Downloaded from bloodjournal.ir at 20:04 +0430 on Saturday June 23rd 2018

خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۱۵ شماره ۱ بهار ۹۷ (۷۰-۵۹)

مقاله مروری

رگ‌زایی، مروری بر مکانیسم مولکولی

ملیحه روزبهانی[۱]، حسن جمشیدیان[۲]، اسماعیل محمودی[۳]، اصغر عرشی[۴]

چکیده

سابقه و هدف

رگ‌زایی به تشکیل عروق خونی جدید از عروق موجود اطلاق می‌شود. رگ‌زایی یک رویداد مهم در انواع فرآیندهای فیزیولوژیکی مانند رشد جنین، چرخه ماهیانه، تولید مثل و ترمیم زخم است. هم چنین در تعدادی از فرآیندهای پاتولوژیکی مانند تومور، بیماری چشم، رتینوپاتی، نفروپاتی دیابتی و چاقی دارای نقش مرکزی است. رگ‌زایی توسط ترکیبی از عوامل رشد و محرک‌های رگ‌زایی هدایت و توسط گروهی به همان اندازه متنوع از مهارکننده‌های رگ‌زایی، تعدیل می‌شود.

مواد و روش‌ها

به دلیل اهمیت فرآیند رگ‌زایی در ایجاد بیماری‌های وابسته به آن، در این مقاله مروری به بررسی ابعاد مختلف فرآیند رگ‌زایی و مکانیسم‌ها و عوامل مربوط به آن و هم چنین مطالعه‌های پیرامون آن‌ها که بالغ بر ۵۰ مقاله می‌باشد، پرداخته شده است. برای جستجوی مقاله‌ها از پایگاه‌های خارجی و داخلی مورد اطمینان نظیر NCBI و SID استفاده شد.

یافته‌ها

بر اساس کارهای اخیر از چندین آزمایشگاه، واضح است که فرآیندهای رگ‌زایی و بیماری‌های مرتبط با ایجاد رگ، نه تنها نتیجه تولید نامحدود فرم‌های طبیعی و غیر طبیعی از واسطه‌های محرک رگ‌زایی است بلکه نتیجه کمبود نسبی مولکول‌های مهارکننده رگ‌زایی نیز می‌باشد. به طور کلی، این فرآیند تحت تاثیر عوامل مختلف بوده و دربرگیرنده یک سری رخدادهای سلولی از قبیل مهاجرت، تکثیر و تمایز سلول‌های اندوتلیال و در نهایت تشکیل عروق، بلوغ و بازسازی نهایی آن‌ها است.

نتیجه گیری

فاکتور کلیدی و مؤثر در تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال که اساس تشکیل هر رگ جدیدی می‌باشد، فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی است. رگ‌زایی درمانی شامل مهار رگ‌زایی غیر طبیعی در مواردی مثل تومورها و تحریک رگ‌زایی در بیماری‌های ایسکمی مثل ایسکمیک قلبی و یا بیماری‌های عروق محیطی است.

کلمات کلیدی: **پاتولوژی، فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی، رگ‌های خونی**

تاریخ دریافت: ۹۶/ ۶/ ۶
تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۰/۱۹

۱- کارشناس ارشد ژنتیک ـ دانشکده علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی ـ واحد شهرکرد ـ شهرکرد ـ ایران
۲- کارشناس ارشد ژنتیک ـ مرکز تحقیقات انتقال خون، مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون و پایگاه منطقه‌ای انتقال خون اصفهان ـ اصفهان ـ ایران
۳- کارشناس ارشد میکروبیولوژی ـ مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد ـ شهرکرد ـ ایران
۴- مؤلف مسئول: کارشناس ارشد ژنتیک ـ باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان ـ واحد نجف‌آباد دانشگاه آزاد اسلامی ـ نجف‌آباد ـ ایران ـ صندوق پستی: ۵۱۷

Downloaded from bloodjournal.ir at 20:04 +0430 on Saturday June 23rd 2018

مقدمه

واژه رگ‌زایی به معنی ایجاد مویرگ‌های جدید از عروق موجود است. می‌توان رگ‌زایی را یک فرآیند ضروری در فیزیولوژی بدن دانست که با واسطه تعادل بین فاکتورهای القاکننده و مهارکننده رگ‌زایی تنظیم می‌گردد و در صورتی که این تعادل از بین برود، زمینه برای بروز برخی بیماری‌ها از جمله رشد و متاستاز تومور فراهم می‌شود(۱). این فرآیند نیازمند تکثیر فعال سلول‌های اندوتلیال است. به این صورت که تشکیل رگ‌های فعال، مستلزم برهمکنش‌های هماهنگ بین سلول‌های اندوتلیال، ماتریکس خارج سلولی و سلول‌های احاطه‌کننده آن‌ها می‌باشد(۲).

مهم‌ترین محرک‌های فیزیولوژیکی رگ‌زایی ایسکمی بافتی، هیپوکسی و التهاب هستند و علاوه بر آن برخی از فاکتورهای اختصاصی از قبیل فاکتور رشد رگی، سایتوکاین‌های التهابی، مولکول‌های چسباننده و نیتریک اکساید، رگ‌زایی را تحریک و یا مهار می‌کنند(۳).

متاستاز نقش ویژه‌ای در گسترش سرطان‌هایی دارد که منجر به مرگ می‌گردند، در طی روند متاستاز سلول‌های سرطانی از طریق عروق خونی مهاجرت نموده و به سایر بافت‌ها وارد می‌شوند و در نهایت باعث درگیر شدن بافت‌های سالم بدن می‌گردند(۲، ۱).

در سال ۱۹۷۱ فولکمن خاطر نشان‌کرد که "تومورها هرگز فراتر از اندازه مشخصی رشد نمی‌کنند مگر این که عروق آن‌ها افزایش یابد." در این مقاله، او هم‌چنین نظریه‌ای را مطرح کرد مبنی بر این که تومورها دارای رگ‌های خونی جدیدی هستند که فاکتوری قابل انتشار را به نوعی به کار می‌گیرند. او از این فاکتورها به عنوان فاکتور آنژیوژنزی تومور یاد می‌کند.

در نهایت، اظهار داشت که از لحاظ تئوری، اگر بتوان رگ‌زایی را مهار نمود، تومورها در اندازه کوچک باقی می‌مانند و سرانجام آسیب‌رسان نخواهند شد. از این رو مطابق با نظریه فولکمن، مهار رگ‌زایی و متعاقب آن مهار متاستاز سلول‌ها روش مناسبی برای مقابله با سرطان است و شناخت عوامل درگیر در رگ‌زایی طبیعی و یا غیر طبیعی بسیار مهم و حیاتی می‌باشد(۴).

روند رگ‌زایی:

۱- واسکولوژنز:

در ابتدایی‌ترین مراحل جنینی، جنین در فقدان عروق، توسعه و مواد غذایی را از طریق انتشار دریافت می‌کند. سپس در یک روند منظم و پی‌درپی، جنین به سرعت تبدیل به موجودی با عروق بسیار می‌شود. سازماندهی اولیه سلول‌های اندوتلیال که منجر به ایجاد عروق می‌گردد واسکولوژنز خوانده شده و قبل از آن هیچ سیستم عروقی دیگری وجود ندارد(۵).

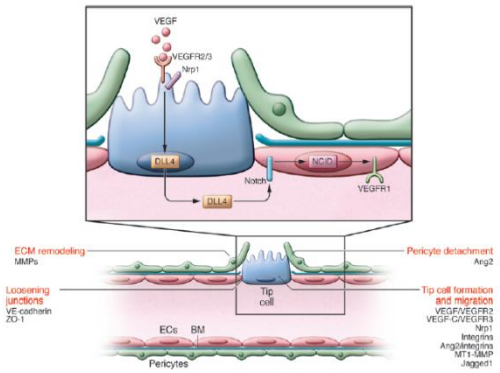
لذا زمانی که بافت جدیدی تشکیل می‌شود، عروق خونی نیز بایستی توأم با آن به وجود آیند. واسکولوژنز با تمایز سلول‌های مزودرمی به همانژیوبلاست‌ها (که پیش‌ساز سلول‌های هماتوپوئتیک و سلول‌های اندوتلیال هستند) آغاز می‌گردد(۶).

با تمایز بیشتر، همانژیوبلاست‌ها به آنژیوبلاست تبدیل شده و با تجمع آنژیوبلاست‌ها جزایر خونی اولیه تشکیل می‌گردد. سپس این جزایر خونی با هم ادغام شده و شبکه اولیه عروقی که شامل مویرگ‌های نازک تشکیل شده توسط سلول‌های اندوتلیال است پدیدار می‌شود. واسکولوژنز با تشکیل شبکه عروقی اولیه و تغییر شکل آن در حین فرآیند رگ‌زایی ادامه می‌یابد(۷، ۶).

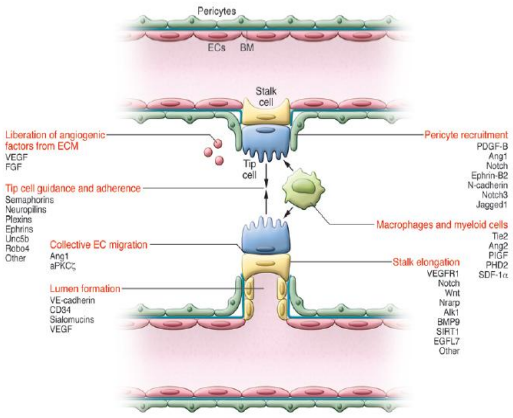
۲- رگ‌زایی:

رگ‌زایی به ایجاد عروق جدید از عروق موجود گفته می‌شود که به دو شکل جوانه‌زدن و غیر جوانه‌زدن اتفاق می‌افتد. روش جوانه‌زنی به عنوان مکانیسم اصلی رگ‌زایی در طی مراحل تکوین طبیعی و سرطان‌ها محسوب می‌گردد(۸). جوانه زدن به شاخه‌دار شدن و بیرون‌زدگی یک مویرگ جدید از مویرگ قبلی اشاره دارد که تکثیر بیش از حد سلول‌های آندوتلیال، لازمه این رخداد است(۹). برعکس روش غیرجوانه‌زدن، به دونیمه شدن رگ تکامل یافته با شکافت مویرگ از داخل(تقسیم طولی مویرگ) و تبدیل یک مویرگ به دو مویرگ اشاره دارد. در این روش، چون نیاز کمتری به تکثیر سلول آندوتلیال است در مقایسه با جوانه زدن فرآیندی کاراتر می‌باشد(۱۱، ۱۰).

Downloaded from bloodjournal.ir at 20:04 +0430 on Saturday June 23rd 2018



شکل ۱: جوانه زنی رگ، انتخاب سلول رأس(۱۰). سلول‌های اندوتلیال با سیگنال های VEGFR2 فعال شده، بیان Dll4 را افزایش می‌دهند و به رسپتور Notch که روی سلول‌های اندوتلیال همسایه است متصل می‌شود. سلول‌های اندوتلیال با بالاترین VEGFR2 و کمترین VEGFR1 به موقعیت سلول رأس مهاجرت می‌کنند.



شکل ۲: راهنمایی سلول رأس و طویل شدن ساقه(۱۰). هنگامی که جوانه‌های در حال رشد در امتداد شیب VEGF حرکت می‌کنند، سلول‌های نوک از طریق اینتگرین به ECM می‌چسبند و به سمت مولکول‌های سیگنال هدایت‌گر مانند سمافورین و افرین‌ها مهاجرت می‌کنند. سلول‌های ساقه پشت سلول رأسی قرار می‌گیرند و برای طویل شدن جوانه و تشکیل لومن تکثیر می‌شوند.

۳- آرتریوژنز:

فرآیند دیگری نیز در خصوص رگزایی به نام آرتریوژنز وجود دارد. آرتریوژنز به معنی بزرگ شدگی رگ‌ها هم از لحاظ قطر و هم از لحاظ ضخامت دیواره عروقی است (۱۳، ۱۲). آرتریوژنز عمدتاً در آرتریول‌های بزرگ و آرتریت‌های کوچک صورت می‌گیرد. آرتریوژنز مستلزم تکثیر سلول‌های عضله صاف و سلول‌های آندوتلیال است. مهم‌ترین محرک‌های درگیر در فرآیند آرتریوژنز، محرک همودینامیکی شیر استرس (فشار تنشی) است(۱۵، ۱۴).

مکانیسم مولکولی رگزایی:

نگاه کلی به مکانیسم مولکولی رگزایی:

محققان بر این عقیده‌اند که برای القای رگزایی در شرایط فیزیولوژیک یا پاتولوژیک که مشتمل بر مراحل متعددی است، کاهش فشار اکسیژن(هیپوکسی) در بافت از اهمیت زیادی برخوردار است. در چنین شرایطی بافت دچار هیپوکسی، اقدام به ساخت و رهاسازی فاکتورهای رگزا همچون فاکتور رشد سلول‌های اندوتلیال(VEGF) می‌کند(۱۶). این فاکتورها پس از اتصال به گیرنده‌های خود بر روی سلول‌های اندوتلیال، منجر به فعال شدن آن‌ها می‌شوند. شاخص فعال شدن سلول‌های اندوتلیال با شاخص میتوزی بالا، افزایش ظرفیت برای تهاجم و پروتئولیز ماتریکس شناخته می‌شود(۱۷). سلول‌های اندوتلیال فعال قادر به تهاجم به غشای پایه(BM) و ماتریکس خارج سلولی(ECM) و اختلال در اتصالات محکم، اتصالات چسبنده و gap junction در بین EC ها می‌باشد. به این صورت که با شروع فعالیت سلول‌های اندوتلیال، انواع خاصی از متالوپروتئازها از سلول‌های فوق ترشح می‌شود و غشای پایه را در منطقه مذکور تجزیه می‌کند(۱۸). با هضم غشای پایه، سلول‌های اندوتلیال اقدام به مهاجرت و تکثیر می‌نمایند، علاوه بر این، مولکول‌های اتصالی از قبیل اینتگرین αvβ5 و αvβ3 نیز به فرآیند کشیدن و جلو رفتن جوانه‌های رگ‌های خونی در حال رشد کمک می‌کنند(۱۹). در مراحل بعدی فرآیند رگزایی، متالوپروتئینازهای ماتریکس(Matrix Metalloproteinases; MMP) جهت تجزیه ماتریکس خارج سلولی و آغاز بازسازی مجدد آن تولید می‌شوند. سپس با برهم کنش آنژیوپوئیتین-Tie2 فرآیند تشکیل لوله آغاز می‌گردد. در مرحله بعد، سیستم EphB-ephrinB نیز تنظیم فرآیند تشکیل لوله‌ها را بر عهده گرفته و در نهایت پری‌سیت‌ها و

Downloaded from bloodjournal.ir at 20:04 +0430 on Saturday June 23rd 2018

سلول‌های ماهیچه‌ای صاف برای پایدار کردن رگ‌خونی تازه تشکیل شده، به این ساختار اضافه می‌شوند(۲۱، ۲۰).

مراحل مکانیسم مولکولی رگ‌زایی:

۱- جوانه‌زنی رگ:

۱-۱- انتخاب و هدایت سلول رأسی:

جوانه زنی رگ نیازمند همکاری بین مهاجرت سلول‌های رأسی و تکثیر سلول‌های ساقه است(شکل ۱). در ابتدا سلول‌های اندوتلیال موجود در لبه پیشرو جوانه رگی، میله‌های میکرونی خود موسوم به فیلوپدیا را گسترش داده و به سمت سیگنال‌های محرک رگ‌زایی مهاجرت می‌کنند(۲۲). به این صورت که در قسمت جلو که سطح VEGF دارای بالاترین مقدار است VEGF، رسپتور VEGFR2 موجود در سطح سلول رأس را برای تحریک مهاجرت سلول رأس فعال می‌کند. علاوه بر این سیگنال‌های VEGFR2 از طریق یک کورسپتور به نام Nrp1 افزایش می‌یابد و باعث ارتقای عملکرد سلول رأسی می‌شود(۲۳). اما چیزی که در این جا از اهمیت بالایی برخوردار است این است که اگر تمام سلول‌های اندوتلیال به یک اندازه به محرک‌های رگ‌زایی واکنش نشان دهند، پس از آن قسمتی از شبکه عروقی از هم می‌پاشد و فراهم کردن خون در آن قسمت از بافت مختل می‌شود(۲۴). در نتیجه برای جلوگیری از این اتفاق، مکانیسم‌هایی برای انتخاب تنها یک سلول اندوتلیال داخل مویرگ برای آغاز گسترش رگ‌زایی(سلول رأس)، ایجاد شده است(۲۵). از این مکانیسم‌ها می‌توان به رسپتورهای خانواده Notch و لیگاندهایشان(Dll4) اشاره کرد. سلول‌های اندوتلیال یا به سلول‌های رأسی پیشرو و مهاجم تبدیل می‌شوند و یا به سلول‌های تکثیرشونده ساقه، که این فنوتیپ را Notch تنظیم می‌کند(۲۶). به این صورت که سلول‌های اندوتلیال با سیگنال‌های VEGFR2فعال شده، بیان Dll4 را افزایش می‌دهند و به رسپتور Notch که روی سلول‌های اندوتلیال همسایه است متصل می‌شوند. بعد از اتصال Dll4 به گیرنده Notch روی سلول‌های اندوتلیال همسایه، یک فاکتور رونویسی به نام NICD آزاد می‌شود که این فاکتور بیان VEGFR2 و Nrp1 را کاهش می‌دهد در حالی که بیان VEGFR1 را افزایش می‌دهد. VEGFR1 با به دام انداختن VEGF، عدم پاسخ سلول‌های ساقه را به VEGF کاهش می‌دهد. VEGFR1 درحالی‌که تمایلش برای گرفتن VEGF از VEGFR2 بیشتر است اما قدرت سیگنال‌دهی آن ده برابر ضعیف‌تر از VEGFR2است. از این رو سلول‌های اندوتلیال با بالاترین VEGFR2 و کم‌ترین VEGFR1 به موقعیت سلول رأس مهاجرت می‌کنند(۲۸، ۲۷).

شرایط لازم برای مهاجرت سلول رأس:

تغییر وضعیت ECM

شل شدن اتصالات

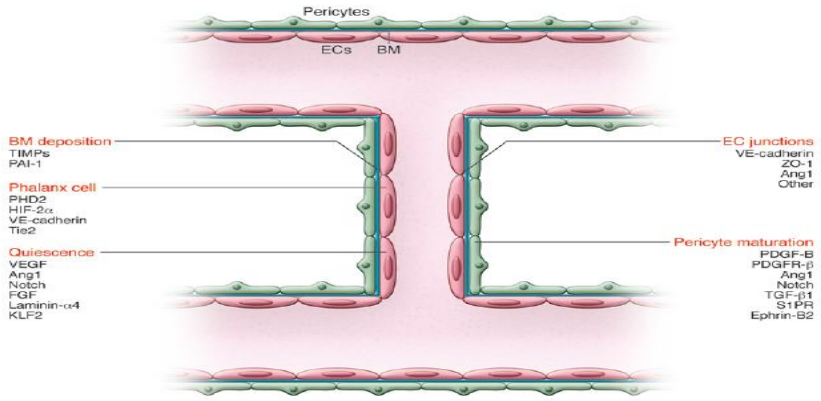
کناره گیری پرسیت‌ها

در نهایت تشکیل سلول رأس و مهاجرت(۲۹)

۲-۱- تکثیر سلول‌های ساقه و تشکیل لومن:

هنگامی که جوانه‌های در حال رشد در امتداد شیب VEGF حرکت می‌کنند، سلول‌های نوک از طریق اینتگرین به ECM می‌چسبند و به سمت مولکول‌های سیگنال هدایت‌گر مانند سمافورین و افرین‌ها مهاجرت می‌کنند. سلول‌های ساقه پشت سلول رأسی قرار می‌گیرند و برای طویل شدن جوانه و تشکیل لومن تکثیر می‌شوند(۳۰). در حالی که سیگنال‌های Notch مانع از تکثیر سلول‌های ساقه می‌شود، بیان Nrarp در محل شاخه‌شکن به سیگنال‌های Wnt اجازه پشتیبانی از تکثیر سلول‌های ساقه را می‌دهد. تشکیل لومن و متعاقب آن تشکیل لوله یکی از مشخصه‌های رگ‌زایی و یک رفتار نسبتا خاص از سلول‌های اندوتلیوم و اپیتلیوم است. با تکثیر سلول‌های ساقه، لومن تا جایی طویل می‌شود که دو سلول رأسی از دو رگ مجاور به هم می‌رسند و ادغام می‌شوند. مکانیسم ادغام شدن توسط ماکروفاژهایی که در اطراف این رگ‌ها حضور دارند، انجام می‌شود(۳۱). ماکروفاژها به عنوان سلول‌های پل و از طریق تعامل داشتن با فیلوپدیاهای سلول‌های رأسی مجاورشان، کار خود را انجام می‌دهند. اتصال و ارتباط سلول‌های رأسی به همدیگر، توسط اتصالات حاوی VE-cadherin قوی‌تر می‌شود و ماکروفاژهای اطراف عروق از طریق تولید فاکتورهای

Downloaded from bloodjournal.ir at 20:04 +0430 on Saturday June 23rd 2018



شکل ۳: بلوغ با واسطه پایداری سلول‌های فالانکس(۱۰).

سلول‌های اندوتلیال از طریق سیگنال‌های پاراکرین و اتوکرین و سلول‌های حمایت‌کننده اطراف از طریق Notch ، Ang1 ، FGF و VEGF از فنوتیپ سلول‌های اندوتلیال پایدار نگهداری و از رگ‌ها در مقابل شیب استرس حفاظت می‌کند.

رگ‌زایی و یا آزادسازی آن‌ها از ECM ، جوانه‌زدن را بیشتر تحریک می‌کنند. سلول‌های ساقه هم‌چنین با رسوب غشای پایه و جذب پرسیت‌ها، موجب پایداری رگ درحال تشکیل می‌شوند. پیش‌سازهای پرسیت(سلول‌های پیش‌ساز مزانشیمی) از طریق بیان PDGF از سلول‌های اندوتلیال جذب رگ‌ها می‌شوند و در پاسخ به TGFβ به پرسیت‌ها تمایز می‌یابند. پرسیت‌ها با کاهش مهاجرت، تکثیر سلول‌های اندوتلیال و کاهش نشت عروق منجر به پایداری رگ‌های نو ظهور می‌شوند(۳۲).

شرایط لازم و فاکتورهای دخیل در تشکیل لومن و تکثیر ساقه(شکل ۲):

آزادسازی فاکتورهای محرک رگ‌زایی از ECM
راهنمایی و چسبندگی سلول رأسی
مهاجرت سلول‌های اندوتلیال به هم پیوسته
طویل شدن ساقه
تشکیل لومن
به کارگیری ماکروفاژها و سلول‌های میلوئید
استخدام پرسیت‌ها(۳۳، ۳۲)

۲- *بلوغ به واسطه پایداری سلول‌های فالانکس:*

هنگامی که ادغام صورت می‌گیرد، یک لومن متصل به هم برای عبور جریان خون در سرتاسر مویرگ جدید به وجود می‌آید. عبور جریان خون و دریافت اکسیژن و مواد غذایی توسط بافت هیپوکسی منجر به کاهش سطح سیگنال‌های رگ‌زایی، غیر فعال شدن سنسورهای اکسیژن سلول‌های اندوتلیال و افزایش مولکول‌های محرک پایداری منجر به پایداری سلول‌های اندوتلیال می‌شود(۳۴). سلول‌های اندوتلیال دوباره فنوتیپ فالانکس پایدار را به صورت یک تک لایه محکم و مقاوم با یک سطح ساده برای انتقال جریان خون و تنظیم جریان خون به بافت‌ها، از سر می‌گیرند.

سلول‌های اندوتلیال از طریق سیگنال‌های پاراکرین و اتوکرین و سلول‌های حمایت‌کننده اطراف از طریق Notch، Ang1، FGF و VEGF از فنوتیپ سلول‌های اندوتلیال پایدار نگه‌داری و از رگ‌ها در مقابل شیب استرس حفاظت می‌کنند. در نهایت با پایداری و بلوغ، رگ سدی را بین خون و بافت اطراف جهت کنترل تبادل مایعات و مواد تشکیل می‌دهد(۳۵)(شکل ۳).

شرایط لازم برای بلوغ رگ‌ها:

برقراری دوباره اتصالات سلول به سلول
رسوب غشا پایه
بلوغ پرسیت‌ها
پایداری
ایجاد سلول‌های فالانکس(۳۶)

Downloaded from bloodjournal.ir at 20:04 +0430 on Saturday June 23rd 2018

نقش رگ‌زایی در تومور و متاستاز:

سلول‌های تومور جمعیتی از سلول‌های میزبان هستند که توانایی تنظیم تکثیر خود را از دست داده‌اند و بنابراین به مقدار نامحدود تکثیر می‌شوند. بافت توموری می‌تواند مواد تغذیه‌ای و اکسیژن کافی را از طریق انتشار ساده تا محدوده ۱ تا ۲ میلی‌متر جذب نماید و از این نقطه به بعد نیازمند ایجاد رگ‌های تغذیه‌کننده جدید می‌باشند. در طی فرآیندی که بسیار به رگ‌زایی نرمال شباهت دارد، یک تومور می‌تواند تشکیل رگ‌های جدید را از شبکه مویرگی موجود القا کند(۳۸، ۳۷).

تعدادی از عوامل فعال‌کننده:

۱- VEGF: فاکتور رشد اندوتلیوم به عنوان فاکتور نفوذپذیری عروق نیز شناخته می‌شود. این فاکتور یک پروتئین همودایمر باند شده به هپارین است که دارای وزنی معادل ۴۵ کیلو دالتون می‌باشد. VEGF دارای ۷ ایزوفرم PIGF ، A ، B ، C ، D ، E و F که نتیجه اسپلایسینگ متفات از ژن *VEFG* می‌باشد، است. VEGF از طریق ۱- تنظیم ساخت DNA باعث تکثیر سلول‌های اندوتلیال ۲- افزایش مؤلفه‌های آنتی‌آپوپتیک مانند BcL2 و A1 باعث بقا ۳- تخریب غشا پایه باعث مهاجرت ۴- فسفریله کردن اجزاء چسبنده بین سلول‌های اندوتلیال و اتصالات محکم باعث نفوذپذیری سلول‌های اندوتلیال می‌شود(۳۹).

۲- رسپتورهای VEGFR: VEGF دارای سه نوع گیرنده تیروزین کینازی به نام‌های VEGFR3 (flt4)، VEGFR1 (flt1) و VEGFR2 (KDR/flk1) می‌باشد که این گیرنده‌ها بر روی سلول‌های اندوتلیال عروق وجود دارند. VEGFA به VEGFR1 و VEGFR2 متصل می‌شود. VEGFB و PIGF تنها به VEGFR1 متصل می‌شود و VEGFD و VEGFC محکم به VEGFR3 متصل می‌شوند. VEGFA با افینیتی بالاتری به VEGFR1 نسبت به VEGFR2 متصل می‌شود در حالی که فعالیت تیروزین کینازی VEGFR1 ده برابر ضعیف‌تر از VEGFR2 است(۴۰).

۳- FGF : فاکتور رشد فیبروبلاست است که شامل ۹ عضو مجزا می‌باشد. از مهم‌ترین FGF ها می‌توان به bFGF و aFGF اشاره کرد که به رسپتورهای تیروزین کینازی FGFR1 و FGFR2 متصل می‌شود. این فاکتور قوی‌ترین فاکتور رگ‌زایی و قابل اتصال به هپارین و هپاران سولفات است. این فاکتور هم به صورت ذخیره شده در غشای پایه به عنوان یک منبع ذخیره و هم به صورت افزایش بیان در طول رگ‌زایی دیده می‌شود. این فاکتور به طور کلی در مهاجرت و تمایز سلول‌های اندوتلیال و پروتئولیز خارج-سلولی نقش دارد. FGF ها میتوژن اختصاصی سلول‌های اندوتلیال بوده که توسط سلول‌های تومور و ماکروفاژهای جذب شده ترشح می‌شوند(۴۱).

۴- HGF : فاکتور رشد هپاتوسیت، که در کاهش آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال و ترمیم ماتریکس خارج‌سلولی نقش دارد(۱۵).

۵- اینترلوکین ۸: باعث تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و تشکیل تیوپ مویرگی می‌شود(۱۶).

۶- TNFα : یک سایتوکاین التهابی است که در ابتدا توسط ماکروفاژهای فعال شده در طول التهاب و پاسخ‌های ایمنی ترشح می‌شود. این فاکتور همچنین با مست سل‌ها، سلول‌های اندوتلیال، فیبروبلاست‌ها و مونوسیت مرتبط است. TNFα به طور مستقیم از طریق القای تمایز و به طور غیرمستقیم از طریق تحریک تولید فاکتورهای رگ‌زایی از دیگر سلول‌ها بر روی سلول‌های اندوتلیال اثر می‌گذارد(۴۲).

۷- TGFβ: شامل سه ایزوتایپ TGFβ1، TGFβ2 و TGFβ3 می‌باشد. این فاکتور در بدن باعث افزایش رسوب ECM و افزایش بیان رسپتورهای اینتگرین و واسطه تکثیر سلول‌های اندوتلیال زخم‌ها، مهاجرت و تشکیل لوله مویرگی می‌گردد. ولی بیشترین نقش آن در واسطه شدن تعاملات بین اندوتلیال-پرسیت و پایداری رگ است (۴۳).

۸- لپتین: باعث تکثیر سلول‌های اندوتلیال و افزایش بیان MMP می‌شود(۴۴).

۹- E-selectin : باعث مهاجرت و تمایز سلول‌های اندوتلیال می‌شود(۱۸).

۱۰- هپارین: باعث تسهیل اتصال VEGF و FGF به رسپتورهای سلولی و افزایش سطح NO می‌شود(۴۵).

۱۱- Epherin : فعال‌کننده رسپتورهای تیروزین کینازی

Downloaded from bloodjournal.ir at 20:04 +0430 on Saturday June 23rd 2018

است. این فاکتور در تنظیم توسعه مورفوژنز رگ‌ها و همچنین در تمایز شریان از ورید دخالت دارد. به این صورت که EpherinB4 سرنوشت رگ را به سمت تشکیل عروق وریدی می‌برد در حالی که EpherinB2 سرنوشت را به سمت عروق شریانی می‌برد(۴۶).

۱۲- ماکروفاژها: کار آن‌ها هماهنگ و موزون کردن فیوژن رگ‌ها و تشکیل آن‌ها است. ماکروفاژها نقش سلول‌های پل را بین سلول‌های رأسی در حال ملحق شدن به هم بازی می‌کنند(۱۹، ۱۰).

۱۳- متالوپروتئینازها یا MMP : این فاکتور با شناخته شدن آنها در تکامل قورباغه توسط گراس مطرح شد. MMP به چهار دسته ۱-کلاژناز ۲-ژلاتیناز ۳-استرومیلینازو ۴-MMP های غشایی (TM MMP) تقسیم می‌شوند.MMP اندوپپتیدازهایی هستند که از درون، بر زنجیره پلی‌پپتیدی اثر کرده و یک یا چند اسیدآمینه را از بخش درونی ساختمان کلاژن قطع می‌کنند، باعث هضم کلاژن نوع ۴ در ساختار ECM می‌شوند و زمینه را برای مهاجرت و تکثیر سلول‌های اندوتلیال فراهم می‌سازند(۴۷).

۱۴- Ang-Tie2 : رسپتور Tie2 در سلول‌های اندوتلیال و برخی از سلول‌های خون‌ساز در طی تکوین بیان می‌شود. برای رگ‌زایی طبیعی ضروری است و به سه لیگاند متفاوت Ang1، Ang2 و Ang4 متصل می‌شود. آنژیوپویتین خودش شامل Ang1 و Ang2 می‌شود که Ang1-Tie2 جزو محرک‌ها و مسئول پایداری رگ‌ها است.

به این صورت که از طریق افزایش چسبندگی EC-EC باعث بقای سلول‌های اندوتلیال می‌شود و توسط فیبروبلاست و سلول‌های حمایت‌کننده عروق و سلول‌های سرطانی بیان می‌شود. این فاکتور هم چنین مهاجرت دسته جمعی سلول‌های اندوتلیال را به لبه پیشرو که توسط یک جابه‌جاگر غیر معمولی PKC انجام می‌شود، ارتقا می‌دهد. Ang2-Tie2 نقش دوگانه در رگ‌زایی دارد به طوری که ضمن رشد تومور و افزایش متابولیت‌های آن مانند VEGF باعث تحریک رگ‌زایی می‌شود. Ang2 در کل باعث ناپایداری رگ‌ها می‌شود به این صورت که در حضور محرک‌های رگ‌زایی منجر به رگ‌زایی گردیده و در صورت عدم حضور محرک‌های رگ‌زایی و فاکتورهای احیای سلول‌های اندوتلیال، منجر به پسرفت رگ می‌گردد(۴۸).

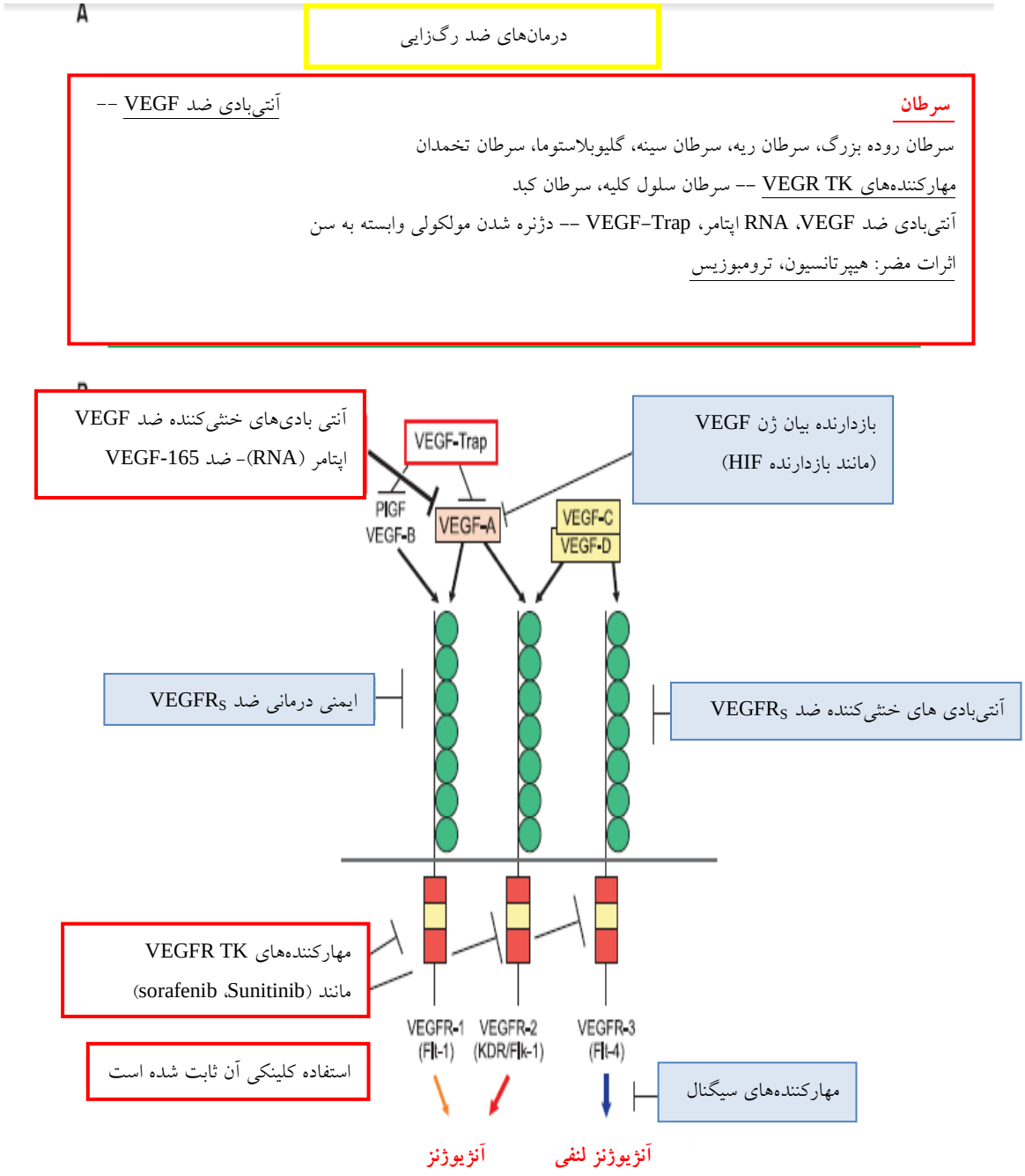
۱۵- اینتگرین: مهم‌ترین رسپتورهای سطح سلول درگیر در تعامل سلول- ماتریکس هستند. اینها رسپتورهای هترودایمریک ترانس ممبران هستند که از زیر واحدهای α وβ تشکیل شده‌اند. باهم قرار گرفتن سطح فعالی از MMP2 به همراه اینتگرین $\alpha_v\beta_3$ در رگ‌زایی رگ‌های خونی، بازتابی از همراه شدن حرکت و تخریب ماتریکس برای تهاجم سلول‌ها است. اینتگرین‌ها باعث جذب سلول‌های در حال جوانه‌زدن نیز می‌شوند. بیان شدن و فعال‌شدن مکانیسم‌های پروتئولیتیکی EC ها از طریق فعال‌شدن سیگنال‌های وابسته به اینتگرین می‌باشد(۲۰، ۷).

۱۶- PDGFβ: برای جذب و تکثیر پرسیت‌ها در طول رگ‌زایی حیاتی هستند و به عنوان میتوژن برای فیبروبلاست‌ها و سلول‌های عضلات صاف و دیگر سلول‌های مزانشیمال عمل می‌کنند(۴۹).

۱۷- پرسیت‌ها: جزء محرک‌ها و باعث پایداری رگ‌ها از طریق کاهش تکثیر سلول‌های اندوتلیال، کاهش بلوغ و نشت عروق، می‌شوند. تمایز سلول‌های پیش‌ساز به پرسیت‌ها از طریق TGFβ صورت می‌گیرد. پرسیت‌های بیان‌کننده PDGFRβ در پاسخ به PDGF تولید شده از سلول‌های اندوتلیال مهاجرت کرده و عروق تازه تشکیل شده را احاطه می‌کنند. پرسیت‌ها همچنین با بیان S1P، خواص سد بودن سلول‌های اندوتلیال را از طریق افزایش بیان N-cagherin بین EC پرسیت تنظیم می‌کنند (۵۰).

۱۸- VE-cadherin: مولکول‌های اتصالی سلول‌های اندوتلیال هستند که برای چسبندگی سلول‌های اندوتلیال و احیای آن‌ها ضروری است. باعث پایداری رگ‌ها از طریق مهار سیگنال‌های VEGFR2 و فعال‌کردن مسیر TGFR می‌شود. توسط غلظت اکسیژن تنظیم می‌گردد. یک کاهش در VE-cadherin سلول‌های همسایه از طریق اندوسیتوز در پاسخ به محرک‌های رگ‌زایی منجر به پشتیبانی تشکیل عروق جدید می‌شود. این فاکتور هم چنین در فیلوپدیای سلول رأسی باعث ایجاد یک ارتباط جدید با دیگر جوانه‌های عروق می‌گردد(۲۱، ۱۰).

Downloaded from bloodjournal.ir at 20:04 +0430 on Saturday June 23rd 2018



شکل ۴: درمان‌های ضد رگزایی علیه VEGF و رسپتورهایش(۱۳).

تعدادی از عوامل مهارکننده:

تا به امروز تعداد زیادی از فاکتورهای درون‌زای (Endogenous) مهارکننده رگزایی شناسایی شده‌اند که منشاء بسیاری از آن‌ها به طور طبیعی از ماتریکس خارج سلولی می‌باشد و برخی هم درواقع پروتیین‌های غشای پایه هستند. بر این اساس، مهارکننده‌های درون‌زای رگزایی به دو کلاس اصلی شامل مهارکننده‌های مشتق از ماتریکس و مهارکننده‌های مشتق نشده از ماتریکس تقسیم می‌شوند(۵۱).

الف ـ مهارکننده‌های مشتق از ماتریکس: ۱- کانستاتین ۲-

Downloaded from bloodjournal.ir at 20:04 +0430 on Saturday June 23rd 2018

ترومبوسپوندین ۱ و ۲، ۳- اندوستاتین ۴- اجزای کلاژن و اجزای فیبرونکتین ۵- اندورپلین ۶- آرستن(۵۱).

ب- مهارکننده‌های مشتق‌نشده از ماتریکس: ۱- آنژیواستاتین ۲- آنتی‌ترومبین ۳- TIMP ۴- اینترفرون ۵- اینترلوکین ۶- وازوستاتین ۷- تروپونین ۱، ۸- اجزای پرولاکتین ۹- SFlt-1 (۵۱).

مکانیسم تاثیر مهارکننده‌های رگ‌زایی:

مهارکننده‌های رگ‌زایی از چند طریق پدیده رگ‌زایی را مورد هدف قرار می‌دهند:

۱- مهار مسیر VEGF شامل الف) مهارکننده‌های PDGF و VEGF که گیرنده‌های تیروزین کیناز مانند Sunitinib، Sorafenib ، PD173074، SU6668 ، SU5416 و FGF را مهار می‌کنند ب) آنتی‌بادی‌های مونوکلونال مهارکننده VEGF و گیرنده آن.

۲- مهارکننده‌های ماتریکس متالوپروتئینازها مانند BAY ، AG3340 ، Marimastat.

۳- مهارکننده‌های درون‌زاد مانند اندواستاتین، آنژیواستاتین، تومستاتین، ترومبواسپوندین.

۴- مهارکننده‌های کینازهای درون سلولی مانند مهارکننده‌های mTOR، مهارکننده‌های پروتئین کینازC.

۵- آنتاگونیست‌های اینتگرین مانند Vitaxin، آنتی اینتگرین آنتی‌بادی، پپتیدهای مسدود کننده عملکرد α5β1 و αvβ3 اینتگرین یا Cilengitide.

۶- سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها مانند فاکتور نکروز تومور، اینترفرون آلفا و بتا و اینترلوکین(۵۲).

در زیر به برخی از این مکانیسم‌ها اشاره شده است(۲۲، ۱۰):

۱- مرگ برنامه‌ریزی شده سلول

۲- رونویسی فاکتورهای رشد در سلول‌های سرطانی

۳- انتقال سیگنال در سلول‌های اندوتلیال

۴- مهاجرت سلول‌های اندوتلیال

۵- بیان مولکول‌های چسبان به نام E-cadherin

بسیاری از ترکیبات ضد رگ‌زایی که اکنون در مرحله آزمایش‌های کلینیکی قرار دارند، ترکیبات طبیعی هستند. تولید دارو از فرآورده‌های طبیعی به سرعت در حال رشد و توسعه می‌باشد، این ترکیبات استراتژی بسیار امیدبخش برای شناسایی عوامل ضدرگ‌زایی و ضد سرطان می‌باشند(۵۳)(شکل ۴).

نتیجه‌گیری

تهاجم و متاستاز از مشخصه‌های بیولوژیک تومورهای بدخیم و علت عمده عوارض جسمی و مرگ و میر سرطان می‌باشد. ادامه رشد نئوپلاسم اولیه و متاستاز بستگی به خون‌رسانی کافی به آن منطقه دارد. فرآیند تشکیل عروق جدید یا همان رگ‌زایی، به تومورها این امکان را می‌دهد که فراتر از ۱-۲ میلی‌متر مکعب توسعه یابند. به استثنای تومورهای خوش‌خیم که رگ‌زایی کمی دارند و سرعت رشد آن‌ها کند است، رگ‌زایی یک فرآیند مهم در شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی است. گسترش سیستم عروقی، احتمال تهاجم سلول‌های توموری را از طریق وارد شدن به جریان خون و انتشار به اندام‌های دیگر افزایش می‌دهد. علاوه بر این، نشان داده شده که تشکیل سیستم عروقی در تومورهای بدخیم با قدرت متاستاز تومور رابطه مستقیم دارد. به طور کلی در بافت‌های سالم و پایدار (Quiescent) فاکتورهایی که از رگ‌زایی ممانعت می‌کنند غالب هستند اما در بافت‌هایی که به سرعت تقسیم می‌شوند، مولکول‌هایی که فرآیند رگ‌زایی را تحریک می‌کنند غلبه دارند. به همین دلیل مهار رگ‌زایی به عنوان یک عامل کمک‌کننده در درمان سرطان شناخته می‌شود. در نتیجه مطالعه‌های محققان جهت تشخیص مکانیسم مولکولی و فاکتورهای دخیل در این فرآیند، می‌تواند زمینه‌ساز توسعه راه‌های درمانی باشد. با توجه به اهمیت رگ‌زایی در تحقیقات مربوط به کشف و شناسایی فاکتورهای آنژیوژنیک و عوامل مهارکننده رگ‌زایی جهت درمان بیماری‌های مختلف از جمله انواعی از تومورها که با رگ‌زایی ارتباط تنگاتنگی داشته و به آن وابسته هستند، روش‌های مهار رگ‌زایی که با هدف تداخل با این فرآیند مهم جهت‌گیری نموده‌اند، مسیر امیدوار کننده‌ای برای درمان سرطان محسوب می‌گردند. از طرف دیگر، ضرورت مطالعه‌های بیشتر در زمینه فرآورده‌های طبیعی ضد رگ‌زایی و هم چنین مسیرهای مولکولی که منجر به مهار

رگ‌زایی می‌شود، کاملاً محسوس به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

محققان و نویسندگان این مقاله بدین‌وسیله مراتب امتنان خود را از همه عزیزانی که ما را در بـه ثمـر رسـاندن ایـن مقاله یاری نمودند، اعلام می‌دارند.

References:

1- Tonini T, Rossi F, Claudio PP. Molecular basis of angiogenesis and cancer. Oncogene 2003; 22(42): 6549-56.
2- Fam PN, Verma S, Kutryk M, Stewart JD. Clinician Guide to Angiogenesis. Circulation 2003; 108(21): 2613-8.
3- Kirsch M, Schackert G, Black PM. Metastasis and angiogenesis. Cancer Treat Res 2004; 117: 285-304.
4- Folkman J. Tumor Angiogenesis Factor. Cancer Res 1974; 34: 2109-13.
5- Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. Cardiovasc Res 2001; 49(3): 507-21.
6- Karamysheva AF. Mechanisms of angiogenesis. Biochemistry(Mosc) 2008; 73(7): 751-62.
7- Ucuzian AA, Gassman AA, East AT, Greisler HP. Molecular mediators of angiogenesis. J Burn Care Res 2010; 31(1): 158-75.
8- Ruhrberg C. Endogenous inhibitors of angiogenesis. J Cell Sci 2001; 14: 3215-6.
9- Martinez A. A new family of angiogenic factors. Cancer Lett 2006; 236: 157-63.
10- Welti J, Loges S, Dimmeler S, Carmeliet P. Recent molecular discoveries in angiogenesis and antiangiogenic therapies in cancer. J Clin Invest 2013; 123(8): 3190-200.
11- De Falco S. Antiangiogenesis therapy: an update after the first decade. Korean J Intern Med 2014; 29(1): 1-11.
12- Arshi A, Ghahramani Seno MM, Ansari H, Doosti A, Khoramian M, Sazgar H. Comparison of GAS5 Long non-coding RNA Expression and NEAT1 in Breast Cancer Patients and Healthy People. Armaghane Danesh 2016; 21(3): 278-89. [Article in Farsi]
13- Shibuya M. VEGF-VEGFR Signals in Health and Disease. Biomol Ther (Seoul) 2014; 22(1): 1-9.
14- Friesel RE, Maciag T. Molecular mechanisms of angiogenesis: fibroblast growth factor signal transduction. FASEB J 1995; 9(10): 919-25.
15- Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. Nature 2005; 428(7070): 967-74.
16- Keane MP, Strieter RM. The role of CXC chemokines in the regulation of angiogenesis. Chem Immunol 1999; 72: 86-101.
17- Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signaling-in controlof vascular function. Nature Rev 2006; 7: 359-69.
18- Stepien HM, Kołomecki K, Pasieka Z, Komorowski J, Stepień T, Kuzdak K. Angiogenesis of endocrine gland tumours--new molecular targets in diagnostics and therapy. Eur J Endocrinol 2002; 146(2): 143-51.
19- Mozaffari E, Doosti A, Arshi A, Faghani M. Association of COX-2 Promoter Polymorphisms-765G/C and -1195A/G with Migraine. Iran J Pub Health 2016; 45(12): 1625-35.
20- Mozaffari E, Doosti A, Nemati R, Faghani M, Arshi A, Makhlooei M. Association of COX-2-765G→C Gene Polymorphism and Migraine in Iranian Populations. Inter J Rev in Life Sci 2015; 5(8): 232-8.
21- Vlodavsky I, Friedmann Y. Molecular properties and involvement of heparanase in cancer metastasis and angiogenesis. J Clin Invest 2001; 108(3): 341-7.
22- Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. Nature 2011; 19(473): 298-307.
23- Kerbel RS. Tumor angiogenesis. N Engl J Med 2008; 358(19): 2039-49.
24- Bielenberg DR, D Amore PA, Judah Folkman S. Contribution to the inhibition of angiogenesis. Lymph Res Biol 2008; 6: 203-7.
25- Ruegg C. Leukocytes, inflammation, and angiogenesis in cancer: fatal attractions. J Leukoc Biol 2006; 80(4): 682-4.
26- Pandya N, Dhalla N, Santani D. Angiogenesis--a new target for future therapy. Vascul Pharmacol 2006; 44(5): 265-74.
27- Dudley A, Cloer E, Melero-Martin J. The Role of Bone Marrow-Derived Progenitor Cells in Tumor Growth and Angiogenesis. Stem Cells and Cancer Stem Cells 2012; 8: 45-54.
28- Pasquet M, Golzio M, Mery E, Rafii A, Benabbou N, Mirshahi P, *et al*. Hospicells (ascites-derived stromal cells) promote tumorigenicity and angiogenesis. Int J Cancer 2010; 126(9): 2090-101.
29- Plate K, Scholz S, Dumont D. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapy in malignant gliomas revisited. Acta Neuropathol 2012; 124: 763-75.
30- Welch-Reardon KM, Ehsan SM, Wang K, Wu N, Newman AC, Romero-Lopez M, *et al*. Angiogenic sprouting is regulated by endothelial cell expression of Slug (Snai2). J Cell Sci 2014; 127(Pt 9): 2017-28.
31- Ricci-Vitiani L, Pallini R, Biffoni M. Tumour vascularization via endothelial differentiation of glioblastoma stem-like cells. Nature 2010; 468(7325): 824-8.
32- Sica A, Schioppa T, Mantovani A, Allavena P. Tumour-associated macrophages are a distinct M2 polarised population promoting tumour progression: potential targets of anti-cancertherapy. Eur J Cancer 2006; 42(6): 717-27.
33- Shojaei F. Anti-angiogenesis therapy in cancer: current challenges and future perspectives. Cancer Lett 2012; 320(2): 130-7.
34- Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and

Downloaded from bloodjournal.ir at 20:04 +0430 on Saturday June 23rd 2018

Downloaded from bloodjournal.ir at 20:04 +0430 on Saturday June 23rd 2018

arteriogenesis. Nat Med 2006; 6(4): 389-95.
35- Bauer MS, Bauer JR, Velazquez CO. Angiogenesis, Vasculogenesis, and Induction of Healing in Chronic Wounds. Vasc Endovascular Surg 2005; 39(4): 293-306.
36- Carramolino L, Fuentes J, García-Andrés J, Azcoitia V, Riethmacher D, Torres M. Platelets Play an Essential Role in Separating the Blood and Lymphatic Vasculatures During Embryonic Angiogenesis. Circ Res 2010; 106(7): 1197-201.
37- Semenza LG. Vasculogenesis, Angiogenesis, and Arteriogenesis: Mechanisms of Blood Vessel Formation and Remodeling. J Cell Biochem 2007; 102(4): 840-7.
38- Egginton S. Invited review: activity-induced angiogenesis. Pflugers Arch 2009; 457(5): 963-77.
39- Baharara J, Zafar-Balannezhad S, Shahrokh Abadi KH, Hesami Z. Synergic effects of Atorvastatin and low frequency electromagnetic field on chorioallantoic membrane angiogenesis of chick embryo. J Birjand Univ Med Sci 2012; 19(1): 148-56. [Article in Farsi]
40- Mousavi M, Baharara J, Zafar-Balanezhad S, Shaheokh-Abadi Kh. The Effect of Saffron Aqua Extract on Angiogenesis in Chick Chorioalantoic. Zahedan J Res Med Sci 2014; 16(3): 55-8. [Article in Farsi]
41- Kamat A, Rajoria S, George A, Suriano R, Shanmugam A, Megwalu U, *et al*. Estrogen-Mediated Angiogenesis in Thyroid Tumor Microenvironment Is Mediated Through VEGF Signaling Pathways. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2011; 137(11): 1146-53.
42- Baharara J, Zafar-Balanezhad S, Nejad-Shahrokhabadi Kh. The effects of different doses of atorvastatin on angiogenesis of chorioallantoic membrane of chick embryo. J Shahrekord Univ Med Sci 2012; 14(2): 82-9. [Article in Farsi]
43- Li WW, Li VW, Hutnik M, Chiou AS. Tumor Angiogenesis as a Target for Dietary Cancer Prevention. J Oncol 2012; 2012: 879623.
44- Cascone TV, Heymach J. Targeting the Angiopoietin/Tie2 Pathway: Cutting Tumor Vessels with a Double-Edged Sword. J Clin Oncol 2012; 30(4): 441-4.
45- Giancotti F. Mechanisms Governing Metastatic Dormancy and Reactivation. Cell 2013; 155(4): 750-64.
46- Laporte L, Rieux A, Tuinstra M, Zelivyanskaya L. Vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor 2 delivery from spinal cord bridges to enhance angiogenesis following injury. J Biomed Mater Res A 2011; 98(3): 372-82.
47- Rivera L, Pandika M, Bergers G. Escape Mechanisms from Antiangiogenic Therapy: An Immune Cell's Perspective. Adv Exp Med Biol 2013; 772: 83-99.
48- Gerald D, Chintharlapalli SG, Augustin HE, Benjamin L. Angiopoietin-2: An Attractive Target for Improved Antiangiogenic Tumor Therapy. Cancer Res 2013; 73(6): 1649-57.
49- Zafar-Balanezhad S, Parivar k, Baharara J, Mohseni-Koochesfahani H, Ashraf A. The synergistic effects of sodium valproate and extremely low frequency electromagnetic field on angiogenesis. Scientific Research and Essays 2011; 6(1): 1-5.
50- Mossavi M, Baharara J, Zafar-Balannezhad S, Shahrokh Abadi KH. The synergic effects of Saffron aqua extract and low frequency electromagnetic field on angiogenesis in chick chorioalantoic membrane. J Shahrekord Univ Med Sci 2013; 15(1): 1-10. [Article in Farsi]
51- Mostafaie A, Mohammadi Motlagh MR, Mansouri K. Angiogenesis and the Models to Study Angiogenesis. Yakhteh Medical Journal 2010; 11: 374-81. [Article in Farsi]
52- Somasundaram C, Nath R, Bukoski R, Diz D. Identification and Characterization of Novel Perivascular Adventitial Cells in the Whole Mount Mesenteric Branch Artery Using Immunofluorescent Staining and Scanning Confocal Microscopy Imaging. Int J Cell Biol 2012: 2012: 172746.
53- Ruoslahti E. Specialization of tumour vasculature. Nature Reviews Cancer 2002; 2: 83-90.

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2018; 15(1): 59-70

Downloaded from bloodjournal.ir at 20:04 +0430 on Saturday June 23rd 2018

Review Article

Angiogenesis: A Review of Molecular Mechanism

Roozbahani M.[1], Jamshidian H.[2,3], Mahmoudi E.[3], Arshi A.[4]

[1]*School of Basic Sciences, Islamic Azad University of Shahrekord Branch, Shahrekord, Iran*
[2]*Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran*
[2]*Isfahan Regional Educational Blood Transfusion Center, Isfahan, Iran*
[3]*Biotechnology Research Center, Islamic Azad University of Shahrekord Branch, Shahrekord, Iran*
[4]*Young Researchers and Elite Club, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran*

Abstract

Background and Objectives

Angiogenesis is the formation of new blood vessels from pre-existing ones. Angiogenesis is an important event in a variety of physiological processes such as embryonic development, menstrual cycles, reproduction, and wound repair. It is also involved in pathological conditions such as solid tumors, diseases of the eye, diabetic retinopathy and nephropathy, hypertension psoriasis, endometriosis and obesity. Angiogenesis is dependent on a delicate equilibrium between endogenous angiogenic and antiangiogenic factors.

Materials and Methods

Because of the angiogenesis importance in the development of its dependent diseases, in this Review article we examined the different dimensions of the angiogenesis process, mechanisms and factors. The data were extracted from NCBI and SID.

Results

Angiogenesis has driven by a cocktail of growth factors and pro-angiogenic cytokines and is tempered by an equally diverse group of inhibitors of neovascularization based on recent work from several laboratories; it is now eminently clear that angiogenesis and unrestricted production of normal or aberrant forms of pro-angiogenic mediators but also the result of a relative deficiency in angiogenic-inhibitory molecules. In general, the process of angiogenesis is a multi-factorial and highly structured sequence of cellular events comprising migration, proliferation and differentiation of endothelial cells and finally vascular formation, maturation and remodeling

Conclusions

The key factor that regulates proliferation and migration of endothelial cells is the Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Angiogenic therapy includes inhibition of abnormal angiogenesis in some conditions such as tumors and stimulation of angiogenesis in conditions of ischemia, such as in ischemic heart disease or peripheral vascular disease.

Key words: Pathology, VEGF, Blood Vessels

Received: 28 Aug 2017
Accepted: 9 Jan 2018

Correspondence: Arshi A., MSc in Genetics. Young Researchers and Elite Club, Najafabad Branch, Islamic Azad University.
P.O.Box: 517, Isfahan, Iran. Tel: (+9831) 32607071; Fax: (+9831) 32607071
E-mail: *asghararshi@yahoo.com*