مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/دوره هفدهم/تابستان ۱۳۹۱/۱۰۷-۹۶

مقاله مروری

بررسی مکانیسم ها و علل مرتبط با رگ زایی

کامران منصوری[۲و۱]، پریوش سیفی [۱]، علی مصطفایی[۱] ، حمیدرضا محمدی مطلق[۱]

۱.دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، (مولف مسئول) تلفن ۸۳۱-۴۲۷۹۹۲۳ kmansouri@kums.ac.ir

۲.دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده فناوریهای نوین پزشکی، گروه پزشکی مولکولی.

چکیده

رگ زایی یا آنژیوژنز، به فرآیند تشکیل عروق خونی جدید از انواع موجود گفته می شود که برای رشد و نمو طبیعی بدن اهمیت فراوانی دارد. آنژیوژنز وابسته به تعادل دقیق بین تحریک کننده ها و مهارکننده های طبیعی درون بدن است. در صورتی که این تعادل از حالت طبیعی خارج شود، شرایط برای بروز بیماری هایی همچون رگ زایی قرنیه، اندومتریوز، چاقی، آترواسکلروز، پسوریازیس و رشد و متاستاز تومورها فراهم می گردد. بطور کلی، این فرآیند تحت تأثیر عوامل مختلف بوده و در برگیرنده یکسری رخدادهای سلولی از قبیل مهاجرت، تکثیر و تمایز سلولهای اندوتلیال و در نهایت تشکیل عروق، بلوغ و بازسازی نهایی آنها می باشد. به همین دلیل، مهار رگ زایی بعنوان یک عامل کمک کننده در درمان‌های مرسوم سرطان مثل شیمی درمانی و پرتودرمانی، توجه محققانی را که در این زمینه به مطالعه می پردازند به خود معطوف کرده است و در سالهای اخیر، مهار رگ زایی به عنوان ایده ای نوین در کنترل و درمان انواعی از اختلالات وابسته به رگ زایی بویژه رشد و متاستاز تومور مطرح شده است. به دلیل اهمیت فرآیند رگ زایی در ایجاد بیماریهای وابسته به آن، در این مقاله مروری به بررسی ابعاد مختلف فرآیند رگ زایی و مکانیسمها و عوامل مربوط به آن، و همچنین مطالعات پیرامون آنها پرداخته شده است.

واژگان کلیدی: رگ زایی، تومور، فاکتورهای ضد رگزایی

وصول مقاله :۹۰/۳/۳ اصلاحیه نهایی:۹۰/۱۱/۲۵ پذیرش:۹۱/۱/۲۲

مقدمه

اولین سیستمی که در مرحله گاسترولای جنینی تکامل می یابد، شبکه قلبی عروقی است (۱). سیستم عروقی بدن از شبکه ی عروق خونی مشتق شده است که در دوران جنینی طی فرآیند واسکولوژنز ایجاد می شوند. سازماندهی اولیه سلولهای اندوتلیال که منجر به ایجاد عروق می گردد واسکولوژنز[۱] خوانده شده و قبل از آن هیچ سیستم عروقی دیگری وجود ندارد. طی این فرآیند، عروق تکثیر یافته و در یک شبکه ی عروقی اولیه تحت عنوان شبکه ی مویرگی به همدیگر می پیوندند. رگ زایی [۲] عبارت است از رشد و تکامل عروق خونی جدید از طریق جوانه زدن سلول های اندوتلیال عروق موجود. دکتر Hunter در سال ۱۷۸۷ برای اولین بار از این واژه برای تشکیل عروق خونی جدید از عروق قبلی استفاده کرد. در طی مراحل جنینی هر دو فرآیند در تشکل عروق خونی دخالت دارند، اما در بالغین رگ های خونی تنها از طریق رگ زایی تشکیل می شوند.

1. Vasculagenesis

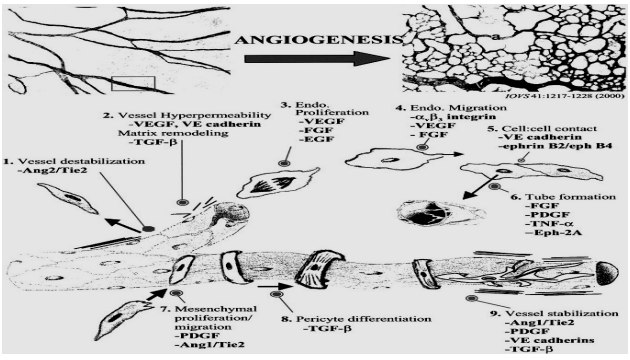
2. Angioenesis

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-18]

رگ زایی در شرایط طبیعی، شامل شکل گیری کنترل شده عروق خونی از عروق موجود است. این فرآیند پایه و اساس چندین فرآیند فیزیولوژیک از قبیل رشد و نمو جنین، تشکیل جفت و ترمیم زخم می‌باشد. در هنگام تشکیل طبیعی عروق خونی جدید که با نظم کنترل شده همراه است، سلولهای اندوتلیال پیام تحریک کننده‌ای را از سوی آنژیوکینین‌ها دریافت کرده و آنزیمهای ویژه‌ای مثل متالوپروتئینازهای ماتریکس و هپاریناز را ترشح می‌کنند که موجب هضم ماتریکس خارج سلولی می‌گردد و در نتیجه اتصالات محکم بین سلولهای اندوتلیال از هم گسیخته می شود. در ادامه، سلولهای اندوتلیال می‌توانند از فضاهای جدید ایجاد شده، حرکت کرده و به پیش رفته و در جهت تشکیل لوله‌های مویرگی جدید سازمان یافته و تمایز حاصل می‌کنند (۲و۱). در بسیاری از حالات وخیم بیماریها، بدن کنترل رگ زایی را از دست می‌دهد. در بیماریهایی از قبیل سرطان، دژنره شدن وابسته به سن خالها، پسوریازیس و اندومتریوزیس، هنگامیکه سلولهای بیمار بطور غیر طبیعی مقادیر زیادی فاکتورهای رگ‌زایی مثل VEGF[1] و FGF-2[2] و فاکتور رشد هپاتوسیت تولید می‌کنند، این فاکتورها اثرات مهار کننده‌های طبیعی مثل آنژیواستاتین، اندوستاتین و ترومبوسپوندین را می‌پوشانند و در نتیجه رگ زایی بیش از اندازه (مفرط) رخ می‌دهد. به طور کلی، بیش از ۷۰ نوع بیماری دیگر مثل چاقی و آسم وجود دارند که با رگ زایی مفرط ارتباط دارند (۳). همچنین، امروزه اعتقاد بر اینست که هم تومورهای سفت (مثل سرطان مثانه، مغز، سینه، رحم، کولون، ریه و پروستات) و هم تومورهای نرم (افزایش تراکم مغز استخوان در بیماران مبتلا به لوسمی حاد میلوبید و میلوما) دارای پتانسیل رگ زایی بوده و برای رشد، تهاجم و متاستاز خود وابسته به رگ زایی هستند(۵ و۴). به دلیل اهمیت فرآیند رگ زایی در ایجاد بیماریهای وابسته به آن، در این مقاله مروری، به بررسی ابعاد مختلف فرآیند رگ زایی و مکانیسمها و عوامل مربوط به آن، و همچنین مطالعات پیرامون آنها پرداخته شده است.

مکانیسم رگ زایی طبیعی

رگ زایی طبیعی وابسته به هماهنگی چندین فرآیند مستقل است. برای تشکیل عروق خونی جدید، ابتدا سلولهای مورال از شاخه رگ موجود حرکت می کنند. بی ثبات شدن عروق توسط آنژیوپویتین-۲ سلول های اندوتلیال را از یک وضعیت پایدار بدون رشد به یک فنوتیپ تکثیری تغییر می دهد. پس از آن VEGF سبب افزایش نفوذ پذیری عروق شده در این مرحله پروتئازها و ترکیبات ماتریکس از جدار رگ نشت یافته و سلول های اندوتلیال شروع به تکثیر می کنند. به دنبال تکثیر، مهاجرت سلولهای اندوتلیال اتفاق می افتد سپس ساختارهای لوله مانند، تشکیل شده و خون می تواند جریان یابد. سلول های مزانشیال تکثیر پیدا کرده و در طول عروق جدید مهاجرت می کنند پس از آن به سلولهای پریسیت بالغ تمایز می یابند. تقویت بر هم کنش های سلول – سلول و ساخت دقیق ماتریکس جدید سبب پایداری رگ جدید می گردد (۶). شکل زیر وقایع ذکر شده را نمایش میدهد:



شکل ۱. مکانیسم رگ زایی طبیعی یک فرایند سلولی و مولکولی شامل مراحل مختلف است و فاکتورهای مختلفی در مراحل مختلف آن درگیرند. EGF: epidermal growth factor; eph: ephrin; Ang2: angiopoieti

1. Vascular endothelial growth factor
2. Fibroblast growth factor-2

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-18]

رگ زایی و سرطان

در سال ۱۹۷۱، Folkman برای نخستین بار فرضیه وابسته بودن رشد تومور ها به رگ زایی را مطرح کرد. تحقیقات بعدی نشان داد که رشد و متاستاز تومورها به ایجاد رگ های جدید و رفع نیازهای تغذیه ای تومور بستگی دارد. تا قبل از دهه ۱۹۶۰ دانشمندان بر این اعتقاد بودند که سلول های توموری موادی را ترشح می کنند که باعث گشاد شدن رگ های خونی شده و به این ترتیب مواد غذایی برای رشد تومور فراهم می شود. اما امروزه اعتقاد بر این است که سلولهای توموری موادی ترشح میکنند که باعث جوانه زدن رگ های قبلی و رگ زایی می شود (۷). بنابراین، ادامه رشد نئوپلاسم اولیه بستگی به خونرسانی کافی به آن منطقه دارد. فرآیند تشکیل عروق جدید یعنی رگ زایی به تومورها این اجازه را می دهد که بیشتر از ۱ تا ۲ میلیمتر مکعب توسعه یابند (۸). به استثنای تومورهای خوش خیم که رگ زایی کمی دارند و سرعت رشد آنها کند است، تومورهای بدخیم دارای عروق زیاد بوده و رشدشان سریع است. افزایش سیستم عروقی احتمالا تهاجم سلولهای توموری را از طریق وارد شدن به جریان خون و انتشار به اندامهای دیگر افزایش می دهد. مطالعات همچنین نشان داده که تشکیل سیستم عروقی در سرطان بدخیم با قدرت متاستاز تومور رابطه مستقیم دارد (۹).

فاکتورهای رگ زایی به وسیله ی سلول های توموری در محیط رها می گردند و انواع مختلف سلول های طبیعی را تحریک می کنند. این تحریک بخصوص شامل سلولهای اندوتلیال مجاور تومور نیز می گردد. این سلول ها غشاء پایه خود را تجزیه کرده و با جدا شدن از سلولهای مجاور و ورود به ماتریکس خارج سلولی به سمت توده تومورها مهاجرت می کنند. اما تقسیم سلولی نیز در جوانه اتفاق افتاده و با افزایش مهاجرت سلولهای اندوتلیال رشته ای از این سلولها تشکیل شده و غشاء پایه بین و داخل سلولی را تکامل می بخشد و ساختمان لوله ای تشکیل می دهند. سپس این لوله ها به هم ارتباط پیدا کرده و ساختمان رگ های جدید را تشکیل می دهند که در آخر به سیستم گردش خون متصل می گردد. بدین ترتیب شبکه مویرگی در توده توموری ایجاد شده و می تواند به گسترش خود ادامه دهد. تغییرات انکوژنیک و هیپوکسی در سلولهای توموری ممکن است از طریق فاکتورهای آنژیوژنیک در القاء و گسترش رگ زایی نقش داشته باشند (۱۱و۱۰).

القاء رگ زایی در تومورها

از جمله عواملی که باعث القاء رگ زایی می شود هیپوکسی است. چندین ترکیب آنژیوژنیک مانند IL-1β[1]، bFGF ، VEGF، TNF[2] توسط هایپوکسی القاء می شوند. بعنوان مثال درسرطان سرویکس انسانی و سارکومای بافت نرم، وجود هایپوکسی قبل از شروع درمان، احتمال متاستاز به نقاط دور را بیشتر می کند. بعلاوه وجود نواحی تومور با دانسیته بالای عروقی در کارسینومای سینه و سرطان پروستات پیش آگهی بدی را به همراه دارد. این گزارشات نشان می دهد که هیپوکسی، رگ زایی را فعال کرده و باعث متاستاز می شود. در شرایطی که اکسیژن اطراف سلول وجود داشته باشد فاکتور القاء شونده با هایپوکسی(HIF)[3] هیدروکسیله شده و در نتیجه تجزیه می شود. در حالی که در شرایط کمبود اکسیژن این فاکتور هیدروکسیله نشده و پایدار بوده و به هسته مهاجرت کرده و باعث القاء فاکتورهای موثر در رگ زایی می شود. تغییرات انکوژنیک[4] سلولهای توموری ممکن است از طریق فاکتور های آنژیوژنیک در القاء و گسترش رگ زایی نقش داشته باشد. موتاسیون در ژن های انکوژنیک K-ras، H-ras،

1. Interleukin-1
2. Tumor necrosis factor
3. Hypoxia inducible factor
4. Oncogenic transformations

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-18]

V-raf و V-src موجب القاء بیان VEGF می گردد. همچنین موتاسیون در ژن سرکوبگر TP53[1] منجر به کاهش تولید تروسپوندین (TSP) و افزایش بیان VEGF شده و در نتیجه رگ زایی فعال می شود. دیگر فاکتورهای رشد رگ زایی مانند TGF-βوα توسط موتانت ras افزایش یافته و منجر به فعال شدن نواحی پروموتورژن های فاکتور رشد آنژیوژنیک می شوند (۱۳و۱۲).

مکانیسم رگ زایی تومور

تومورها می توانند منبع خونی مورد نیازشان را به چند طریق تأمین نمایند. شکل ۲، نمای رگ زایی القاء شده توسط تومور را نشان می دهد. طی فرآیندی مشابه رگ زایی نرمال، تومور ممکن است شکل عروق خون را از حالت طبیعی خارج کند. به علاوه سلولهای توموری می توانند در اطرف عروق موجود رشد کرده و در ابتدای نیازی به رگ زایی جدید نداشته باشند (۱۴).

با این که عروق القایی تومور یک ساختار لوله مانند را برای تحویل متابولیت ها تشکیل می دهند، اما از نظر فراساختاری غیر طبیعی هستند. بسیاری از پریسیت های غیر فعال، منقبض و منبسط شده و به واسطه ی وجود شکاف و منافذ بین سلولی و فقدان غشاء پایه کامل، نفوذ پذیر می گردند (۱۵). دیواره های عروق توموری ممکن است از هر دو نوع سلول های توموری و اندوتلیال ساخته شده باشد. این ساختارهای غیر طبیعی نشانگر ماهیت پاتولوژیکی تحریک توموری می باشد، با این وجود توانایی شان جهت حمایت از رشد سلول وابسته به مکانسیم های فیزیولوژیک از رگ زایی است که استفاده می کنند.

شکل ۲ بیانگر مکانسیم رگ زایی تومور است:

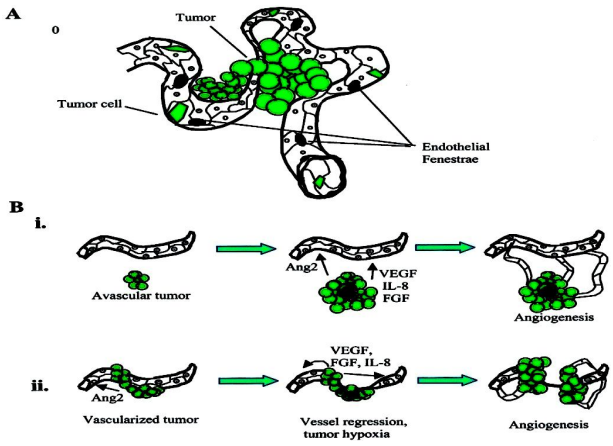
A) عروق خونی تومور (شامل سلول های توموری نرمال و سلولهای توموری نکروز شده).

دیواره های نازک، شکل پیچ در پیچ، نبود پریسیت ها و تفاوت در قطر عروق از ویژگی های قابل ذکر است. شکاف های متعددی بین سلولهای اندوتلیال دیده می شود. ساختار دیواره ی سلول موزائیکی است و می تواند شامل سلولهای اندوتلیال و توموری باشد.

B) مدل رگ زایی القاء شده توسط تومور

در قسمت i، تومور فاقد رگ، رشد کرده تا جائیکه ناحیه دچار هیپوکسی (کمبود اکسیژن) شود. سپس تولید فاکتورهای آنژیوژنیک از جمله IL-8، FGF و VEGF افزایش می یابد.

در قسمت ii تومور روی رگ از پیش موجود رشد کرده و سریعاً بیان آنژیوپوئتین-۲ را در آن افزایش می دهد. حالا تومور عروق دار شده و با افزایش بیان فاکتورهای آنژیوژنیک همانند قسمت i باعث القاء تولید یک رگ خونی جدید می شود (۱۶).



شکل ۲.مکانیسم رگ زایی تومور

1. tumor protein 53

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-18]

مهارگرهای رگ زایی

علاوه بر فاکتور های متعددی که رگ زایی فیزیولوژیک و پاتولوژیک را تحریک می کنند فاکتور های مهار کننده این فرآیند نیز شناسایی شده اند. بیش از ۴۰ مهار کننده درون زای رگ زایی در ۴ دسته کلی طبقه بندی می شوند.

اینترفرون ها

اینترفرون های INF-α,β,δ اعضای یک گروه ترشح شده ازگلیکوپروتئین می باشند. این دسته از ترکیبات در ابتدا به خاطر اثرات ضد ویروسی شان مورد توجه قرار گرفتند (۱۷). مهارگرهای رگ زایی درون زا اولین بار با شناسایی INF- α با توانایی مهار کموتاکسی سلول های اندوتلیال در شرایط برون تن، مورد شناسایی قرار گرفتند (۱۸).

مطالعات اخیر حاکی از اثرات ضد رگ زایی اینترفرون ها در شرایط درون تن است و نشان داده شده که INF-αرگ زایی را متوقف می کند (۱۹). همچنین، توانایی اینتروفرون ها در جهت کاهش تنظیم سطح mRNA مربوط به FGF در سلولهای سرطان مثانه، کلیه، سینه و پروستات به اثبات رسیده است (۲۰). محققان کاربرد اینترفرون آلفا را برای درمان ملانوما، زمانی که گره های لنفی درگیر بوده و یا بیماری در مراحل پیشرفته قرار دارد، در محیط ادجوان تأیید کرده اند.

چون این احتمال وجود دارد که اینترفرون آلفا فعالیت آنتی آنژیوژنیکی نیز داشته باشد، ترکیب آن با تالیدومید یا آنتی بادی ضد VEGF ممکن است فعالیت سینرژیکی به همراه داشته باشد (۲۱).

اینترلوکین ها

اینترلوکین ها پروتئین های ترشحی از لکوسیت ها هستند که طیف وسیعی از فعالیت سلول شامل تکثیر و فعالیت لنفوسیت ها تا تحریک آزادسازی ایمونوگلوبولین IgE از سلول های B را میانجیگری می کنند (۲۲). نقش مهاری IL-4 در رشد تومورها نیز به خوبی مشخص شده است (۲۳)، این ترکیب به طور مستقیم تکثیر برخی سلولهای توموری را مهار کرده و یا سبب القاء واکنش های ایمنی علیه تومور می گردد (۲۴). مهار رگ زایی القاء شده توسط bFGFدر قرنیه موش صحرایی، یکی دیگر از اثرات ضد رگ زایی IL-4 است.

نکته جالب این که اینترلوکین هایی مثل IL-8 که در انتهای آمینی خود دارای توالی Glu-Leu-Arg(گلوتامیک اسید-لوسین-آرژنین) هستند سبب تقویت فرآیند رگ زایی شده و اینترلوکین های فاقد این توالی مثل IL-4 مهار کننده رگ زایی می باشند (۲۵).

مهارگرهای ماتریکس متالوپروتئازها (TIMP)

نقش آنزیم های ماتریکس متالوپروتئاز در فرآیند رگ زایی بسیار برجسته است. برای مهاجرت سلولهای اندوتلیال تکثیر یافته، ضروری است که ماتریکس خارج سلولی و غشاء پایه هضم شود. علاوه بر این، باید اتصالات بین سلولی نیز از هم گسیخته شوند. این کار توسط خانواده بزرگ ماتریکس متالوپروتئازها انجام می شود (جدول ۱) و مهار کردن ترشح یا فعالیت آنها می تواند به کنترل تومور در رگ زایی منجر شود. TIMPها به عنوان مهار کننده های متالوپروتئازها سبب مهار هر دو شکل فعال و غیر فعال MMPها می شوند. TIMPها می توانند مهاجرت سلولهای اندوتلیال را به خوبی در بستر ژلاتین مهار کنند (۲۶).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-18]

جدول۱. خانواده آنزیم های ماتریکس متالوپروتناز

Enzyme	MMP	Main Substrates
Group I		
Matrilysin	MMP-7	Non-fibrillar collagen, gelatin, laminin (LM), fibronectin (FN), periapical granuloma (PG), proMMP-1,9
Group II		
Interstitial	MMP-1	Fibrillar collagens (types I, II, III, VII, and X), proMMP-2, -9
collagenase	MMP-8	Fibrillar collagens
Neutrophil	MMP-13	Fibrillar collagens
collagenase	MMP-3	Non-fibrillar collagen, gelatin, LM, FN, PGs, proMMP-1,9,13
Collagenase-3	MMP-10	Non-fibrillar collagen, gelatin, LM, FN, PGs, proMMP-1
Stromelysin-1	MMP-11	Weak activity against non-fibrillar collagen, LM, FN
Stromelysin-2	MMP-12	Elastin
Stromelysin-3	MMP-19	Not known
Metalloelastase	MMP-20	Amelogenin
(Unnamed)		
Enamelysin		
Group III		
Gelatinase A	MMP-2	Gelatin, types IV, V and I collagen, LM, FN, proMMP-9,13
Gelatinase B	MMP-9	Gelatin, collagen: types IV and V
Group IV		
MT1-MMP	MMP- 14	proMMP-2, 13, gelatin, fibrillar collagens, LM, FN
MT2-MMP	MMP-15	proMMP-2, gelatin, fibrillar collagens, LM, FN
MT3-MMP	MMP-16	proMMP-2
MT4-MMP	MMP-17	not known

MT- MMP: membrane-type MMP

اجزای پروتئولیتیک

شماری از ترکیبات ضد رگ زایی، اجزاء حاصل از هضم پروتئین های بزرگتر هستند. برخی از این تکه ها از ترکیبات ماتریکس خارج سلول مشتق می شوند مثل کلاژن یا فیبرونکتین یا منشاء آنها آنزیم هایی مثل پلاسمینوژن و MMP-2می باشد. آنژیواستاتین و اندوستاتین هر دو جزء این گروه هستند.

آنژیواستاتین

آنژیواستاتین یک جزء ۳۸ کیلودالتون مشتق از پلاسمینوژن است که قویاً رشد سلولهای اندوتلیال مویرگی را مهار میکند (۲۷). یک بررسی نشان می دهد که تجویز داخل صفاتی آنژیواستاتین در موش سبب مهار رگ زایی و متاستاز تومور می گردد (۲۸).

اندوستاتین

اندوستاتین پپتیدی با وزن ۲۰ کیلو دالتون است که منشاء آن کلاژن نوع ۱۸ است. این ترکیب به عنوان فاکتور مهاری رشد سلولهای اندوتلیال شناسایی شده است و مشابه آنژیواستاتین، به طور برجسته ای سبب مهار رگ زایی در مدل جنین مرغ گردیده است (۳۰ و ۲۹). در جدول ۲، لیست مهارگرهای درون زای رگ زایی و مکانیسم عمل آنها آورده شده است.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-18]

جدول ۲. مهارگرهای درون زای رگ زایی

Inhibitor	Mechanism of action
Protein fragments	
Angiostatin (fragment of plasminogen)	↓ EC proliferation, EC apoptosis
Endostatin (fragment of collagen XVIII)	↓ EC proliferation, EC apoptosis
aaAT (fragment of antithrombin 3)	↓ EC proliferation, EC apoptosis
Prolactin (16 kD fragment)	↓ EC proliferation ↓ FGF-2-induced angiogenesis
Soluble mediators	
TSP-1	↓ EC proliferation, EC apoptosis
Troponin I	↓ EC proliferation
IFN-α	↓ EC proliferation, EC apoptosis, ↓ FGF-2-induced angiogenesis
IFN-γ	↓ EC proliferation, Interferon gamma-induced protein 10 (IP-10)
Pigment epithelium-derived factor (PEDF)	↓ EC migration ↓ FGF-2-induced EC proliferation
IP-10	↓ EC proliferation ↓ FGF-2 and IL-8 induced migration
Platelate factor-4 (PF-4)	↓ EC proliferation ↓ FGF-2 and IL-8 induced migration
IL-12	IFN-γ , IP-10
IL-4	↓ EC migration
VEGI	↓ EC proliferation
TIMP-1, -2	↓ MMP activity
PAI-1	↓ urokinase plasminogen activator (uPA) activity
Retinoic acid	↓ EC migration, transcription factor
angiopoietin-2 (Ang-2)	↓ blood vessel maturation, antagonist of Ang-1
2-methoxyoestradiol	↓ EC proliferation and migration, EC apoptosis
Tumor suppressor genes	
P53	TSP-1 synthesis, ↓ VEGF synthesis
Von Hippel–Lindau (VHL)	↓ VEGF synthesis

EC: Endothelial cell; PAI-1: Plasminogen activator inhibitor-1

رابطه بین رگ زایی و آترواسکلروز

به دلیل اینکه رسوب غیرطبیعی در ماتریکس خارج سلولی موجب اختلال در دریافت اکسیژن می شود، در نتیجه یک پلاک آترواسکلروزی دچار هایپوکسی شده و این نیروی محرکه مهمی برای جوانه زدن رگها (آنژیوژنز) می باشد. همانگونه که در مطالعات انسانی نشان داده شده است، رابطه مستقیمی بین ایجاد ضایعات آترواسکلروزی و توسعه شبکه های عروقی کوچک مشتق از vasa vasorum وجود دارد. این امر دلالت بر این دارد که رگ زایی فرآیند اصلی دخیل در آترواسکلروز است که این عمل می تواند از طریق رشد پلاک یا کمک به رشد آن باشد. این مویرگهای تازه

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-18]

تشکیل شده (vasa vasorum) ممکن است مستعد خونریزی در داخل پلاک باشند و بدین وسیله سبب فعال شدن پلاکتها و تحریک تکثیر و مهاجرت سلول ماهیچه صاف عروقی شوند (۳۱).

راهکارهای فارماکولوژیکی جهت مهار آترواسکلروز و مارکرهای تشخیصی آن

یک راهکار تشخیصی برای مداخله مستقیم در آترواسکلروز، پایدارسازی آتروم (تقویت کلاهک فیبروزی، کاهش حوضچه لیپیدی) به جای کاهش اندازه ضایعات یا اضمحلال آنها است. پایدارسازی پلاک باید موجب مهار وقایع عروقی همانند آنفارکتوس میوکارد و سکته از طریق درمانهای غیر تهاجمی در مقابل راهکارهای تهاجمی (آنژیوپلاستی، روش جراحی endarterectomy، روش جراحی بای پاس) گردد. مطالعات انجام شده تاکنون حاکی از عملکرد درمانهای مرسوم پایین آورنده لیپید توسط مهارکننده های آنزیم HMG-CoA reductase (استاتینها) در کاهش پاسخ التهابی در آتروم و همچنین مهار خطر وقایع حاد عروق کرونر بوده اند. چون این موضوع تنها با بهبود اندک تنگی های مجرا همراه است، استاتینها ظاهراً آتروم را به پارگی مقاوم تر می کنند و با اثرگذاری اندک بر کاهش اندازه پلاکتها سبب کاهش قابلیت بروز ترومبوز پلاکها می شوند. امروزه، مارکرهای سرمی متعددی برای ارزیابی خطر مطلق سندرومهای حاد عروق کرونر و PAD[1] در بیماران شامل ICAM-1[2] محلول، آمیلوئید A سرمی، فیبرینوژن، LDL، مارکر التهابی hs-CRP و اینترلوکین ۶ کشف شده و علاوه بر این، امکان پیش بینی نتایج بدست آمده (hsCRP[3] + کلسترین تام-HDL-C) نیز وجود دارد. با وجود پیشرفتهای عمده در درک ما از آترواسکلروز و پیامدهای آن، امروزه نیاز به ابداع استراتژیهای دیگر جهت تشخیص اولیه، درمان مؤثر و ممانعت از این بیماری عروقی به میزان زیادی احساس می شود (۳۳و ۳۲).

همپوشانی میان آتروژنز، آرتریوژنز و آنژیوژنز

بسیاری از فاکتورهای تنظیم کننده رشد جانبی از قبیل MCP-1[4]، TNFα، FGF و VEGF دارای ویژگیهای همزمان القای آترواسکلروز هستند (و بالعکس). همین موضوع در مورد جمعیتهای سلولی همانند مونوسیتها، سلولهای عضله صاف و فیبروبلاستها، که عوامل اصلی دخیل در فرآیند التهاب، تغییرات ماتریکس، بازسازی ساختار عروقی و تشکیل اینتیمای جدید می باشند، نیز صدق می کند. این شیوه عمل که پدیده جانوس[5] خوانده می شود، زمانی اهمیت پیدا می کند که ما به دنبال یافتن درمان مناسب جهت القای آرتریوژنز و آنژیوژنز، یا مهار اسکلروز باشیم. بنابراین، شناخت عوامل مولکولی پیچیده دخیل در این فرآیندهای همپوشان برای روشن شدن ماهیت و مکانیسم مولکولهای مختلف تنظیمی، هنوز یک چالش جدی محسوب می گردد (۳۶-۳۴).

مطالعه نقش عوامل ضد رگ زایی در فازهای مختلف کارآزمایی های بالینی

در حال حاضر، بیش از ۷۵ عامل ضد رگ زایی تحت مطالعات و بررسیهای کارآزمایی بالینی می باشند. اکثر آنها در فاز ۱ یا ۲ کارآزمایی بوده و حداقل ۱۲ عدد از این عوامل به فاز ۳ وارد شده یا آن را کامل نموده اند. تعدادی از این عوامل برای استفاده در برخی شرایط فیزیولوژیکی یا پاتوفیزیولوژیکی تأیید شده اند که از جمله آنها فاکتور PDGF برای بهبود زخم و داروی Visudyne جهت درمان تحلیل عضله است. از لحاظ تئوری، استفاده از عوامل آنتی آنژیوژنیک جهت درمان سرطان مزایای احتمالی

1. Peripheral artery disease
2. Intercellular Adhesion Molecule 1
3. High Sensitivity C-Reactive Protein
4. monocyte chemotactic protein-1
5. Janus Phenomenon

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-18]

متعددی دارد. این عوامل ممکن است در مقایسه با داروهایی که مستقیماً بر سلولهای توموری عمل می کنند و باید به حجمهای توده ای بزرگ نفوذ کنند، دسترسی آسانی به سلولهای اندوتلیال داشته باشند. داروهای آنتی آنژیوژنیک ممکن است بسیاری از سمیتهای ناخواسته عوامل شیمی درمانی استاندارد را ایجاد نکنند. آنها همچنین ممکن است از مکانیسمهای مقاومت توموری جلوگیری کنند. اگر کاربرد عوامل آنتی آنژیوژنیک همراه با موفقیت باشد، ممکن است برای بسیاری از انواع تومور قابل استفاده باشند و به نوع سلول یا اجزای حمایت کننده از رشد سلولهای داخل تومور بستگی نداشته باشند (۳۷).

با این وجود، چندین مانع عمده بر سر راه استفاده از داروهای آنتی آنژیوژنیک در کارآزمایی های بالینی وجود دارد. این موانع شامل: ۱) تعیین دُوز مناسب از کارآزماییهای فاز اول برای پیشرفت به فازهای بعدی، ۲) زمان بندی داروها، ۳) همبستگی های بیولوژیکی، ۴) کاربرد مناسب این عوامل در محیط بالینی، ۵) چگونگی ترکیب این درمانها با شیمی درمانی، پرتو درمانی یا سایر درمانهای بیولوژیکی به بهترین وجه ممکن و ۶) نیاز به تعیین شاخص آنژیوژنزی (درمان سازگار شده). برای غلبه بر این مشکلات، آزمایشهای بیشتر پیش بالینی و نیز داشتن اطلاعات کارآزمایی های بالینی اولیه با عوامل آنتی آنژیوژنیک لازم است. علاوه بر این، چگونگی تأثیر مهار کننده های ماتریکس متالوپروتئازها (MMPI) بر رگ زایی در انسان شناخته شده نیست. ممکن است MMPI ها در مراحل اولیه بر سرطان تأثیرگذار باشند و نه زمانی که بیماری به مراحل پیشرفته رسیده است. از سوی دیگر، چون سلولهای ایمنی نمی توانند به تومورها حمله کنند و آنها را از میان بردارند، شاید استفاده از MMPI ها در این زمینه به سیستم ایمنی نیز کمک کند (۴۲-۳۸).

بحث و نتیجه گیری

امروزه با توجه به اینکه افزایش مقاومت سرطانها نسبت به درمانهای رایج مسئله دردسرسازی شده است، تلاش محققان برای کشف و شناسایی عوامل ضد سرطانی جدید که موجب افزایش میزان حساسیت سلولهای سرطانی گردند، رو به گسترش است. مقاومت سلولهای سرطانی نسبت به داروهای شیمیایی منجر به کاهش سطح پاسخ این سلولها نسبت به دارو و در نتیجه شکست اقدامات درمانی می‌گردد. بنابراین، تحقیق و توسعه داروهای مؤثرتر و یا با اثرات جانبی کمتر، از اهمیت زیادی برخوردار است. با توجه به اهمیت رگ زایی در تحقیقات مربوط به کشف و شناسایی فاکتورهای آنژیوژنیک و عوامل مهار کننده رگ زایی جهت درمان بیماریهای مختلف از جمله انواعی از تومورها که با رگ زایی ارتباط تنگاتنگی داشته و به آن وابسته هستند، روش های مهار رگ زایی که با هدف تداخل با این فرآیند مهم جهت گیری نموده اند، مسیر امیدوارکننده ای برای درمان سرطان محسوب می گردند. از جمله مزایای بالقوه این نوع درمان که می توان 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 می باشد. بر این اساس، توسعه و استفاده از مدلهای مختلف رگ زایی برای این منظور بیش از پیش اهمیت پیدا می کند، تا جاییکه محققان بسیاری در سراسر جهان از مدلهای مختلف رگ زایی جهت مطالعه این پدیده مهم و عوامل تأثیر گذار بر آن سود می برند. در این زمینه، پژوهشگران در کشورمان نیز همچون دیگر محققان در سراسر دنیا با بهره گیری از مدلهای رگ زایی (۴۵-۴۳)، موفق به مطالعه، شناسایی و بررسی انواعی از ترکیبات مهار کننده آنژیوژنز همچون شناسایی پپتید ضد رگ زایی از غضروف کوسه ماهی (۴۶)، آنتی بادی مونوکلونال ضد پلاسمینوژن (۴۷)، مهار کننده تریپسین کونیتز از دانه سویا (۴۸)، مطالعه خواص

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-18]

و مکانیسمهای ضد رگ زایی گیاه موسیر(۵۰و۴۹)، همچنین مطالعه اثر ضد آنژیوژنزی چای سبز (۵۱) و عصاره موم عسل (۵۲) شده اند.

تشکر و قدردانی

با تشکراز معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه،که با حمایت مناسب امکان این مطالعه را فراهم نمود.

Reference

1. Breier G. Angiogenesis in embryonic development. Cell Biol 2000;14:11-15.
2.Mostafaei A, Mohammadi Motlagh HR, Mansouri K. Angiogenesis and models to study. Cell J 2010;11:374-381.
3. Fox S, Gasparini G, Harris A. Angiogenesis, pathological, prognosis and their link to trial design and anticancer drugs. Lancet Oncol 2001;2:278-286.
4. Bielenberg DR, D Amore PA, Judah Folkman S. Contribution to the inhibition of angiogenesis. Lymph Res Biol 2008;6:203-207.
5. Brem H, Folkman J. Inhibitions of tumor angiogenesis mediated by cartilage. J Exp Med 1975;141:427-439.
6. Folkman J. Angiogenesis. Annu Rev Med 2006;57:1-18.
7. Weidner N, Folkman J, Pozza F, Bevilacqua P, Allred EN, Moore DH and et al. Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. J Natl Cancer Inst 1992;84:1875-1887.
8. O Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS and et al. Endostatin: An endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. J Cell 1997;88:277-285.
9. Talu H, Tasindi E, Ciftci F. Excimer laser phototherapeutic keratectomy for recurrent pterygium. J Cataract Refr Surg 1998;24:1326-1332.
10. Robson MC, Payne WG, Garner W, Biundo J, Giacalone VF, Cooper DM and et al. Integrating the results of phase IV (postmarketing) clinical trial with four previous trials reinforces the position that regranex (Becaplermin) Gel 0.01% is an effective adjunct to the treatment of diabetic foot ulcers. J Appl Res 2005;5:35-45.
11. Shimizu K, Oku N. Cancer anti-antiogenic therapy. Biol Pharm Bull 2004;27:599-605.
12. Kerbel RS, Kamen BA. The anti-angiogenic basis of metronomic hemotherapy. Nat Rev Cancer 2004;423:423-436.
13. Gupta K, Zhang J. Angiogenesis: a curse or cure? Postgrad Med J 2005;81:236 242.
14. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP and et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. Blood 1998;91:3527-3561.
15. Verstraete M. Endothelial Cell-Mediated Coagulation, Anticoagulation and Fibrinolysis. In: The Endothelial Cell in Health and Disease, eds Vane JR, Born GVR, Welzel D (Schattauer, Stuttgart, New York), 1995; pp 147–164.
16. Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. Blood 1994; 84: 2068-2101.
17. Kusaka M, Sudo K, Fujita T, Marui S, Itoh F, Ingber D and et al. Potent anti-angiogenic action of AGM-1470: Comparison to the fumagillin parent. Biochem Biophys Res Commun 1991;174:1070-1076.
18. Gupta SK, Hassel T, Singh JP. A Potent inhibitor of endothelial cell proliferation is generated by proteolytic cleavage of the chemokine platelet factor 4. Proc Natl Acad Sci 1995;92:7799-7803.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-18]

19. Lee JH, Chun T, Park SY, Rho SB. Interferon regulatory factor-1 (IRF-1) regulates VEGF-induced angiogenesis in HUVECs. Biochimica et Biophysica Acta 2008;1783:1654-1662.
20. O Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, Chen C, Rosenthal RA, Moses M and et al. Angiostatin: A novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. J Cell 1994;79:315-328.
21. Streck CJ, Ng CY, Zhang Y, Zhou J, Nathwani AC, Davidoff AM. Interferon-mediated anti-angiogenic therapy for neuroblastoma . Cancer Letters 2005;228:163-170.
22. Gruner S, Liebenthal C, Heusser C, Brinkmann V, Zwirner A, Reinicke C and et al. The influence of interferon-gamma and interleukin-4 on IgE production in B lymphocytes of patients with atopic dermatitis. A possible criterion for selection of patients for interferon therapy. Acta Derm Venereol 1991;71:484-487.
23. Kim KJ, Li B, Winer J, Armanini M, Gillett N, Phillips HS and et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumor growth in vivo. Nature 1993;362:841-844.
24. Goto F, Goto K, Weindel K, Folkman J. Synergistic effects of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor on the proliferation and cord formation of bovine capillary endothelial cells within collagen gels. Lab Invest 1993;69:508-517.
25. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. Cell 1996;86:353-364.
26. Shakiba Y, Mansouri K, Arshadi D, Rezaei N. Corneal neovascularization: molecular events and therapeutic options. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov 2009;3:221-231.
27. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-induced angiogenesis. Nature 1992;359:843-845.
28. Davis S, Aldrich TH, Jones PF, Acheson A, Compton DL, Jain V and et al. Isolation of angiopooietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, by secretion-trap expression cloning. Cell 1996;87:1161-1169.
29. Kohn S, Nagy JA, Dvorak HF, Dvorak AM. Pathways of macromolecular tracer transport across venules and small veins. Structural basis for the hyperpermeability of tumor blood vessels. Lab Invest 1992;67:596-607.
30. Kevil CG, Payne DK, Mire E, Alexander JS. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor-mediated permeability occurs through disorganization of endothelial junctional proteins. J Biol Chem 1998;273:15099-15103.
31.Vila V, Martínez-Sales V, Almenar L, Lázaro IS, Villa P, Reganon E. Inflammation, endothelial dysfunction and angiogenesis markers in chronic heart failure patients. Int J Cardiol 2008;130:276–277.
32. Kiefer FN, Munk VC, Humar R, Dieterle T, Landmann L, Battegay EJ. A versatile in vitro assay for investigating angiogenesis of the heart. Exp Cell Res 2004;300:272-282.
33. Grass TM, Lurie DI, Coffin JD. Transitional angiogenesis and vascular remodeling during coronary angiogenesis in response to Myocardial infarction. Acta Histochem 2006;108:293-302.
34. Renault MA, Losordo DW. Therapeutic myocardial angiogenesis. Microvasc Res 2007; 74:159-171
35. Hilfiker-KleinerD, Landmesser U, Drexler H. Molecular mechanisms in heart failure: focus on cardiac hypertrophy, inflammation, angiogenesis, and apoptosis. J Am Coll Cardiol 2006;48:56-66.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-18]

36. Epstein SE, Stabile E, Kinnaird T, Lee CW, Clavijo L, Burnett MS. Janus phenomenon: the interrelated tradeoffs inherent in therapies designed to enhance collateral formation and those designed to inhibit atherogenesis. Circulation 2004;109:2826–2831.
37. Margolin K, Gordon MS, Holmgren E, Gaudreault J, Novotny W, Fyfe G and et al. Phase Ib trial of intravenous recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor in combination with chemotherapy in patients with advanced cancer: Pharmacologic and long-term safety data. J Clin Oncol 2001;19:851-856.
38. Stamenkovic I. Matrix metalloproteinases in tumor invasion and metastasis. Semin Cancer Biol 2000;10:415-433.
39. Kleiner DE, Stetler-Stevenson WG. Matrix metalloproteinases and metastasis. Cancer Chemother Pharmacol 1999;43:S42-51.
40. Zucker S, Cao J, Chen WT. Critical appraisal of the use of matrix metalloproteinase inhibitors in cancer treatment. Oncogene 2000;19:6642-6650.
41. Hua J, Muschel RJ. Inhibition of matrix metalloproteinase 9 expression by a ribozyme blocks metastasis in a rat sarcoma modelsystem. Cancer Res 1996;56:5279-5284.
42. Gupta K, Zhang J. Angiogenesis: a curse or cure? Postgrad Med J 2005;81:236–242.
43. Mansouri K, Mostafaei A, Mirshahi M, Mohammadi Motlagh HR, 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.
44. 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.
45.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 J 2005;9:27-35.
46. 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.
47.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.
48.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.
49. Mohammadi Motlagh HR, Mansouri K, Shakiba Y, Keshevarz M, Khodarahmi R, Siami A, Mostafaie A. Anti-angiogenic effect of aqueous extract of shallot (Allium ascalonicum) bulbs in rat aorta ring model. Cell J 2009;11:184-189
50.Mohammadi Motlagh HR. The study of anti-angiogenic effects of shallot (Allium hirtifolium) extract and isolation of effective fraction. MS.c Thesis. Tabriz, Iran. Azarbayjan University of Tarbiat Moallem. 2008.
51. 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.
52.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 2026-11-18]