خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۷ شماره ۲ تابستان ۸۹ (۱۲۱-۱۰۹)

مقاله مروری

شناسایی نقش‌های جدید اندامک‌های ویبل ـ پالاده در بیماری فون ویلبراند

شیرین شهبازی[۱]، رضا مهدیان[۲]

چکیده

سابقه و هدف

اندامک‌های ویبل‌ـ پالاده، اجزای ذخیره کننده اختصاصی سلول‌های اندوتلیال هستند. حضور منحصر به فرد آن‌ها در این سلول‌ها، گواه ایفای نقش ویژه آن‌هاست و ردگیری این نقش‌ها، به کشف فیزیولوژی سلول‌های اندوتلیال کمک شایانی خواهد کرد.

مواد و روش‌ها

مقاله حاضر به صورت مروری بر نتایج حاصل از مطالعات جدید پیرامون این اندامک‌ها از جمله تجربیات تحقیقاتی نویسندگان تهیه گردیده و سعی شده تا دربرگیرنده تمامی یافته‌ها در این زمینه باشد.

یافته‌ها

تفکیک این اندامک‌ها از لیزوزوم و شناسایی پروتئین‌های مهمی مانند فاکتور فون‌ویلبراند، پی سلکتین و استئوپروتجرین که در آن ذخیره می‌شوند، تاکید دیگری بر نقش خاص آن‌ها بوده است. توجه به این موضوع که صدمات عروقی سریعاً باعث تخلیه محتویات این اندامک‌ها به داخل گردش خون می‌شود، برانگیزنده این سؤال خواهد بود که فقدان آن‌ها چه نتایج پاتولوژیکی به همراه خواهد داشت. وضعیتی که در مبتلایان به نوع وخیم بیماری فون ویلبراند بروز می‌کند.

نتیجه گیری

تحقیقات جدیدی که در چند سال اخیر در حال انجام است، به سرعت پرده از راز حضور اندامک‌های ویبل‌ـ پالاده بر می‌دارد و نقش‌های متعدد آن‌ها را شناسایی می‌نماید. مقاله حاضر مروری بر این یافته‌ها و نمایی از تحقیقات آینده است که در راستای این رمزگشایی صورت خواهد پذیرفت.

کلمات کلیدی: اندامک‌های ویبل ـ پالاده، فاکتور فون ویلبراند، سلول‌های اندوتلیال، بیماری فون ویلبراند

تاریخ دریافت: ۸۸/۹/۲۹
تاریخ پذیرش: ۸۹/ ۲/ ۴

۱ـ مؤلف مسؤول: PhD ژنتیک ـ استادیار گروه ژنتیک پزشکی ـ دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس ـ صندوق پستی: ۳۳۱-۱۴۱۱۵
۲ـ PhD , MD بیوتکنولوژی ـ استادیار مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی ـ بخش پزشکی مولکولی انستیتو پاستور ایران

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-06]

مقدمه

در سال ۱۹۶۴، دکتر ویبل و دکتر پالاده برای نخستین بار اندامک‌های میله‌ای شکلی را که تنها در سلول اندوتلیال وجود داشت شرح دادند(۱). این یافته در مورد اندامک‌های ویبل ـ پالاده(Weibel-Palade bodies) گسترش نیافت مگر تا سال ۱۹۸۹ که دکتر واگنر و همکارانش توضیح دادند که فاکتور فون ویلبراند، اصلی‌ترین تشکیل‌دهنده این اندامک‌های ذخیره‌ای است(۲).

از آن سال تا کنون، نقش‌های متعددی برای این اندامک‌ها شناسایی شده که دریچه‌های جدیدی را از حضور آن‌ها به طور اختصاصی در سلول‌های اندوتلیال، پیش روی محققین گشوده است.

۱ـ فاکتور فون ویلبراند:

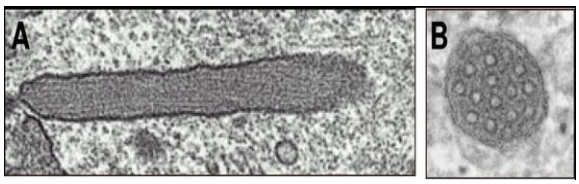
پیش از هر توضیحی در مورد اندامک‌های ویبل ـ پالاده، آشنایی مختصری با فاکتور فون ویلبراند ضروری به نظر می‌رسد. فاکتور فون ویلبراند یک گلیکو پروتئین پلاسمایی است که با غلظت ۱۰-۵ میکروگرم در میلی‌لیتر به صورت مولتی‌مرهای بزرگی در گردش خون یافت می‌شود(۳).

تنها سلول‌هایی که این پروتئین را بیان می‌کنند، سلول‌های اندوتلیال و مگاکاریوسیت‌ها هستند. این پروتئین دارای دو نقش اساسی است: یکی این که با اتصال به کلاژن ظاهرشده در بافت زیر اندوتلیوم متعاقب جراحات عروقی، باعث القای روند تجمع و فعالیت پلاکتی و نهایتاً ایجاد میخ پلاکتی و انعقاد می‌شود و دیگر این که حامل فاکتور ۸ انعقادی و به عبارت دیگر محافظت‌کننده آن در جریان خون است(۷-۴).

ژن فاکتور فون ویلبراند، بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۲ قرار دارد و نواقص آن منجر به بیماری خونریزی دهنده فون ویلبراند می‌گردد(۸). متعاقب ساخته شدن، فاکتور فون ویلبراند یا مستقیماً به داخل گردش خون ترشح می‌شود یا به صورت مولتی‌مرهای خیلی بلند گاهی به بزرگی چهل زیر واحد، در اندامک‌های ویبل ـ پالاده ذخیره شده و در مواقع ضروری به داخل خون آزاد می‌شود(۳، ۲). شکل ذخیره‌ای آن در مگاکاریوسیت‌ها و پلاکت‌ها، در گرانول آلفا یافت می‌شود(۹).

۲ـ ساختار اندامک:

اندامک‌های ویبل ـ پالاده، منحصراً در سلول اندوتلیال مهره‌داران یافت می‌شوند. طول آن‌ها ۵-۱ میکرومتر است، پهنایی حدود ۲۰۰-۱۰۰ نانومتر و غشایی یک لایه‌ای دارند. داخل آن‌ها متراکم و مملو از مولتی‌مرهای فشرده شده پروتئین فون ویلبراند است که زیر میکروسکوپ، ظاهری از توبول‌های کنار هم را به آن می‌بخشد(۱۰، ۱)(شکل ۱).



شکل ۱: مورفولوژی اندامک ویبل ـ پالاده: A ـ تصویر میکروسکوپ الکترونی اندامک القا شده توسط سازه حاوی ژن *vWF* در سلول‌های HEK . B ـ برش افقی اندامک(۱۱).

مطالعه‌های میکروسکوپ الکترونی مشخص کرد مجرای پدیدار شده متعاقب برش طولی اندامک، واجد شکل رشته مانندی است که برش عرضی توخالی بودن این رشته‌ها را تایید می‌کند(۱۳، ۱۲، ۱). مطالعه‌های تکمیلی توسط میکروسکوپ ایمیونوگلد مشخص کرد این ساختار که یک ساختمان توبولینی حقیقی نیست، برای رنگ‌آمیزی‌های پروتئین فون ویلبراند واکنش نشان می‌دهد(۱۴).

اخیراً مشخص شده که شکل میله‌ای مانند این اندامک‌ها، ماحصل حضور مولتی‌مرهای فاکتور فون ویلبراند است که در داخل اندامک، یک شکل رشته‌ای و توبول مانند را به خود می‌گیرند(۱۵). هم چنین مشخص شده که وجود یک ساختار منظم رشته یا توبول مانند، برای آزاد شدن سریع فاکتور فون ویلبراند و ایفای نقشش در پاسخ سریع به صدمات عروقی بسیار مهم است. به عبارت دیگر باز شدن از یک شکل کلاف منظم، مانع گره خوردگی رشته‌های بلند مولتی‌مر پروتئین فون ویلبراند

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-06]

می‌شود و عملکرد آن را در به کارگیری پلاکت‌ها برای شروع روند انعقاد تسهیل می‌کند. یکی از عواملی که باعث پیدایش ساختار کلاف مانند می‌شود، pH پایین اندامک‌ها می‌باشد. نشان داده شده که اگر سلول‌های اندوتلیال واجد اندامک‌های ویبل ـ پالاده را تحت اثر مواد شیمیایی خنثی‌کننده pH مانند مونزین(monensin) قرار دهیم، اندامک‌ها ظرف یک ساعت گرد و کروی مانند می‌شوند و ساختار توبولی داخل آن‌ها ناپدید می‌گردد(۱۵). متعاقباً اگر سلول برای آزادسازی محتویات داخل اندامک‌ها تحریک شود، مولتی‌مرهای فون ویلبراند به صورت در هم پیچیده و گره خورده که فاقد توانایی اتصال به پلاکت هستند آزاد می‌شود. این شواهد مشخص کرد که عملکرد صحیح فاکتور فون ویلبراند به ساختار ویژه اندامک‌های ویبل ـ پالاده کاملاً وابسته است.

۳ـ پیدایش اندامک:

دستگاه گلژی محل اصلی انتقال پروتئین‌ها و شکل‌گیری اندامک‌های داخل سلولی است. هر دو مسیر ترشح پیوسته و ذخیره شدن داخل سلول پروتئین‌ها، از این دستگاه شروع می‌شود. مشاهدات میکروسکوپ الکترونی مشخص کرد که پیدایش اندامک‌های ویبل ـ پالاده نیز از دستگاه گلژی منشاء می‌گیرد. هم چنین مشخص شد که این اندامک‌ها ساختاری متفاوت از لیزوزوم دارند(۱۷، ۱۶). شواهد موجود نشان‌دهنده اهمیت فاکتور فون ویلبراند در پیدایش اندامک‌های ویبل ـ پالاده می‌باشد. مطالعه‌ها بر روی موش‌های ترانسژنیک فاقد فاکتور فون ویلبراند نشان داد در سلول‌های اندوتلیال این موش‌ها، هیچ اندامک ویبل ـ پالاده‌ای تشکیل نشده است(۱۸). از طرف دیگر بیان این فاکتور به کمک روش‌های مهندسی ژنتیک در رده‌های سلولی که ذاتا" قادر به بیان و ساخت فون ویلبراند نیستند، منجر به تشکیل اندامک‌هایی با ساختاری شبیه به ویبل ـ پالاده که واجد مولتی‌مرهای ویلبراند بودند، شد(۱۹). این مشاهده‌ها در مطالعه‌ای که بر روی سلول‌های اندوتلیال به دست آمده از سگ‌های مبتلا به نوع وخیم بیماری فون ویلبراند که از فقدان کامل این پروتئین رنج می‌بردند انجام شده بود، تایید شد. در این سلول‌ها که به طور طبیعی فاقد اندامک‌های ویبل ـ پالاده هستند، بیان‌ساز واجد ژن *vWF*، منجر به پیدایش اندامک‌ها شد(۲۰).

علاوه بر نقش کلیدی فاکتور فون ویلبراند در پیدایش اندامک‌های ویبل ـ پالاده، لویی رابرت و همکارانش با یافتن پوشش کلاترینی بر روی این اندامک‌ها، به اهمیت کمپلکس AP-1 پی بردند. این کمپلکس متشکل از یک پروتئین وابسته به پوشش کلاترینی است که در شکل‌گیری اندامک‌های داخل سلولی نقش بازی می‌کند(۲۱). این گروه از محققین متوجه شدند که یک پوشش کلاترینی سیتوپلاسمی برای شکل‌گیری یک اندامک با ظاهری کشیده لازم است(۲۲). در یک مطالعه، دیگر محققان به اهمیت یک گونه فعال از Rab3D در شکل‌گیری اندامک‌های ویبل ـ پالاده پی بردند. متعاقب بیان بالای این small GTP-binding protein ، اندامک‌های کشیده‌تری در سلول پیدا شد در حالی که بیان یک گونه غیر فعال Rab3D ، منجر به عدم تشکیل این اندامک‌ها گردید(۲۳).

با توجه به همه این شواهد، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که اگر چه فاکتور فون ویلبراند نقش تعیین‌کننده‌ای در پیدایش این اندامک‌ها بازی می‌کند، اما تنها عامل مؤثر در به وجود آمدن آن‌ها نیست. می‌توان تصور کرد که اثر القایی فاکتور فون ویلبراند به کمک عوامل ایجاد و شکل‌گیری اندامک‌های درون سلولی آمده و باعث شکل‌گیری ویبل ـ پالاده‌ها می‌شود.

۴ـ محتویات اندامک:

به غیر از فاکتور فون ویلبراند که جزء اصلی اندامک‌های ویبل ـ پالاده است و حضورش شکل خاص این اندامک‌ها را به آن‌ها می‌بخشد، پروتئین‌های متعدد دیگری با نقش‌های فیزیولوژیک متنوع در این اندامک حاضر هستند(جدول ۱). در ادامه توضیحاتی در مورد تعدادی از آن‌ها آورده شده است.

الف ـ پی ـ سلکتین(P-selectin) :

یک پروتئین داخل غشایی متعلق به خانواده سلکتین‌ها است(۲۴). هم در سلول اندوتلیال و هم در پلاکت یافت

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-06]

می‌شود. در پی تحریک سلول اندوتلیال، به سرعت از اندامک‌های ویبل ـ پالاده آزاد شده و در سطح سلول فعال‌شده بیان می‌شود(۲۶، ۲۵). سپس با لیگاند خود بر روی لکوسیت، لیگاند گلیکوپروتئینی شماره ۱ پی‌سلکتین (P-selectin glycoprotein ligand-1)، وارد واکنش شده و باعث آرام‌تر شدن حرکت لکوسیت‌ها در جریان خون و اتصال محکم آن‌ها به دیواره عروق و نشت خارج از عروقی(extravasation) محل التهاب می‌شود(۲۴).

جدول ۱: فهرست پروتئین های موجود در اندامک‌های ویبل ـ پالاده

عملکرد	پروتئین
هموستاز	(Wagner *et al.*, 1982; Ewenstein *et al.*, 1987) فاکتور فون ویلبراند
پاسخ‌های التهابی	(Bonfanti *et al.*, 1989; McEver *et al.*, 1989) پی ـ سلکتین
پاسخ‌های التهابی	CD63 (Vischer and Wagner, 1993)
پاسخ‌های التهابی	(Utgaard *et al.*, 1998; Wolff *et al.*, 1998) اینترلوکین ۸
انقباض عروقی	(Russell *et al.*, 1998) اندوتلین
انقباض عروقی	(Russell *et al.*, 1998) آنزیم تبدیل کننده اندوتلین
پاسخ‌های التهابی	α1,3-fucosyltransferase VI (Schnyder-Candrian *et al.*, 2000)
فیبرینولیز	Tissue-type plasminogen activator (Rosnoblet *et al.*, 1999)
پاسخ‌های التهابی	(Oynebraten *et al.*, 2004) ائوتاکسین ۳
رگزایی	(Fiedler *et al.*, 2004) آنژیوپوئیتین ۲
استخوان‌سازی / پاسخ‌های التهابی	(Zannettino *et al.*, 2005) اوستئوپروتجرین

موش‌های فاقد پی‌ـ سلکتین، نواقص به کارگیری لکوسیت در محل التهاب را نشان داده‌اند(۲۷). نکته جالب توجه این جا بود که این موش‌ها نواقصی در روند هموستازشان نیز نشان دادند و این مطالعه برای اولین بار شواهدی در نقش پی‌سلکتین در انعقاد را ارایه داد. این نواقص به صورت طولانی شدن زمان خونریزی (bleeding time) تا ۴۰٪ حالت طبیعی بود(۲۸). به علاوه پی‌سلکتین آزاد شده از پلاکت‌های فعال نیز نقش مهمی در میانکنش پلاکت و لکوسیت بازی می‌کند که مرحله مهمی در انعقاد و جابه‌جایی‌های فیبرین است(۲۹). نهایتا" پس از خاتمه عملکردش، پی‌سلکتین می‌تواند به داخل سلول باز یافت شود(۳۰).

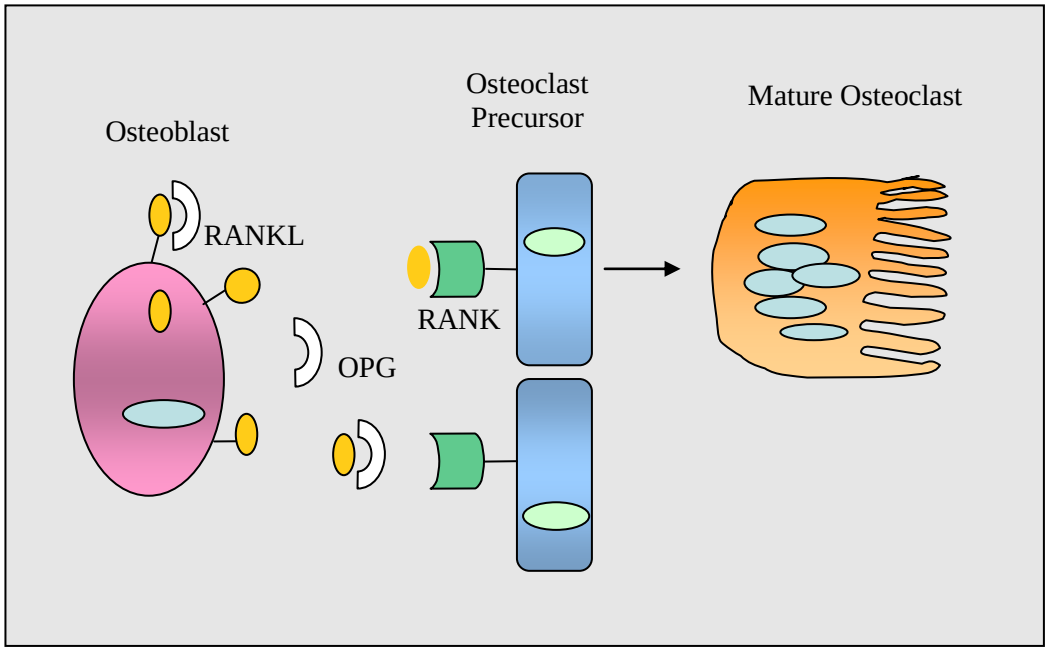
برای نخستین بار در سال ۱۹۸۹، حضور پی‌سلکتین در اندامک‌های ویبل ـ پالاده مشخص شد(۲۵). بر خلاف فاکتور فون ویلبراند، پی‌سلکتین هیچ نقشی در القای پیدایش اندامک‌ها ندارد. بیان پی‌سلکتین با کمک روش‌های مهندسی ژنتیک در سلول‌هایی که به طور طبیعی فاقد آن هستند، باعث تجمع پی‌سلکتین در اندامک‌های داخل سلولی مانند لیزوزوم‌ها شد و هیچ اندامک ویبل ـ پالاده‌ای مشاهده نگردید. مطلب فوق دلالت بر این موضوع داشت که برای تجمع در ویبل ـ پالاده، پی‌سلکتین به کمک و هدایت این پروتئین یا پروتئین‌های دیگری نیاز دارد(۳۱).

این مشاهده‌ها اساسی شد برای مطالعاتی که بر روی نقش فاکتور فون ویلبراند در هدایت پی‌سلکتین به داخل اندامک‌های ذخیره‌ای صورت پذیرفت. گروهی از محققین با استفاده از یک رده سلول اپیتلیال که mRNA پی‌سلکتین را بیان می‌کرد اما فاکتور فون ویلبراند را نه، نشان دادند که آلوده‌سازی این سلول‌ها با سازه حامل ژن *vWF*، منجر به پیدایش اندامک‌های ویبل- پالاده و نهایتا" ذخیره پی‌سلکتین با همراهی فاکتور فون ویلبراند در آن‌ها می‌شود(۳۲). این یافته اخیرا" با تاکید بر جزئیات بیشتری مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه، قطعات عملکردی متعددی از فاکتور فون ویلبراند به همراه پی‌سلکتین با روش‌های مهندسی ژنتیک به میزبان مناسب ارایه شد و ناحیه مسؤول فاکتور فون ویلبراند در این راهنمایی و جهت بخشی شناسایی گردید(۳۳).

هم چنین مطالعه‌ها بر روی سلول‌های اندوتلیال عروق ریوی موش‌های ترانسژنیک فاقد فاکتور فون ویلبراند که نتیجتا" اندامک ویبل پالاده نیز ندارند نشان داد که پی‌سلکتین جای‌گیری نابه‌جایی در لیزوزوم یا اندامک‌های ذخیره‌ای غیر اختصاصی دیگر پیدا کرده است.

تجمع پی‌سلکتین در کیسه‌های ذخیره‌ای به غیر از اندامک ویبل ـ پالاده، قابلیت این گیرنده برای حضور

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-06]



شکل ۲: رسپتور در گردش استئوپروتجرین(OPG) به RANKL که از استئوبلاست‌ها آزاد شده متصل می‌شود و مانع اتصال آن به گیرنده‌اش RANK بر روی استئوکلاست‌ها می‌شود. این عملکرد نهایتاً منجر به توقف بلوغ و تمایز استئوکلاست‌ها می‌شود.

در سطح سلول در پی تحریک سلول اندوتلیال را مختل می‌کند. این مسأله نواقص تجمع لکوسیت‌ها و پاسخ التهابی را به دنبال داشته و همان طور که در مدل موشی نشان داده شد، باعث گسترش بیماری‌های عفونی مانند منتژیت می‌گردد(۱۸).

ب- استئوپروتجرین (Osteoprotegerin):

پروتئین بعدی حاضر در اندامک‌های ویبل ـ پالاده، استئوپروتجرین است. پروتئینی که اولین بار در سال ۱۹۹۷ شناسایی و در گروه خانواده گیرنده‌های Tumor Necrosis Factor (TNF) دسته‌بندی شد(۳۴). استئوپروتجرین در بافت‌های گوناگونی مانند قلب، ریه و استخوان بیان می‌شود(۳۶، ۳۵). عملکرد اصلی این پروتئین مهار تجزیه استخوانی می‌باشد.

همان طور که مشخص شده، توده استخوانی از تعادلی بین تشکیل بافت استخوانی و تجزیه آن تاثیر می‌پذیرد. این دو عملکرد در سطح سلول وابسته به فعالیت استئوکلاست‌ها و استئوبلاست‌ها هستند. استئوپروتجرین با مکانیزم‌های متفاوتی از فعالیت استئوکلاست‌ها جلوگیری کرده و مانع باز جذب توده استخوانی می‌گردد(۳۷) (شکل۲). نقش ضد پوکی استخوان این پروتئین، با بررسی‌ها در موش‌های ترانسژنیک فاقد آن تایید شد. در این موش‌ها فعالیت بالای استئوکلاستی و پوکی استخوان زودرس مشاهده شد(۳۸).

علاوه بر نقش مهم و شناخته شده استئوپروتجرین در فیزیولوژی استخوان، در فیزیولوژی و پاتولوژی عروقی نیز عملکردهایی برای آن شناسایی شده است. در پی تحقیقات بر روی سلول‌های اندوتلیال، این گیرنده به عنوان یک فاکتور بقا با مکانیزم مهار کردن آپوپتوز سلولی شناخته شد(۳۹). علاوه بر آن مطالعه بر روی موش‌های ترانسژنیک فاقد استئوپروتجرین، تجمع کلسیم در جداره آئورت و عروق کلیوی را نشان داده بود. نکته جالب اینجاست که پوکی استخوان و تجمع کلسیم در عروق، دو یافته پاتولوژیکی هستند که مکرراً با هم بروز می‌کنند و فاکتورهای خطر مشترک متعددی مانند پیری، بیماری‌های التهابی، استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها، نارسایی مزمن

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-06]

کلیوی و کمبود استروژن دارند. وجود شواهد این که گیرنده مذکور، هم در پوکی استخوان و هم در صدمات عروقی نقش بازی می‌کند، این فرضیه را مطرح کرد که پروتئین کلیدی در هر دو پاتولوژی، استئوپروتجرین است.

اخیراً نشان داده شد که استئوپروتجرین، در اندامک ویبل پالاده سلول‌های اندوتلیال به همراه فاکتور فون ویلبراند ذخیره می‌شود. نکته جالب توجه این که در پی مطالعه‌های هم‌ـ رسوب‌سازی (Co-immunoprecipitation)، محققین دریافتند که هر دو پروتئین با هم در پلاسما نیز گردش می‌کنند(۴۰).

مطالعه‌های تکمیلی در این زمینه جزئیات ارتباط بین استئو پروتجرین و فاکتور فون ویلبراند را آشکار کرد. پژوهشگران دریافتند که یک میانکنش اختصاصی بین این دو مولکول وجود دارد و این میانکنش در شرایط فیزیولوژیک اندامک ویبل- پالاده رخ می‌دهد. هم چنین این نکته به اثبات رسید که بعد از تشکیل در شرایط داخل سلولی و آزاد شدن آن در جریان خون، کمپلکس پایداریش را حفظ کرده و به اجزای اولیه تفکیک نمی‌شود(۴۱). از یافته‌های دیگر این تحقیق، مکان‌یابی ناحیه خاص اتصال به استئوپروتجرین بر روی فاکتور فون ویلبراند بود. با استفاده از قطعات نوترکیب این فاکتور و حفظ شرایط مناسب اتصال، نشان داده شد که قطعه حاوی ناحیه A1 مسؤول انجام این میانکنش است(۴۱).

جدیدترین گزارش در این زمینه ضمن تایید نتایج مقاله‌های قبل، نشان داد که این کمپلکس جزء سومی هم دارد که آن فاکتور ۸ انعقادی است. در این مطالعه نشان داده شد که این کمپلکس می‌تواند در روند استخوان‌زدایی به عنوان عامل محدود کننده عمل کند، باعث بهبودی صدمات استخوانی شود و با تاثیر بر سلول‌های سرطانی با افزایش آپوپتوز به عنوان عامل ضد سرطان مطرح گردد(۴۲).

ج- آنژیوپوئیتین ۲ (Angiopoietin2):

خانواده آنژیوپوئیتین‌ها دارای سه عضو می‌باشند. آنژیوپوئیتین ۱، آنژیوپوئیتین ۲ و آنژیوپوئیتین ۴. آنژیوپوئیتین ۳ در موش بیان می‌شود و به نظر می‌آید که مشابه آنژیوپوئیتین ۴ انسانی است(۴۳). این سه پروتئین به رسپتور مشترکی به نام Tie۲ متصل می‌شوند که غالباً در سلول‌های اندوتلیال بیان می‌گردد. کشف آنژیوپوئیتین ۲ در سال ۱۹۹۷ آن را به عنوان آگونیست آنژیوپوئیتین ۱ و Tie۲ مطرح کرد(۴۴). برخلاف آنژیوپوئیتین ۱ که توسط انواع سلول‌ها بیان می‌شود، آنژیوپوئیتین ۲ تنها در سلول‌های اندوتلیال بیان می‌گردد(۴۵).

آنژیوپوئیتین‌ها در طیف وسیعی از واکنش‌های درگیر در بدخیمی مانند رگزایی، پاسخ‌های التهابی و نشت خارج از عروقی نقش بازی می‌کنند. از آن‌جایی که آنژیوپوئیتین ۱ و آنژیوپوئیتین ۲ با میل ترکیبی یکسان به ناحیه مشترکی بر روی Tie۲ متصل می‌شوند، عملکرد آنژیوپوئیتین ۲ فقط در سایه شناسایی اثر متقابل تکمیل‌کنندگی/ آنتاگونیستی با آنژیوپوئیتین ۱ قابل بررسی است. اتصال آنژیوپوئیتین ۱ به Tie۲ ، القای اتو فسفوریلاسیون(autophosphorylation) رسپتور و انتقال پیامی که نهایتاً باعث استحکام، بقا و یکپارچگی(quiescence) سلول اندوتلیال می‌شود را در پی دارد. آنژیوپوئیتین ۱ با این مکانیزم، رسپتور Tie ۲ را برای هر تحت تاثیر قرارگرفتنی مهار می‌نماید تا سلول اندوتلیال در شرایط با ثبات خود باقی بماند.

آنژیوپوئیتین ۲ به عنوان یک مهار کننده اتصال آنژیوپوئیتین Tie۲/۱ عمل می‌کند و باعث تسهیل اثر عوامل فعال‌کننده رگزایی مانند Vascular Endothelial Growth Factor بر روی سلول اندوتلیال می‌شود(۴۵).

بیان آنژیوپوئیتین ۲ قویاً تحت کنترل است. mRNA آنژیوپوئیتین ۲ در سلول‌های با ثبات به ندرت یافت می‌شود اما در سلول‌های بدخیم با رگزایی بالا، میزان بسیار بالایی از بیان آن را شاهد هستیم(۴۶). سیتوکین‌های متعدد اندوتلیالی مانند Fibroblast Growth Factor-2, Tumor Necrosis Factor, Vascular Endothelial Growth Factor می‌توانند بیان بالای آنژیوپوئیتین ۲ را القا نمایند. هم چنین عوامل محیطی متعددی نیز مانند هیپوکسی، میزان گلوکز بالا و اثر سوپر اکسیدازها این قابلیت را دارند. آزادشدن آنژیوپوئیتین ۲، سریعاً اندوتلیوم را بی‌ثبات نموده و گواه این موضوع است که حضور آنژیوپوئیتین ۲ به یکپارچگی سلول اندوتلیال پایان داده و آن را برای رگزایی جدید آماده

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-06]

می‌نماید. اخیراً نیز نشان داده شده که آنژیوپوئیتین ۲ باعث نفوذپذیری این سلول‌ها و آغازگر یک پاسخ التهابی در سلول‌های اندوتلیال نیز می‌باشد(۴۷). می‌توان نتیجه‌گیری کرد که تعادل بین آنژیوپوئیتین ۱ و آنژیوپوئیتین ۲ بر حفظ یا ایجاد عروق، تاثیر به سزایی دارد.

در سال ۲۰۰۴ مشخص شد که آنژیوپوئیتین ۲ در اندامک‌های ویبل- پالاده سلول‌های اندوتلیال ذخیره می‌شوند. جایی که همراه فاکتور فون ویلبراند است و در کمتر از یک دقیقه متعاقب تحریک سلولی به گردش خون آزاد می‌شود(۴۸). در مطالعه تکمیلی به عمل آمده جهت بررسی بیشتر این هم جای‌گیری، نشان داده شد که میانکنش اختصاصی بین دو مولکول وجود دارد و در غیاب فاکتور فون ویلبراند، آنژیوپوئیتین ۲ در سیتوپلاسم سلول به صورت منتشر و غیر متمرکز در اندامک خاصی درمی‌آید.

هم‌چنین نشان داده شد که دو مولکول به صورت کمپلکس در جریان خون گردش کرده اما آیا این که فاکتور فون ویلبراند نقش محافظتی برای آنژیوپوئیتین ۲ (همانند اثرش بر روی فاکتور ۸) بازی می‌کند یا نه، نیاز به مطالعه‌های بیشتری دارد(۴۹).

۵ـ اگزوسیتوز اندامک:

اگزوسیتوز اندامک‌های ویبل- پالاده، نقش مهمی هم در هموستاز و هم در پاسخ‌های التهابی عروقی بازی می‌کند. این عمل با تخلیه کامل اندامک‌ها در کمتر از یک دقیقه متعاقب تحریک همراه است و این نتیجه‌گیری را می‌تواند به همراه داشته باشد که اگزوسیتوز اندامک‌های ویبل- پالاده، سریع‌ترین و ابتدایی‌ترین پاسخ در پی فعال شدن سلول‌های اندوتلیال است و مستقل از بیان ژن خاصی صورت می‌پذیرد.

در شرایط *In vivo* تعداد زیادی از محرک‌ها قادر به القای اگزوسیتوز اندامک‌ها هستند. پروتئین‌های التهابی مانند اجزای سیستم کمپلمان، هیستامین و سرامیدها، پروتئین‌های انعقادی مانند ترومبین و فیبرین و یا محرک‌های فیزیکی مانند تروما، هیپوکسی و تشعشعات از اهم این عوامل تحریک کننده هستند(۵۷-۵۰).

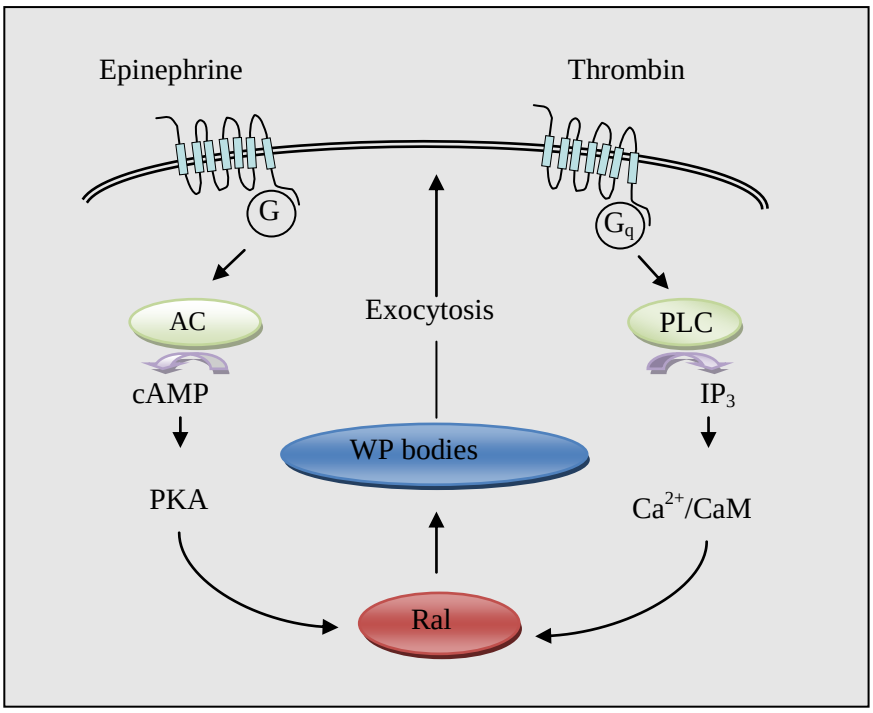
در شرایط *In vitro* ، ترکیبات شیمیایی مانند Calcium ionophore A23187 یا phorbol myristate acetate از موادی هستند که مکرراً در آزمایش‌ها جهت القای اگزوسیتوز اندامک‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند(۵۹، ۵۸). آزادسازی ذخایر اندامک‌های ویبل ـ پالاده در درمان‌های بالینی نیز جهت افزایش میزان فاکتور فون ویلبراند خون در نوع خفیف این بیماری با تجویز یک آنالوگ وازوپرسین به نام 1-desamino-8-D-arginin vasopressin (DDAVP) صورت می‌پذیرد(۶۰). در بخش‌های بعدی بیشتر در مورد انواع بیماری فون ویلبراند بحث خواهد شد. مکانیزم اصلی اگزوسیتوز اندامک‌های ویبل- پالاده، هنوز شناخته شده نیست اما دو دسته از آگونیست‌ها در این امر دخیل شناخته شده‌اند. گروه اول که شامل ترومبین و هیستامین است، القا را از طریق افزایش کلسیم داخل سلولی انجام می‌دهند. این روند یک پاسخ سریع کمتر از ۵ دقیقه را در پی خواهد داشت. کالمودولین پروتئینی است که در این مسیر نقش بازی می‌کند(۶۱). گروه دوم القاکننده‌ها مانند اپی‌نفرین و آدنوزین‌ها هستند که حضورشان باعث افزایش cyclic AMP در سلول شده که آزاد شدن آرام‌تر محتویات اندامک‌ها را تا حدود ۱۰ دقیقه در پی خواهد داشت(۶۲).

نکته قابل توجه اینجاست که هر دو این مسیرها نهایتاً به فعال شدن Ral که یک small GTP-binding protein است منتهی می‌گردد(شکل ۳).

یکی از دیدگاه‌های مورد توجه مطرح در اگزوسیتوز این اندامک‌ها، بحث آزادسازی اختصاصی و به نوعی تنظیم شده آن‌ها می‌باشد. اخیراً تحقیقی نشان داد که اگزوسیتوز فاکتور فون ویلبراند و پی‌سلکتین می‌تواند به طور مجزا توسط آگونیست‌های متفاوت القا شود(۶۳). علاوه بر این جدیدترین یافته‌ها در این زمینه نشان می‌دهد که تحریک سلول‌های اندوتلیال الزاماً به آزاد شدن فاکتور فون ویلبراند از اندامک‌های ویبل ـ پالاده منجر نمی‌شود و این امر می‌تواند با شدت تحریک، مربوط باشد.

به عبارت دیگر در موارد تحریک ضعیف، منافذ کوچکی بر روی غشای اندامک‌ها پدید می‌آید که به آزاد شدن مولکول‌های کوچک ذخیره شده در آن‌ها از طریق

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-06]



شکل ۳: شمایی از مسیرهای پیام‌رسانی با واسطه ترومبین و اپی‌نفرین که منتهی به فعال شدن Ral و اگزوسیتوز اندامک‌های ویبل ـ پالاده می‌شود Gs/Gq: G proteins coupled receptors; AC: Adenylate cyclase ; CaM: Calmoduline cAMP: Cyclic Adenosine monophosphate ; PKA: Protein kinase A ; IP3: Inositol,1,4,5-triphosphate; PLC: Phospholipase C (۶۵).

این منافذ منجر می‌گردد در حالی که مولکول‌های درشت مانند مولتی‌مرهای فاکتور فون ویلبراند هم‌چنان به حالت ذخیره باقی می‌مانند(۶۴). شواهد جدید این نکته را مشخص می‌کند که این اندامک‌ها تنها کیسه‌های ذخیره‌ای ساده نیستند و نقشی فعال و اختصاصی در فیزیولوژی عروقی بازی می‌کنند.

۶ـ اندامک ویبل ـ پالاده و بیماری فون ویلبراند:

مباحث بالا ارتباط مستقیم و تنگاتنگ اندامک‌های ویبل ـ پالاده و پروتئین فون ویلبراند را بارها مورد اشاره قرار داد و اهمیت حضور هر دو عامل را در پاسخ‌های سریع به صدمات عروقی و پاسخ‌های التهابی آشکار کرد. حال نکته باقی مانده قابل بحث این است که در غیاب این عوامل چه مشکلات و صدماتی پیش رو است. قبل از هر چیز ذکر توضیحاتی پیرامون حالات پاتولوژیک فقدان فاکتور فون ویلبراند و اندامک‌های ویبل ـ پالاده ضروری به نظر می‌رسد.

بحث

بیماری فون ویلبراند:

این بیماری ارثی شایع‌ترین اختلال خونریزی دهنده در انسان است که از نواقص پروتئین فون ویلبراند ناشی می‌شود. با توجه به وابستگی فاکتور ۸ انعقادی برای بقا در پلاسما به فاکتور فون ویلبراند، در این بیماری درجاتی از کاهش این فاکتور انعقادی هم دیده می‌شود. بیماری فون‌ویلبراند دارای شیوع جهانی برابر ۱-۰/۱ درصد می‌باشد و این میزان در موارد ارجاعی به مراکز درمانی به ۱ در ۱۰۰۰۰ مراجعه کننده می‌رسد(۶۷، ۶۶).

تظاهرات بالینی :

اختلالات انعقادی در این بیماران به صورت خونریزی‌های جلدی ـ مخاطی تظاهر می‌یابد. این

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-06]

اختلالات می‌تواند به صورت کبودی بدون سابقه ضربه باشد. خونریزی از بینی از تظاهرات با شیوع بالا در این بیماران است. خونریزی‌های دهانی نیز از مشکلات دیگر این بیماران است که یا متعاقب جراحی‌های دهانی یا به صورت خود به خودی از لثه بروز می‌کند. یکی از مشکل‌سازترین تظاهرات در زنان منوراژی است که به واسطه آن گروهی از بیماران به نقص ژنتیکی خود پی می‌برند(۶۸). خونریزی‌های طولانی شده بعد از جراحی‌ها و زایمان نیز از دیگر مشخصات این بیماری است(۶۹).

انواع بیماری فون ویلبراند به سه نوع دسته‌بندی می‌شود: در انواع ۱ و ۳ اختلال به صورت نقص کمی فاکتور فون ویلبراند است و در نوع ۲ نقص کیفی این فاکتور مشاهده می‌شود. نوع ۱ حدود ۷۰٪ موارد را شامل شده و به صورت اتوزومال غالب به ارث می‌رسد. در این نوع بیماری، کمبود نسبی فاکتور فون ویلبراند مشاهده می‌شود در حالی که باقی‌مانده این پروتئین عملکرد طبیعی خود را حفظ می‌کند(۷۱، ۷۰).

همان طور که پیش‌تر ذکر شد، تجویز داروی DDAVP به آزادسازی ذخایر فاکتور ویلبراند در این بیماران کمک می‌کند تا نقص نسبی این فاکتور موقتاً برطرف شود. در نوع ۲ که حدود ۲۵٪ موارد را شامل می‌شود، نقص در عملکرد فاکتور فون ویلبراند وجود دارد و پروتئین سنتز شده قادر به انجام فعالیت‌های طبیعی اعم از اتصال به پلاکت یا همراهی فاکتور ۸ انعقادی نیست. از دیگر نواقص کیفی فاکتور فون ویلبراند می‌توان به عدم حساسیت نسبت به پروتئازهای کوتاه‌کننده مولتی‌مرها اشاره کرد(۷۲). عموماً تظاهرات بالینی در این نوع از بیماری از شدت بیشتری نسبت به نوع ۱ برخوردار است(۷۳).

آخرین نوع ، نوع ۳ است که فرم وخیم این بیماری است و تظاهرات شدیدی دارد. به صورت اتوزومال مغلوب به ارث رسیده و حدود ۵ ٪ کل موارد بیماری را شامل می‌شود. در این نوع از بیماری، فقدان کامل فاکتور فون ویلبراند مشاهده می‌شود و میزان فاکتور ۸ انعقادی هم به کمتر از ۱۰٪ حد طبیعی کاهش پیدا می‌کند(۷۴).

پیدایش اندامک در بیماران نوع سه:

با تاکید بر این نکته که در نوع ۳ یا نوع وخیم بیماری فقدان فاکتور فون ویلبراند مشاهده می‌شود و از آن جایی که تشکیل اندامک‌های ویبل ـ پالاده، مستقیماً به حضور این پروتئین وابسته است، می‌توان به علل عدم پیدایش این اندامک‌ها در سلول‌های اندوتلیال در این نوع بیماری پی برد. مطالعه‌های حیوانی متعددی عدم حضور اندامک‌ها را در حیوانات مبتلا یا مدل‌های حیوانی ترانسژنیک، نشان داده است(۷۵، ۲۰، ۱۸). مطالعه‌های معدود عملکردی (Functional Study) انجام شده با استفاده از سازه‌های واجد جهش‌های نوع ۳ بیماری فون ویلبراند نیز شواهد دیگری از عدم توانایی آن‌ها در القای شکل‌گیری اندامک‌ها را به اثبات رسانده است(۷۶، ۲۰). می‌توان انتظار داشت که در نوع ۱ و ۲ هم درجاتی از نقص چه عملکردی چه ساختاری در این اندامک‌ها وجود دارد اما با مطالعه‌های کمی که در این زمینه انجام گرفته، نمی‌توان به یک نتیجه‌گیری مناسب دست یافت.

دورنمای بالینی عدم حضور اندامک در بیماران فون ویلبراند:

شناسایی نقش‌های متعدد پروتئین‌های ذخیره شده در اندامک‌های ویبل ـ پالاده روشنگر ویژگی خاص این اندامک‌ها بود که جایگاه آنان را از سطح یک کیسه ذخیره‌ای ساده به یک عضو فعال و اختصاصی در روند فیزیولوژیک سلول اندوتلیال ارتقا بخشید. البته دانسته‌های جدید، بیشتر از روشن کردن ابهامات پیرامون این اندامک‌ها، برانگیزنده سؤالات متعدد و اساسی در مورد جنبه‌های مختلف بیولوژیک و فیزیولوژیک آن‌ها بوده است. پاسخ‌گویی به این سؤالات نیازمند مطالعه‌های تکمیلی متعددی است که از زاویه‌های گوناگون به بررسی این اندامک‌ها بپردازد. شاید وجه مهمی از این تحقیقات را بتوان بر روی بیماران نوع ۳ فون ویلبراند متمرکز کرد و به دنبال پاسخ‌گویی به این سؤال اساسی بود که آیا فقدان اندامک‌های ویبل‌ـ پالاده که متعاقباً دسترسی به مخزن قابل آزادشدن گروهی از پروتئین‌های مؤثر در روندهای گوناگون فیزیولوژیک را ناممکن می‌کند، مشکلات

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-06]

ناشناخته‌ای را برای این بیماران بـه همـراه داشـته یـا خیـر. اگرچه تاکنون گزارشی در این زمینه وجود نداشته و غیر از عوارض خونریزی دهنده در این بیماران، مشکلات دیگری به طور عمومی ثبت نگردیـده اسـت امـا نمـی‌تـوان قطعـا" وجود هر نقص ثانویه به عدم تشکیل اندامک‌هـای ویبـل ـ پالاده را رد کرد. علی‌رغم این که بیماران در طـول زنـدگی خود فاکتور فون ویلبراند را به صورت نوترکیب یا فرآورده پلاسمایی دریافت می‌کنند اما فقـدان فـرم ذخیـره‌ای آن یـا بقیه پروتئین‌های داخل اندامک‌های ویبل- پالاده، مـی‌توانـد در روندهای گوناگون مانند: بقای بافت استخوانی، رگزایـی و پاسخ‌های التهابی به صورت مزمن مشکلاتی ایجاد نماید. دانستن این نکات قطعا" در طراحی رونـد درمـانی بیمـاران نقش مهمی ایفا خواهد کرد.

نتیجه‌گیری

از اهداف نگارش مقاله مروری حاضر ضمن گـردآوری و ارایه یافته‌ها و نقطه نظرات جدید در ایـن زمینـه، جلـب توجه پزشکان و کادر درمانی مسؤول بیماران فون ویلبرانـد می‌باشد تا با دقت نظر خاصشان در ردیابی علایم مرتبط بـا هر کدام از وضعیت‌های آسیب شناختی ذکر شـده، عرصـه تحقیق را با یافته‌هایشان روشن‌تر کرده و سهم کشـورمان را در ارایه نقطه نظرات علمی گسترش دهند. امید است نتایج حاصله از تحقیقات در بهبود کیفیت زنـدگی ایـن بیمـاران مؤثر واقع شده و سطح سلامت را در آنان ارتقا بخشد.

References :

1- Weibel ER, Palade GE. New Cytoplasmic Components in Arterial Endothelia. J Cell Biol 1964; 23: 101-12.
2- Wagner DD, Olmsted JB, Marder VJ. Immunolocalization of von Willebrand protein in Weibel-Palade bodies of human endothelial cells. J Cell Biol 1982; 95(1): 355-60.
3- Sporn LA, Marder VJ, Wagner DD. Inducible secretion of large, biologically potent von Willebrand factor multimers. Cell 1986; 46(2): 185-90.
4- Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. Annu Rev Biochem 1998; 67: 395-424.
5- Wagner DD, Fay PJ, Sporn LA, Sinha S, Lawrence SO, Marder VJ. Divergent fates of von Willebrand factor and its propolypeptide von Willebrand antigen II) after secretion from endothelial cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1987; 84(7): 1955-9.
6- Ruggeri ZM. Structure of von Willebrand factor and its function in platelet adhesion and thrombus formation. Best Pract Res Clin Haematol 2001; 14(2): 257-79.
7- van Schooten CJ, Shahbazi S, Groot E, Oortwijn BD, van den Berg HM, Denis CV, *et al*. Macrophages contribute to the cellular uptake of von Willebrand factor and factor VIII in vivo. Blood 2008; 112(5): 1704-12.
8- Mancuso DJ, Tuley EA, Westfield LA, Worrall NK, Shelton-Inloes BB, Sorace JM, *et al*. Structure of the gene for human von Willebrand factor. J Biol Chem 1989; 264(33): 19514-27.
9- Cramer EM, Meyer D, le Menn R, Breton-Gorius J. Eccentric localization of von Willebrand factor in an internal structure of platelet alpha-granule resembling that of Weibel-Palade bodies. Blood 1985; 66(3): 710-3.
10- Michaux G, Cutler DF. How to roll an endothelial cigar: the biogenesis of Weibel-Palade bodies. Traffic 2004; 5(2): 69-78.
11- Wagner DD. The Weibel - Palade body: the storage granule for von Willebrand factor and P - selectin. Thromb Haemost 1993; 70(1): 105-10.
12- Ewenstein BM, Warhol MJ, Handin RI, Pober JS. Composition of the von Willebrand factor storage organelle (Weibel-Palade body) isolated from cultured human umbilical vein endothelial cells. J Cell Biol 1987; 104(5): 1423-33.
13- Reinders JH, de Groot PG, Sixma JJ, van Mourik JA. Storage and secretion of von Willebrand factor by endothelial cells. Haemostasis 1988; 18(4-6): 246-61.
14- Rondaij MG, Bierings R, Kragt A, van Mourik JA, Voorberg J, *et al*. Dynamics and plasticity of Weibel-Palade bodies in endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26(5): 1002-7.
15- Michaux G, Abbitt KB, Collinson LM, Haberichter SL, Norman KE, Cutler DF. The physiological function of von Willebrand's factor depends on its tubular storage in endothelial Weibel-Palade bodies. Dev Cell 2006; 10(2): 223-32.
16- Lemeunier A, Burri PH, Weibel ER. Absence of acid phosphatase activity in specific endothelial organelles. Histochemie Histochemistry 1969; 20 (2) : 143 - 9.
17- Sengel A, Stoebner P. Golgi origin of tubular inclusions in endothelial cells. J Cell Biol 1970; 44(1): 223-6.
18- Denis CV, André P, Saffaripour S, Wagner DD. Defect in regulated secretion of P-selectin affects leukocyte recruitment in von Willebrand factor-deficient mice. Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98(7): 4072-7.
19- Wagner DD, Saffaripour S, Bonfanti R, Sadler JE, Cramer EM, Chapman B, *et al*. Induction of specific storage organelles by von Willebrand factor propolypeptide. Cell 1991; 64(2): 403-13.
20- Haberichter SL, Merricks EP, Fahs SA, Christopherson PA, Nichols TC, Montgomery RR. Re-establishment of *vWF*-dependent Weibel-Palade bodies in VWD endothelial cells. Blood 2005; 105(1): 145-52.
21- Hirst J, Robinson MS. Clathrin and adaptors. Biochim Biophys Acta 1998; 1404(1-2): 173-93.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-06]

22- Lui-Roberts WW, Collinson LM, Hewlett LJ, Michaux G, Cutler DF. An AP-1/clathrin coat plays a novel and essential role in forming the Weibel-Palade bodies of endothelial cells. J Cell Biol 2005; 170(4): 627-36.
23- Knop M, Aareskjold E, Bode G, Gerke V. Rab3D and annexin A2 play a role in regulated secretion of *vWF*, but not tPA, from endothelial cells. EMBO J 2004; 23(15): 2982-92.
24- Vestweber D, Blanks JE. Mechanisms that regulate the function of the selectins and their ligands. Physiol Rev 1999; 79(1): 181-213.
25- Bonfanti R, Furie BC, Furie B, Wagner DD. PADGEM (GMP140) is a component of Weibel-Palade bodies of human endothelial cells. Blood 1989; 73(5): 1109-12.
26- McEver RP, Beckstead JH, Moore KL, Marshall-Carlson L, Bainton DF. GMP-140, a platelet alpha-granule membrane protein, is also synthesized by vascular endothelial cells and is localized in Weibel-Palade bodies. J Clin Invest 1989; 84(1): 92-9.
27- Mayadas TN, Johnson RC, Rayburn H, Hynes RO, Wagner DD. Leukocyte rolling and extravasation are severely compromised in P selectin-deficient mice. Cell 1993; 74(3): 541-54.
28- Subramaniam M, Frenette PS, Saffaripour S, Johnson RC, Hynes RO, Wagner DD. Defects in hemostasis in P-selectin-deficient mice. Blood 1996; 87(4): 1238-42.
29- Palabrica T, Lobb R, Furie BC, Aronovitz M, Benjamin C, Hsu YM, *et al*. Leukocyte accumulation promoting fibrin deposition is mediated in vivo by P-selectin on adherent platelets. Nature 1992; 359(6398): 848-51.
30- Subramaniam M, Koedam JA, Wagner DD. Divergent fates of P- and E-selectins after their expression on the plasma membrane. Mol Biol Cell 1993; 4(8): 791-801.
31- Koedam JA, Cramer EM, Briend E, Furie B, Furie BC, Wagner DD. P-selectin, a granule membrane protein of platelets and endothelial cells, follows the regulated secretory pathway in AtT-20 cells. J Cell Biol 1992; 116(3): 617-25.
32- Hop C, Guilliatt A, Daly M, de Leeuw HP, Brinkman HJ, Peake IR, *et al*. Assembly of multimeric von Willebrand factor directs sorting of P-selectin. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20(7): 1763-8.
33- Michaux G, Pullen TJ, Haberichter SL, Cutler DF. P-selectin binds to the D'-D3 domains of von Willebrand factor in Weibel-Palade bodies. Blood 2006; 107(10): 3922-4.
34- Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R, *et al*. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell 1997; 89(2): 309-19.
35- Tan KB, Harrop J, Reddy M, Young P, Terrett J, Emery J, *et al*. Characterization of a novel TNF-like ligand and recently described TNF ligand and TNF receptor superfamily genes and their constitutive and inducible expression in hematopoietic and non-hematopoietic cells. Gene 1997; 204(1-2): 35-46.
36- Yun TJ, Chaudhary PM, Shu GL, Frazer JK, Ewings MK, Schwartz SM, *et al*. OPG/FDCR-1, a TNF receptor family member, is expressed in lymphoid cells and is up-regulated by ligating CD40. J Immunol 1998; 161(11): 6113-21.
37- Yasuda H , Shima N , Nakagawa N , Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, *et al*. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95(7): 3597-602.
38- Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, *et al*. osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. Genes Dev 1998; 12(9): 1260-8.
39- Malyankar UM, Scatena M, Suchland KL, Yun TJ, Clark EA, Giachelli CM, *et al*. Osteoprotegerin is an alpha vbeta 3-induced, NF-kappa B-dependent survival factor for endothelial cells. J Biol Chem. 2000; 275(28): 20959-62.
40- Malyankar UM, Scatena M, Suchland KL, Yun TJ, Clark EA, Giachelli CM, *et al*. Osteoprotegerin (OPG) is localized to the Weibel-Palade bodies of human vascular endothelial cells and is physically associated with von Willebrand factor. J Biol Chem 2000; 275(28): 20959-62.
41- Shahbazi S, Lenting PJ, Fribourg C, Terraube V, Denis CV, Christophe OD. Characterization of the interaction between von Willebrand factor and osteoprotegerin. J Thromb Haemost 2007; 5(9): 1956-62.
42- Baud'huin M, Duplomb L, Téletchéa S, Charrier C, Maillasson M, Fouassier M, *et al*. Factor VIII-von Willebrand factor complex inhibits osteoclastogenesis and controls cell survival. J Biol Chem 2009; 284(46): 31704-13.
43- Shim WS, Ho IA, Wong PE. Angiopoietin: a TIE(d) balance in tumor angiogenesis. Mol Cancer Res 2007; 5(7): 655-65.
44- Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C, *et al*. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. Science 1997; 277(5322): 55-60.
45- Fiedler U, Augustin HG. Angiopoietins: a link between angiogenesis and inflammation. Trends in immunology 2006; 27(12): 552-8.
46- Stratmann A, Risau W, Plate KH. Cell type-specific expression of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 suggests a role in glioblastoma angiogenesis. Am J Pathol 1998; 153(5): 1459-66.
47- Lemieux C, Maliba R, Favier J, Théorêt JF, Merhi Y, Sirois MG, *et al*. Angiopoietins can directly activate endothelial cells and neutrophils to promote proinflammatory responses. Blood 2005; 105(4): 1523-30.
48- Fiedler U, Scharpfenecker M, Koidl S, Hegen A, Grunow V, Schmidt JM, *et al*. The Tie-2 ligand angiopoietin-2 is stored in and rapidly released upon stimulation from endothelial cell Weibel-Palade bodies. Blood 2004; 103(11): 4150-6.
49- Shahbazi Sh, Cherel S, Marex G, Angiopoietin-2 is targeted to weibel-Palade bodies of endothelial cells through defined domains of von Willberand factor. [Forthcoming].
50- Bhatia R, Matsushita K, Yamakuchi M, Morrell CN, Cao W, Lowenstein CJ. Ceramide triggers Weibel-Palade body exocytosis. Circ Res 2004; 95(3): 319-24.
51- Hamilton KK, Sims PJ. Changes in cytosolic Ca2+ associated with von Willebrand factor release in human endothelial cells exposed to histamine. Study of

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-06]

microcarrier cell monolayers using the fluorescent probe indo-1. J Clin Invest 1987; 79(2): 600-8.
52- Hattori R, Hamilton KK, McEver RP, Sims PJ. Complement proteins C5b-9 induce secretion of high molecular weight multimers of endothelial von Willebrand factor and translocation of granule membrane protein GMP-140 to the cell surface. J Biol Chem 1989; 264(15): 9053-60.
53- Levine JD, Harlan JM, Harker LA, Joseph ML, Counts RB. Thrombin-mediated release of factor VIII antigen from human umbilical vein endothelial cells in culture. Blood 1982; 60(2): 531-4.
54- Ribes JA, Francis CW, Wagner DD. Fibrin induces release of von Willebrand factor from endothelial cells. J Clin Invest 1987; 79(1): 117-23.
55- Reidy MA, Chopek M, Chao S, McDonald T, Schwartz SM. Injury induces increase of von Willebrand factor in rat endothelial cells. Am J Pathol 1989; 134(4): 857-64.
56- Pinsky DJ, Naka Y, Liao H, Oz MC, Wagner DD, Mayadas TN, *et al*. Hypoxia-induced exocytosis of endothelial cell Weibel-Palade bodies. A mechanism for rapid neutrophil recruitment after cardiac preservation. J Clin Invest 1996; 97(2): 493-500.
57- Hallahan DE, Staba-Hogan MJ, Virudachalam S, Kolchinsky A. X-ray-induced P-selectin localization to the lumen of tumor blood vessels. Cancer Res 1998; 58(22): 5216-20.
58- de Groot PG, Gonsalves MD, Loesberg C, van Buul-Wortelboer MF, van Aken WG, van Mourik JA. Thrombin-induced release of von Willebrand factor from endothelial cells is mediated by phospholipid methylation. Prostacyclin synthesis is independent of phospholipid methylation. J Biol Chem 1984; 259(21): 13329-33.
59- Loesberg C, Gonsalves MD, Zandbergen J, Willems C, van Aken WG, Stel HV, *et al*. The effect of calcium on the secretion of factor VIII-related antigen by cultured human endothelial cells. Biochim Biophys Acta 1983; 763(2): 160-8.
60- Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. Blood 1997; 90(7): 2515-21.
61- Birch KA, Pober JS, Zavoico GB, Means AR, Ewenstein BM. Calcium/calmodulin transduces thrombin-stimulated secretion: studies in intact and minimally permeabilized human umbilical vein endothelial cells. J Cell Biol 1992; 118(6): 1501-10.
62- Vischer UM, Wollheim CB. Purine nucleotides induce regulated secretion of von Willebrand factor: involvement of cytosolic Ca2+ and cyclic adenosine monophosphate-dependent signaling in endothelial exocytosis. Blood 1998; 91(1): 118-27.
63- Cleator JH, Zhu WQ, Vaughan DE, Hamm HE. Differential regulation of endothelial exocytosis of P-selectin and von Willebrand factor by protease-activated receptors and cAMP. Blood 2006; 107(7): 2736-44.
64- Babich V, Meli A, Knipe L, Dempster JE, Skehel P, Weibel Palade bodies during a lingering kiss. Blood 2008; 111(11): 5282-90.
65- Rondaij MG, Sellink E, Gijzen KA, ten Klooster JP, Hordijk PL, van Mourik JA. Small GTP-binding protein Ral is involved in cAMP-mediated release of von Willebrand factor from endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24(7): 1315-20.
66- Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. Blood 1987; 69(2): 454-9.
67- Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, Giroux DS, Shults J, Abshire TC. Prevalence of von Willebrand disease in children: a multiethnic study. J Pediatr 1993; 123(6): 893-8.
68- Kouides PA. Females with von Willebrand disease: 72 years as the silent majority. Haemophilia 1998; 4(4): 665-76.
69- Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E, Bochkov N, Boulyjenkov V, Ginsburg D, *et al*. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Thromb Haemost 2000; 84(2): 160-74.
70- Sadler JE. A revised classification of von Willebrand disease. For the Subcommittee on von Willebrand Factor of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost 1994; 71(4): 520-5.
71- Goodeve A, Eikenboom J, Castaman G, Rodeghiero F, Federici AB, Batlle J, *et al*. Phenotype and genotype of a cohort of families historically diagnosed with type 1 von Willebrand disease in the European study, Molecular and Clinical Markers for the Diagnosis and Management of Type 1 von Willebrand Disease (MCMDM-1VWD). Blood 2007; 109(1): 112-21.
72- Mahdian R, Rayes J, Girma JP, Houllier A, Obert B, Meyer D, *et al*. Comparison of FRETS-*vWF*73 to full-length *vWF* as a substrate for ADAMTS13 activity measurement in human plasma samples. Thromb Haemost 2006; 95(6): 1049-51.
73- Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill FG, Holmberg L, *et al*. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. J Thromb Haemost 2006; 4(10): 2103-14.
74- Shahbazi S, Mahdian R, Ala FA, Lavergne JM, Denis CV, Christophe OD, *et al*. Molecular characterization of Iranian patients with type 3 von Willebrand disease. Haemophilia 2009; 15(5): 1058-64.
75- Royo T, Martínez-González J, Vilahur G, Badimon L. Differential intracellular trafficking of von Willebrand factor (*vWF*) and *vWF* propeptide in porcine endothelial cells lacking Weibel-Palade bodies and in human endothelial cells. Atherosclerosis 2003; 167(1): 55-63.
76- Mohlke KL, Nichols WC, Rehemtulla A, Kaufman RJ, Fagerström HM, Ritvanen KL, *et al*. A common frameshift mutation in von Willebrand factor does not alter mRNA stability but interferes with normal propeptide processing. Br J Haematol 1996; 95(1): 184-91.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-06]

Review Article

Evaluation of Weibel-Palade bodies role in von Willebrand Disease

Shahbazi Sh. [1]***, Mahdian R.*** [2]

[1]*Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran*
[2]*Pasteur Institute, Tehran, Iran*

Abstract

Background and Objectives

Weibel-Palade bodies (WPBs) are specific storage granules of vascular endothelial cells to which they are unique and for whose physiology they might play an important role.

Materials and Methods

We have reviewed the most recent literature published regarding the function of WPBs and their related proteins.

Results

Discrimination of WPBs from lysosomes drew scientists' attention to their biological importance. Furthermore, localization of the important proteins such as von Willebrand factor (vWF), P-selectin, and Osteoprotegerin has confirmed the critical role played by these organelles. The content of WPBs can be very quickly available in case of vascular injuries suggesting that they could act as regulators of rapid vascular responses. Since the biogenesis of these granules depends on the presence of vWF, it would be interesting to know how the absence of vWF and WPBs would affect the function of other stored proteins. This situation which is present in von Willebrand Disease needs to be evaluated.

Conclusions

This review contributes to a better knowledge of WPBs biology and function. At the same time, further investigations have yet to be done to reveal the roles these organelles can play.

Key words: Weibel-Palade Bodies, von Willebrand Factor, Endothelial Cells, von Willebrand Diseases

Sci J Iran Blood Transfus Org 2010; 7(2): 109-121

Received: 20 Dec 2009
Accepted: 24 Apr 2010

Correspondence: Shahbazi Sh., PhD of Genetics. Assistant Professor of Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University.
P.O.Box: 14115-331,Tehran, Iran. Tel: (+9821) 82884556; Fax: (+9821) 82884555
E-mail: *sh.shahbazi@modares.ac.ir*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-06]