پس از PK (برای درمان نئوواسکولاریزاسیون قرنیه) نیز به کار رفته است. هر چند، کاهشی چشمگیر

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-28]

در ناحیه مذکور در نئوواسکولاریزاسیون از لحاظ بالینی و پس از PK وجود داشته است، نقش corneal laser photocoagulation برای درمان پیش از جراحی کراتوپلاستی پرخطر روشن نیست، و این تکنیک ظاهراً در نئوواسکولاریزاسیون پیشرفته قرنیه مفید نیست. تکنیک دیاترمی سوزن نازک از دیگر روشهای مورد استفاده در این موارد است. این تکنیک انسداد ۵۰ تا ۱۰۰ درصدی نئوواسکولاریزاسیون قرنیه را با بهبود متوسط میزان دید در ۱۴ بیمار امکان پذیر نمود بطوریکه، پس از پیگیری ۶ تا ۲۴ ماهه، هیچ کدام از بیماران تأثیرات جانبی مهمی را نشان ندادند (۳۰).

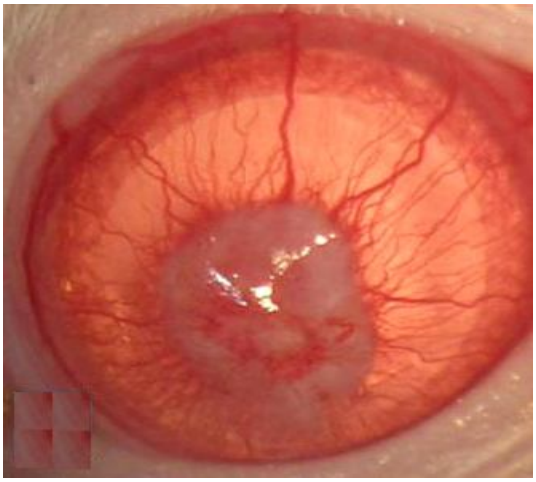
درمان فتودینامیک، روش دیگری است که در آن یک حساس کننده نوری در جریان خون سیستمیک تزریق یا بطور موضعی بر سطح چشم استفاده می‌شود. این حساس کننده نوری در رگهای جدید تجمع می‌یابد و متعاقباً توسط پرتو لیزر جهت انسداد انتخابی رگهای جدید فعال می‌گردد. این تکنیک که برای نئوواسکولاریزاسیون کوروئید بکار می‌رود، در مدلهای حیوانی نئوواسکولاریزاسیون قرنیه هنوز تحت مطالعه و بررسی قرار دارد. تحقیقات بیشتری لازم است تا میزان خطر و فایده این فرایند ارزیابی گردد (۳۱).

ارزیابی‌های پیوند اتوگرافت و آلوگرافت در درمان اختلالات سطح چشمی یک جانبه و دو جانبه کاهش نئوواسکولاریزاسیون قرنیه را نشان داده است. علاوه بر این، نشان داده شده که پیوند غشای آمنیوتیک خواص آنتی آنژیوژنیک دارد. همچنین، مولکول‌ها و پیش سازهای آنتی آنژیوژنیک (شامل TSP-1 و کلاژن نوع ۱۸) در غشاهای آمنیوتیک تشخیص داده شده‌اند که ممکن است در این مکانیسم نقش ایفا کنند. درمان اختلالات شدید سطح چشم با زخمهای قرنیه، نئوواسکولاریزاسیون و متاپلازی ملتحمه ممکن است نیاز به پیوند اتوگرافت لیمبیک داشته باشد. این تکنیک بطور موفقیت‌آمیز در قرنیه‌های واسکولاریزه مورد استفاده قرار گرفته است. این تصور وجود دارد که این تکنیک از طریق مکانیسمی دوگانه عمل می‌کند:۱- از طریق جبران کمبود سلولهای بنیادی و به این ترتیب درمان آنژیوژنیک زخم مزمن قرنیه ۲- توسط مهار مستقیم سلولهای اندوتلیال عروقی. با این حال، هر چند شواهد حاکی از مؤثر بودن این مولکول‌ها و درمانهای جراحی در درمان نئوواسکولاریزاسیون قرنیه بوده‌اند، اما تحقیقات بیشتر برای بکارگیری این درمانهای پزشکی و جراحی همراه با درمان نئوواسکولاریزاسیون قرنیه مورد نیاز است (۳۲).

مدل آنژیوژنز قرنیه

یک مدل in vivo دیگر است که هنوز بعنوان یکی از مناسب‌ترین نوع مدل‌ها جهت مطالعه آنژیوژنز قرنیه مطرح می‌باشد. قرنیه بطور طبیعی فاقد عروق قابل مشاهده است، به همین دلیل، هر یک از رگها در قرنیه پس از تحریک توسط بافت‌ها یا فاکتورهای القاء کننده آنژیوژنز، جزو رگهای جدید محسوب می‌شوند. مدل اولیه این روش بر روی چشم خرگوش انجام گردید (۸۱)، اما اکنون این مدل بر روی چشم موش نیز انجام می‌گردد به طور خلاصه در این روش، یک پاکت در قرنیه ایجاد می‌شود و بافت‌ها یا تومورهای آزمایشی، هنگامیکه به این پاکت معرفی می‌گردند، موجب رشد درونی عروق جدید از رگ عضو پیرامونی می‌گردند. علاوه بر این، می‌توان اثر مهار کننده‌های آنژیوژنز را نیز بر روی واکنش مشاهده کرد (شکل ۱) (۳۳).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-28]



شکل ۱. تحریک آنژیوژنز در قرنیه موش پس از تیمار با مواد آزمایش (مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی کرمانشاه، اطلاعات منتشر نشده).

بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به اهمیت آنژیوژنز در تحقیقات مربوط به کشف و شناسایی فاکتورهای آنژیوژنیک و عوامل مهارکننده آنژیوژنز جهت درمان بیماری نئوواسکولاریزاسیون چشمی که با آنژیوژنز ارتباط تنگاتنگی داشته و به آن وابسته هستند، روشهای مهار آنژیوژنز که به هدف تداخل با این فرآیند مهم جهت‌گیری نموده‌اند، مسیر امیدوارکننده‌ای برای درمان این بیماری محسوب می‌گردند. از جمله مزایای بالقوه این نوع درمان که می‌توان ذکر کرد شامل دسترسی آسان به اهداف داخل عروقی، عدم وجود مشکل مقاومت سلولی و همچنین کاربرد گسترده این نوع استراتژی جهت درمان انواع بسیاری از بیماریهای وابسته به آنژیوژنز می‌باشد. بر این اساس، توسعه و استفاده از مدلهای مختلف آنژیوژنز برای این منظور بیش از پیش اهمیت پیدا می‌کند، تا جاییکه محققان بسیاری در سراسر جهان از مدلهای مختلف آنژیوژنز جهت مطالعه این پدیده مهم و عوامل تأثیرگذار بر آن سود می‌برند. در این زمینه، محققان در کشورمان نیز همچون دیگر محققان در سراسر دنیا با بهره‌گیری از مدلهای آنژیوژنز (۳۶-۳۴)، موفق به مطالعه، شناسایی و بررسی انواعی از ترکیبات مهارکننده آنژیوژنز همچون شناسایی پپتید ضد آنژیوژنزی از غضروف کوسه ماهی (۳۷)، آنتی بادی مونوکلونال ضد پلاسمینوژن (۳۸)، مهارکننده تریپسین کونیتزاز دانه سویا (۳۹)، مطالعه خواص و مکانیسمهای ضد رگ زایی گیاه موسیر (۴۱ و۴۰)، همچنین مطالعه اثر ضد آنژیوژنز چای سبز (۴۲) و عصاره موم عسل (۴۳) شده‌اند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله مراتب تشکر و امتنان خود را از همکاری سرکار خانم‌ها: مریم چلبی، سارا کیانی، دکتر میترا بختیاری و آقای شهرام پروانه اعلام می‌دارند.

References

1. Hosseini H, Nejabat M. A potential therapeutic strategy for inhibition of corneal neovascularization with new anti-VEGF agents. Med Hypotheses 2007; 68: 799-801.
2. Zhang SX, Ma JX. Ocular neovascularization: Implication of endogenous angiogenic inhibitors and potential therapy. Prog RetinEye Res 2007; 26: 1-37.
3. West SK. Trachoma: New assault on an ancient disease. Prog Retin Eye Res 2004; 23: 381-401.
4. Zhen M, Schwarz MA, Lee S. Control of stromal keratitis by inhibition of neovascularization. Am J Pathol 2001; 159: 1021-1029.
5. Dana MR, Schaumberg DA, Kowal VO. Corneal neovascularization after penetrating keratoplasty. Cornea 1995; 14: 604-609.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-28]

6. Li X, Eriksson U. Novel VEGF family members: VEGF-B, VEGFC and VEGF-D. Int J Biochem Cell Biol 2001; 33: 421-426.
7. Robinson CJ, Stringer SE. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. J Cell Sci 2001; 114: 853-865.
8. Gan L, Fagerholm P, Palmblad J. Expression of basic fibroblast growth factor in rabbit corneal alkali wounds in the presence and absence of granulocytes. Acta Ophthalmol Scand 2005; 83: 374-378.
9. Rogers MS, Birsner AE, D'Amato RJ. The mouse cornea micropocket angiogenesis assay. Nat Protoc 2007; 2: 2545-2550.
10. Kojima T, Chang JH, Azar DT. Proangiogenic role of ephrinB1/EphB1 in basic fibroblast growth factor induced corneal angiogenesis. Am J Pathol 2007; 170: 764-773.
11. Kurokawa M, Doctrow SR, Klagsbrun M. Neutralizing antibodies inhibit the binding of basic fibroblast growth factor to its receptor but not to heparin. J Biol Chem 1989; 264: 7686-7691.
12. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: Structure, function, and biochemistry. Circ Res 2003; 928: 827-839.
13. Pepper MS. Role of the matrix metalloproteinase and plasminogen activator-plasmin systems in angiogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 217: 1104-1117.
14. Zhang H, Li C, Baciu PC. Expression of integrins and MMPs during alkaline-burn-induced corneal angiogenesis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002; 434: 955-962.
15. Samolov B, Steen B, Seregard S, van der Ploeg I, Montan P, Kvanta A. Delayed inflammation-associated corneal neovascularization in MMP-2-deficient mice. Exp Eye Res 2005; 80: 159-166.
16. Sakimoto T, Shoji J, Yamada A, Sawa M. Upregulation of matrix metalloproteinase in tear fluid of patients with recurrent corneal erosion. Jpn J Ophthalmol 2007; 51: 343-346.
17. Shin SH, Kim JC, Chang SI, Chung SI. Recombinant kringle 1-3 of plasminogen inhibits rabbit corneal angiogenesis induced by angiogenin. Cornea 2000; 19: 212-217.
18. Gabison E, Chang JH, Hernandez-Quintela E, Javier J, Lu PC, Ye H, et al. Antiangiogenic role of angiostatin during corneal wound healing. Exp Eye Res 2004; 78: 579-558.
19. Kim YM, Hwang S, Pyun BJ, Kim TY, Lee ST, et al. Endostatin blocks vascular endothelial growth factor-mediated signaling via direct interaction with KDR/Flk-1. J Biol Chem 2002; 277: 27872-27879.
20. Hanai J, Dhanabal M, Karumanchi SA, Albanese C, Waterman M, Chan B, et al. Endostatin causes G1 arrest of endothelial cells through inhibition of cyclin D1. J Biol Chem 2002; 277: 16464-16469.
21. Urbich C, Reissner A, Chavakis E, Dernbach E, Haendeler J, Fleming I, et al. Dephosphorylation of endothelial nitric oxide synthase contributes to the antiangiogenic effects of endostatin. FASEB J 2002; 16: 706-708.
22. Abdollahi A, Hahnfeldt P, Maercker C, Gröne HJ, Debus J, Ansorge W, et al. Endostatin's antiangiogenic signaling network. Mol Cell 2004; 13: 649-663.
23. Lai LJ, Xiao X, Wu JH. Inhibition of corneal neovascularization with endostatin delivered by adeno-associated viral (AAV) vector in a mouse corneal injury model. J Biomed Sci 2007; 14: 313-322.
24. Niu XG, Wang W, Shi WY, Xie LX. Inhibition of corneal neovascularization by liposomes mediated plasmid encoding human endostatin. Zhonghua Yan Ke Za Zhi 2005; 41: 260-264.
25. Notari L, Miller A, Martinez A, Amaral J, Ju M, Robinson G, et al. Pigment epithelium-derived factor is a substrate for matrix metalloproteinase type 2 and type 9: Implications for downregulation in hypoxia. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46: 2736-2747.
26. Abe R, Fujita Y, Yamagishi S, Shimizu H. Pigment epithelium-derived factor prevents melanoma growth via angiogenesis inhibition. Curr Pharm Des 2008; 14: 3802-3809.
27. Hong JW, Liu JJ, Lee JS, Mohan RR, Mohan RR, Woods DJ, et al. Proinflammatory chemokine induction in keratocytes and inflammatory cell infiltration into the cornea. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001; 42: 2795-2803

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-28]

28. Nakao S, Hata Y, Miura M, Noda k, Kimura Yusuke N, Kawahara S, et al. Dexamethasone inhibits interleukin-1-induced corneal neovascularization role of nuclear factor-B-activated stromal cells in inflammatory angiogenesis. Am J Pathol 2007; 171: 1058-1065.
29. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Hori M, DuBois RN. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. Cell 1998; 93: 705-716.
30. Baer JC, Foster CS. Corneal laser photocoagulation for treatment of neovascularization. Efficacy of 577 nm yellow dye laser. Ophthalmology 1992; 99: 173-179.
31. Yoon KC, You IC, Kang IS, Im SK, Ahn JK, Park YG, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for corneal neovascularization. Am J Ophthalmol 2007; 144: 390-395.
32. Pleyer U, Dannowski H, Volk HD, Ritter T. Corneal allograft rejection: Current understanding. I. Immunobiology and basic mechanisms. Ophthalmologica 2001; 215: 254-262.
33. Muthukkaruppan VR, Kubai L, Auerbach R. Tumor-induced neovascularization in the mouse eye. J Natl Cancer Inst 1982; 69: 699-708.
34. Mansouri K, Mostafaei A, Mirshahi M, Mohammadi Motlagh HR, Ali Maleki A and Keshavarz M. Human coagulated plasma as a natural and low cost matrix for in vitro angiogenesis. Iran Biomed J 2009; 13: 179-183
35. Mansouri K, Sheikh Aleslami A, Bahrami GH, Mostafaie A. Isolation of human umbilical vein endothelial cells and development of an angiogenesis model in fibrin matrix. J Zanjan Univ Med Sci & Health Serv. 2006; 14: 17-23.
36. Mansouri K, Mirshahi M, Pourfathelah AA and Hasan ZM. Development of an experimental model of angiogenesis in 3-dimensional fibrin matrix for screening of angiogenesis agents. Behbood Sci J Kermanshah 2005; 9: 27-35.
37. Hasan ZM, Feyzi R, Sheikhian A, Shahrokh S, Shahabian F, Bargahi A, and et al. Low molecular weight fraction of shark cartilage can modulate immune responses and abolish angiogenesis. Int J Immunopharmaco 2005; 4: 961-970
38. Mansouri K, Maleki A, Mirshahi M, Pourfathelah AA, Hasan ZM, Taheripak R. Anti-plasminogen monoclonal antibody (MC2B8) inhibits angiogenesis. Pakistan J Biol Sci 2007; 10: 3450-3453.
39. Shakiba Y, Mansouri K, Mostafaie A. Anti-angiogenic effect of soybean kunitz trypsin inhibitor on human umbilical vein endothelial cells. Fitoterapia 2007; 78: 587-589.
40. Mohammadi Motlagh HR, Mansouri K, Shakiba Y, Keshevarz M, Khodarahmi R, Siami A, and et al. Anti-angiogenic effect of aqueous extract of shallot (Allium ascalonicum) bulbs in rat aorta ring model. Yakhteh Med J 2009; 11: 184-189
41. Mohammadi Motlagh HR. The study of anti-angiogenic effects of shallot (Allium hirtifolium) extract and isolation of effective fraction. MS Thesis. Tabriz, Iran. Azarbayjan University of Tarbiat Moallem. 2008.
42. Keshavarz M, Mostafaie A, Mansouri K, Shakiba Y, Mohammadi Motlagh HR. Inhibition of corneal neovascularization with propolis extract. Arch Med Res 2009; 40: 59-61
43. Shakiba Y, Mostafaie A. Inhibition of corneal neovascularization with a nutrient mixture containing Lysine, proline, ascorbic acid, and green tea extract. Arch Med Res 2007; 38: 789-791.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-28]