

مروری بر رگ‌زایی (Angiogenesis) در تومور

طیبه رضانی. Ph.D. Student.^۱، جواد بهارآرا* Ph.D.^۲

۱- دانشجوی دکتری تخصصی زیست‌شناسی تکوین جانوری، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

۲- گروه زیست‌شناسی و مرکز تحقیقات بیولوژی کاربردی تکوین جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد، مشهد، ایران

* پست الکترونیک نویسنده مسئول: baharara@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱/۲۶

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۳/۴

چکیده

آنژیوژنز در بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک از جمله رشد تومور دخالت دارد. بنابراین رگ‌زایی درمانی می‌تواند روش کارآمدی برای درمان سرطان محسوب گردد. بدین منظور شناسایی جنبه‌های مختلف آنژیوژنز در تومور بسیار مهم است. تکوین رگ‌های عمل‌کردی در درون تومورها برای رشد آن ضروری است، رگ‌زایی در تومور با میانجی‌گری مولکول‌های مختلف القا می‌شود. تعادل بین عوامل پیش‌برنده و مهارکننده رگ‌زایی این فرآیند را به‌شدت کنترل می‌کند، این واقعیت منجر به طراحی عوامل درمانی بر علیه رگ‌زایی در تومور شده است. اخیراً مهارکننده‌های رگ‌زایی به‌صورت درون‌زاد (همچون اینترلوکین-۸) و برون‌زاد (نظیر Avastin) طبقه‌بندی شده‌اند. این عوامل با تشکیل رگ‌ها به‌صورت نرمال در بسیاری از فرآیندهای پاتولوژیک تداخل می‌کنند. علاوه بر آن مشخص شده است که درمان تومور به‌وسیله ترکیبی از عوامل ضد رگ‌زایی و ضد سرطانی می‌تواند از کاربرد هر یک به‌تنهایی موثرتر باشد. همچنین به‌علت عدم موتاژنیک بودن سلول‌های اندوتلیالی طبیعی امکان مقاوم شدن این سلول‌ها به عوامل ضد رگ‌زایی بسیار اندک است و از آنجایی که رشد و پیشرفت تومور وابسته به تکوین عروق خونی در آن است بنابراین مهار رگ‌زایی روش مناسبی برای درمان تومور می‌باشد.

واژگان کلیدی: تکوین، تومور، رگ‌زایی

مقدمه

رگ‌های جدید در بزرگسالان از شبکه عروقی جنینی ایجاد می‌گردد (۱). واسکولوژنز، فرآیندی است که در آن سلول‌های اندوتلیال به صورت تشکیل از نو از پیش‌سازهای سلول‌های اندوتلیالی که آنژیوبلاست نام دارند، تشکیل می‌گردند (۲). در طی این فرآیند آنژیوبلاست‌ها تکثیر می‌یابند و با هم ائتلاف و ساختارهای اولیه رگی را ایجاد می‌نمایند (۳). پس از شکل‌گیری شبکه رگی اولیه، در طی فرآیندی دیگر یعنی رگ‌زایی (Angiogenesis) شبکه عروقی با جوانه‌زنی رگ‌های جدید از رگ‌هایی که از قبل ایجاد شده‌اند تکوین می‌یابد (۴ و ۵) و در طی فرآیند رگ‌زایی خصوصیات لومن رگ‌های خونی در پاسخ به عوامل فیزیولوژیکی نظیر جریان خون تغییر می‌یابد (۶ و ۷). در بالغین رگ‌زایی محدود است و فقط در طی سیکل تخمدان (۸) و فرآیندهای ترمیمی فیزیولوژیکی همچون ترمیم زخم انجام می‌گیرد (۹ و ۱۰). رگ‌زایی فرآیند تکثیر فعال سلول‌های اندوتلیال است و تشکیل رگ‌های فعال مستلزم برهم‌کنش‌های هماهنگ بین سلول‌های اندوتلیال، ماتریکس خارج سلولی و سلول‌های احاطه‌کننده آن‌ها می‌باشد، مهم‌ترین محرک‌های فیزیولوژیکی رگ‌زایی ایسکمی بافتی، هیپوکسی و التهاب هستند و علاوه بر آن برخی از فاکتورهای اختصاصی از قبیل فاکتور رشد رگی، سیتوکاین‌های التهابی، مولکول‌های چسباننده و نیتریک اکساید رگ‌زایی را تحریک و یا مهار می‌کنند (۱۱). به‌رحال در بالغین تغییرات اندکی در سلول‌های اندوتلیالی رخ می‌دهد، در واقع این سلول‌ها در بلوغ خاموش هستند ولی توانایی فعال شدن در پاسخ به عوامل مناسب را دارند به‌عبارت دیگر می‌توان رگ‌زایی را یک فرآیند ضروری در فیزیولوژی بدن دانست که با واسطه تعادل بین فاکتورهای القا کننده و مهار کننده 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 (۱۲). متاستاز نقش ویژه 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 (۱۳). از این‌رو مهار رگ‌زایی و متعاقب آن مهار متاستاز سلول‌ها روش مناسبی برای مقابله با سرطان است و شناخت عوامل درگیر در رگ‌زایی نرمال و یا غیر نرمال بسیار مهم و حیاتی می‌باشد. هدف این مقاله مروری، بررسی عوامل درونی و بیرونی موثر بر رگ‌زایی می‌باشد.

تشکیل عروق در بافت توموری

سلول‌های تومور جمعیتی از سلول‌های میزبان هستند که توانایی تنظیم تکثیر خود را از دست داده‌اند و بنابراین به مقدار نامحدود تکثیر می‌شوند (۱۴ و ۱۵). 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 (۱۶). در طی فرآیندی که بسیار به رگ‌زایی نرمال شباهت دارد، یک تومور می‌تواند تشکیل رگ‌های جدید را از شبکه مویرگی موجود القا کند (۱۷ و ۱۸). بدین‌صورت که با افزایش اندازه تومور محیط سلول‌های توموری هیپوکسیک و اسیدیک شده و شروع به افزایش تولید چندین نوع فاکتور رشد می‌کنند که در نتیجه آن تشکیل رگ‌های خونی موضعی آغاز می‌شود.

روش‌های رگ‌زایی در تومور

۱- رگ‌زایی بی‌روشن جوانه‌زنی (sprouting angiogenesis): رگ‌زایی یا شکل‌گیری مویرگ‌های جدید از رگ‌هایی که وجود داشته‌اند از مدت‌ها قبل به‌عنوان مکانیزم اصلی رگ‌زایی در طی مراحل تکوین طبیعی و سرطان‌ها محسوب می‌گردد. جوانه رگی به‌وسیله سلول راسی که دارای فیلی پودپاهای زیادی است به سمت تحریک‌کننده‌های رگ‌زایی هدایت می‌شود. در پی سلول راسی، سلول‌هایی با عنوان سلول‌های ساقه‌ای قرار دارند که تقسیم می‌شوند و باعث طویل شدن جوانه می‌گردند. سلول‌های راسی دوجوانه‌کناری می‌توانند با یکدیگر بپیوندند و تولید جوانه رگی بزرگتری را نمایند این روند به‌وسیله ماکروفاژها میانجی‌گری می‌شود. سپس رگ‌های جدید تغییر مدل داده و سلول‌های دیواری رگ‌ها را تشکیل می‌دهد (۱۹ و ۲۰).

۲- رگ‌زایی به‌روشن *vascular co-option* عبارت است از نفوذ سلول‌های سرطانی به بافت‌های سالم در طی این فرآیند رگ‌های موجود از به‌وسیله سلول‌های سرطانی مهاجرت کرده به‌کار گرفته می‌شوند تا رگ‌های جدید ایجاد گردد. این روند را می‌توان بخشی از فرآیند تهاجم نیز به‌شمار آورد (۱۹).

۳- رگ‌زایی به‌روشن *vascular intussusception*: شامل شکل‌گیری رگ‌های جدید به‌وسیله تهاجم سلول‌های اندوتلیال، شکل‌گیری و تقسیم داخل لومنی آن‌ها می‌باشد. رگ‌زایی داخلی اولین بار در تکوین رگ‌های فیزیولوژیکی شرح داده شد ولی اخیراً

می‌مانند. بنابراین پیشنهاد شده است که سلول‌ها با منشا مغز استخوان به‌صورت پاراکرین رگ‌زایی را حمایت می‌کند (۱۹).

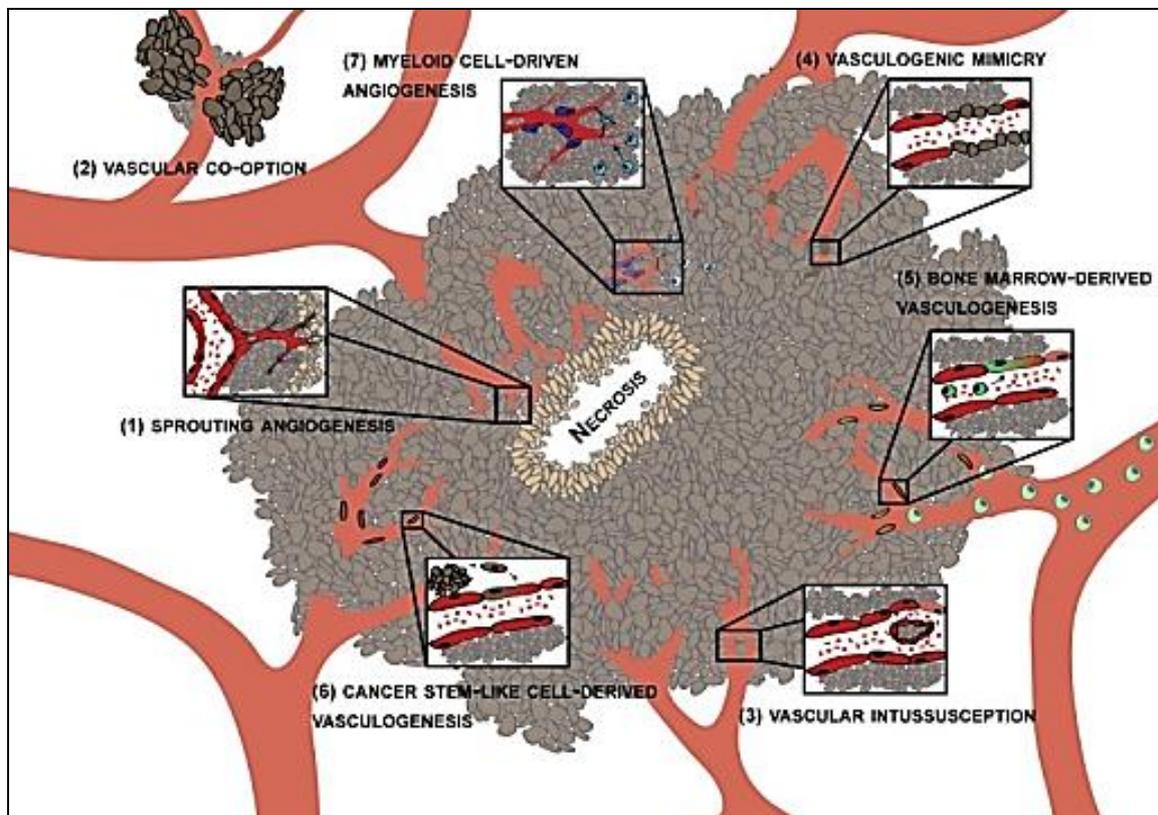
۶- سلول‌های شبه بنیادی سرطانی / ایجاد کننده عروق (cancer stem-like cell derived vasculogenesis): در سال ۲۰۱۰ تمایز سلول‌ها شبه بنیادی به سلول‌های اندوتلیال را در محیط برون‌تنی گزارش نمودند (۲۳). بنابراین می‌توان عنوان نمود که سلول‌های بنیادی سرطانی با اتحاد با دیواره رگ‌های موجود و تمایز به سلول‌های اندوتلیالی می‌تواند در رگ‌زایی در تومور شرکت داشته باشد (۱۹).

۷- رگ‌زایی با هدایت سلول‌های میلوئیدی myeloid cell- (driven angiogenesis): سلول‌ها میلوئیدی مشتق شده از مغز استخوان نیز می‌توانند بر روند رگ‌زایی در تومور موثر باشند. به‌خصوص منوسیت/ ماکروفاژ نیز در روند رگ‌زایی اثر دارد و می‌تواند از نظر فتوتیپی قطبی شوند و در این حالت اثرات مخالفی داشته باشند. منوسیت/ ماکروفاژ M1 عامل ضد رگ‌زایی است ولی بر عکس منوسیت/ ماکروفاژ M2 عامل رگ‌زا است که مواد رگ‌زا و تومورزای زیادی را ترشح می‌کنند و مهار این سلول‌ها می‌تواند باعث توقف رشد توموری گردد (۱۹ و ۲۴) (شکل ۱).

مشاهده شده است که در رگ‌زایی توموری نیز دخالت دارد. پیشنهاد می‌گردد که رگ‌زایی با واسطه جوانه زنی برای ایجاد سریع‌تر رگ‌ها به رگ‌زایی داخلی تغییر می‌یابد. مکانیزم مولکولی این فرآیند هنوز روشن نیست (۱۹ و ۲۱).

۴- رگ‌زایی تقلیدی (vasculogenic mimicry): شامل فرآیندی است که طی آن سلول‌های سرطانی جایگزین سلول‌های اندوتلیال می‌شوند و تولید لومن می‌کنند. این نیز شامل فرآیندی طبیعی در رگ‌زایی نرمال می‌باشد که در سرطان‌ها نیز رخ می‌دهد (۲۲).

۵- رگ‌زایی به‌وسیله عوامل سلولی مشتق شده از مغز استخوان (bone marrow-derived vasculogenesis): شامل به‌کارگیری سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیالی با منشا مغز استخوان در گردش خون و تجمع آن‌ها به‌صورت رگ‌های خونی می‌باشد. مطالعات با استفاده از سلول‌های مغز استخوان که با پروتئین سبز فلوروسنت نشانه‌گذاری شده بودند نشان داد که کمتر از یک درصد سلول‌های اندوتلیالی دیواره عروق از این سلول‌ها تشکیل می‌شوند. برخی از مطالعات نیز نشان می‌دهد که این سلول‌ها با سلول‌های اندوتلیال دیواره عروقی یکپارچه نمی‌شوند و فقط در اطراف آن‌ها در فضای دور عروقی باقی



شکل ۱: انواع روش‌های رگ‌زایی در تومور

درمان‌های ضد رگ‌زایی و اهمیت آن

ضد رگ‌زایی درمانی در تومور عبارت است از مهار تشکیل رگ‌های جدید در تومور و یا هدف‌گیری رگ‌هایی که از قبل تشکیل شده‌اند، روش ضد رگ‌زایی درمانی منجر به طراحی و تکوین ترکیباتی شده است که رشد تومور را به‌وسیله بلوکه کردن توانایی تشکیل رگ‌های تغذیه کننده و یا هدف‌گیری رگ‌های موجود مهار می‌کند، اساس طراحی این عوامل بر این واقعیت استوار است که رگ‌های درونی تومور از نظر فنوتیپی با رگ‌های موجود در ارگان‌های طبیعی تفاوت دارند، بنابراین به‌طور انتخابی به‌وسیله آنتی‌بادی‌ها و لیگاندها قابل شناسایی هستند (۶). بر این اساس طی دو دهه گذشته عواملی برای هدف‌گیری رگ‌زایی در تومور ساخته شده است. بیشتر این عوامل به‌صورت غیر مستقیم عمل می‌کنند و فاکتورهای رشد رگ‌زایی را از گردش خون حذف می‌کنند و یا با رسپتورهای و پیام‌رسانی این فاکتورهای رشد تداخل ایجاد می‌نمایند، گروهی دیگر از عوامل ضد رگ‌زایی آنژیواستاتیک هستند و مستقیماً بر اندوتلیوم اثر گذاشته و مسیرهای تنظیم سلولی را مستقل از سلول‌های توموری متاثر می‌کنند (۶) به‌نظر می‌رسد درمان‌هایی که مستقیماً سلول‌های اندوتلیالی پایدار را هدف‌گیری می‌کنند، خطر کمتری را از نظر ایجاد مقاومت به داروها در پی دارند و از این لحاظ مشکل مقاوم شدن تومورها نسبت به درمان‌ها بر طرف می‌شود (۲۵). مهار کننده‌ها می‌توانند رگ‌زایی را در مراحل تکثیر سلول‌های اندوتلیالی، اتصال به ماتریکس خارج سلولی و مهاجرت آن‌ها مهار کنند، همچنین این عوامل قادر به مهار متاستاز و تهاجم سلول‌های توموری از طریق بلوکه کردن ماتریکس خارج سلولی می‌باشند (۲۶). ماتریکس خارج سلولی برای تهاجم، مورفوز و تمایز و پایداری سلول‌های اندوتلیال مورد نیاز می‌باشد (۲۷) بنابراین عوامل ضد رگ‌زایی می‌توانند متاستاز را که مسئله مهمی در مباحث مربوط به درمان سرطان‌های بدخیم می‌باشد نیز مهار کند (۲۸). به‌هرحال پیشرفت این روش امیدوار کننده به‌علت فقدان دانش کافی در باره مسیر عمل کرد ترکیبات موثر بر این روند در مراحل بسیار ابتدایی است (۲۹).

تغییر وضعیت تومور به سمت فنوتیپ متاستازی و اهمیت رگ‌زایی در این مرحله

حدود ۴۰ سال قبل فالکمن گزارش نمود که رشد و متاستاز تومور به تشکیل رگ‌های خونی جدید بستگی دارد (۳۰). بیشتر

تومورها در انسان بدون تولید رگ‌های جدید برای ماه‌ها و سال‌ها خاموش می‌مانند، در این مرحله یعنی مرحله پیش رگ‌زایی ابعاد تومور به‌ندرت بیشتر از ۲ تا ۳ میلی‌متر مکعب می‌رسد، بدون رشد رگ‌های عمل‌کردی، سرعت تکثیر سلول‌های توموری با مقدار مرگ آن‌ها برابر است (۳۱) تعویض وضعیت تومور به‌سمت فنوتیپ رگ‌زایی با تغییر در تعادل موضعی بین تنظیم کننده‌های مثبت و منفی رشد میکرووژل‌ها آغاز می‌گردد، سلول‌های توموری ممکن است یک یا چند فاکتور رشد رگ‌زایی را بیش از حد بیان کنند و یا اینکه پروتئین‌های رگ‌زایی مترشح از سلول‌های ماتریکس خارج سلولی میزبان را (مانند ماکروفاژها) به‌کار گیرند (۶). افزایش بیان فاکتورهای رشد به‌تنهایی برای رگ‌زایی شدن سلول‌های تومورهای کافی نیست بلکه مهار کننده‌ها درون‌زاد رگ‌زا که اندوتلیوم را از اثر عوامل تحریک کننده میتوز حفظ می‌کند نیز باید کاهش یابند (۱۳ و ۳۲). فاکتورهای پیش‌برنده رشد عروق و عوامل مهار کننده آن در ادامه مورد بحث قرار خواهند گرفت. مطالعات بعدی نشان داد که رشد رگ‌های خونی نه تنها برای رشد تومور بلکه برای متاستاز آن نیز ضرورت دارد از جمله افزایش بیان VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) که منجر به ایجاد رگ‌های خونی می‌شود باعث متاستاز سلول‌های توموری می‌گردد (۳۳). تومورهای بدخیم دارای عروق زیاد و رشد سریع می‌باشند، گسترش سیستم عروقی، احتمال تهاجم سلول‌های توموری را از طریق وارد شدن به جریان خون و انتشار به اندام‌های دیگر افزایش می‌دهد (۳۴ و ۳۵).

فاکتورهای دخیل در رگ‌زایی و گسترش متاستاز تومور

عوامل فعال کننده رگ‌زایی

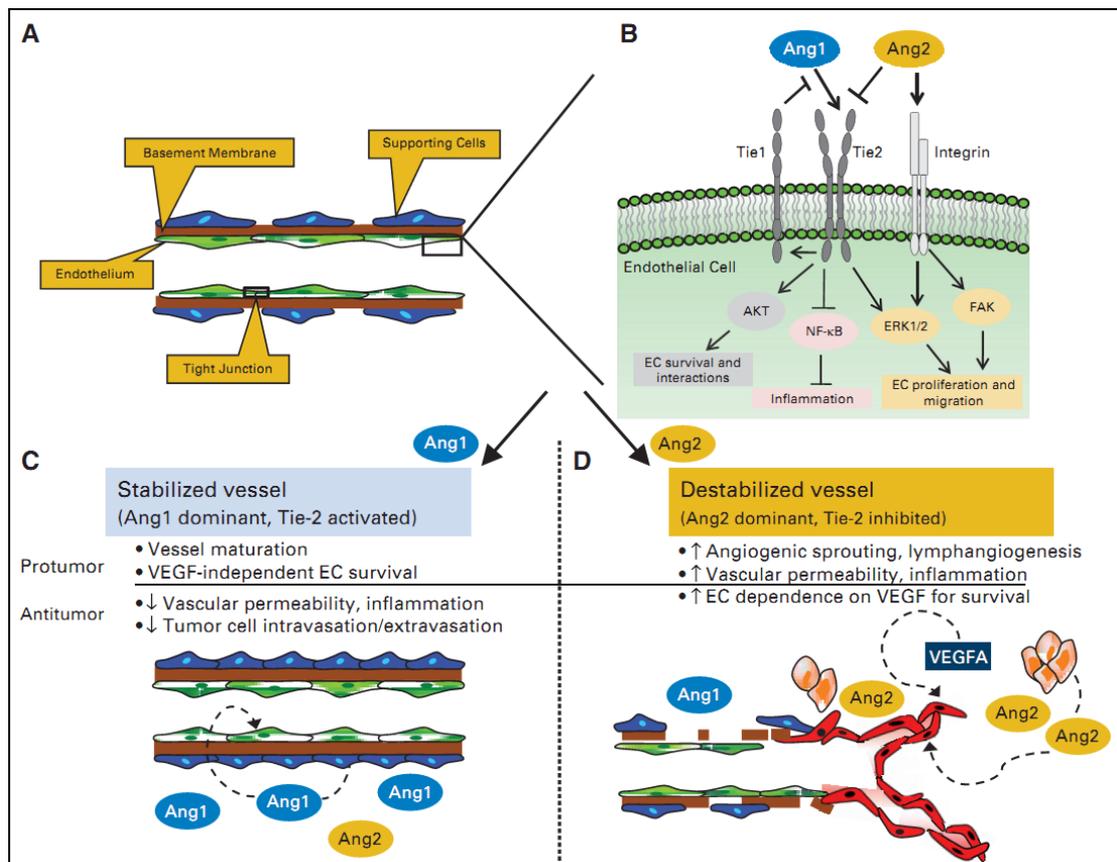
رگ‌زایی در تومور با میانجی‌گری مولکول‌های مختلف القا می‌شود (۳۶). برخی از فاکتورهای رشد همچون VEGF برای سلول‌های اندوتلیال بسیار اختصاصی هستند در حالی که برخی دیگر از جمله: bFGF (basic fibroblast growth factor) و MMPs (matrix metalloproteinase) محدوده عمل‌کردی وسیع‌تری دارند (۳۳ و ۳۴). فاکتورهای فعال کننده می‌توانند به‌وسیله سلول‌های توموری، بافت‌های احاطه کننده آن‌ها و یا به‌وسیله ماکروفاژها و فیبروبلاست‌های وارد شده به بافت ترشح شوند (۳۷ و ۳۸). در ادامه چند عامل کلیدی در القای تشکیل رگ در تومور معرفی می‌شود شناسایی دقیق این عوامل و

می‌شود (۱۹ و ۴۰). Ang2 آنتاگونیسم Ang1 است که رگ‌های خونی را از طریق القای آپوپتوزیس در سلول‌های اندوتلیالی غیرپایدار می‌کند یعنی شرایطی که برای رگ‌زایی در تومور مورد نیاز است (۱۵). بر اساس عمل VEGF و Ang2 در بافت‌های نرمال مدل جالبی برای رگ‌زایی در تومورها پیشنهاد شده است. مطابق این مدل، Ang2 نقش دوگانه‌ای در رگ‌زایی دارد، در مراحل اولیه رشد تومور، سلول‌های توموری موجود در اطراف رگ‌ها تولید VEGF نمی‌کنند در عوض این سلول‌ها تولید Ang2 را در رگ‌های خونی افزایش می‌دهند که منجر به ناپایداری رگ‌ها و پس رفت آن‌ها می‌شود (شکل ۲، B)، در مراحل بعدی ضمن رشد تومور و افزایش متابولیت‌های آن، VEGF توسط سلول‌های سرطانی بیان می‌شود و الگوی رگ‌زایی جدید القا می‌شود، در واقع Ang2 القا شده در سلول‌های اندوتلیال جدید انجام فرآیند رگ‌زایی و مهاجرت را با القا ناپایداری و پلاستیسیته‌ی اپی‌تلوم ممکن می‌کند. همچنین مشاهده شده است که تعادل Ang2 و Ang1 در سلول‌های اندوتلیال بسیار اهمیت دارد (شکل ۲، C، D). بنابراین Ang2 می‌تواند به‌عنوان فاکتور اولیه برای القا رگ‌زایی در تومور مورد توجه باشد (۴۱) (شکل ۲).

عملکرد آن‌ها می‌تواند در طراحی عوامل دارویی بر ضد رگ‌زایی در تومور بسیار مهم و راه‌گشا باشد.

رسپتور Tie2 و آنژیوپوپتین (Angiopoietin)

رسپتور تیروزین کینازی Tie2 در سلول‌های اندوتلیالی و برخی از سلول‌های خون‌ساز در طی تکوین بیان می‌گردد (۱۹). این رسپتور برای رگ‌زایی نرمال ضروری است (شکل ۲، A). به‌نظر می‌رسد که سیگنالینگ Tie2 پایداری سلول‌هایی را که با پریوسیت‌ها پوشیده شده‌اند بهبود می‌بخشد. این رسپتور با سه لیگاند متفاوت اتصال می‌یابد که با جایگاه‌های یکسانی بر این رسپتور برهم‌کنش می‌کنند. آنژیوپوپتین ۱ (Ang1) و آنژیوپوپتین ۲ (Ang2) اولین لیگاندهای شناخته شده می‌باشند و بیشتر مطالعات نیز بر این دو لیگاند صورت گرفته است در حالی که عملکرد آنژیوپوپتین ۴ کمتر شناخته شده است (۳۹). Ang1 به‌عنوان لیگاند محرک باعث فسفوریلاسیون رسپتور می‌گردد و تشکیل مویرگ‌ها را القا و از طریق میان‌کنش با سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های پیش‌تیبان آن‌ها را پایدار می‌کند. این لیگاند توسط سلول‌های فیبروبلاستی و سلول‌های حمایت‌کننده عروق همچنین توسط سلول‌های سرطانی بیان



شکل ۲: سیگنالینگ Ang/Tie2 و عملکرد آن در تغییر شکل رگ‌ها (۴۲)

اینترلوکین ۸ (IL-8) و ماتریکس متالوپروتئاز (MMP-2)

نقش IL-8 در رگ‌زایی اولین بار با مشاهده این رویداد که IL-8 ترشح شده توسط ماکروفاژ در بیماری‌های التهابی مزمن همچون روماتوئید افزایش می‌یابد مورد بررسی قرار گرفت. همچنین نشان داده شد که نه تنها IL-8 برای سلول‌های اندوتلیال مشتق شده از بند ناف در *In vitro* میتوژنیک و شیموتاکتیک می‌باشد، بلکه می‌تواند رگ‌زایی را در قرنیه موش صحرایی نیز القا کند. مطالعات بیشتر در این زمینه نشان داد که در برخی از سرطان‌ها (نظیر سرطان ریه و ملانوما) بیان IL-8 افزایش می‌یابد و حداقل قسمتی از رگ‌زایی القا شده توسط IL-8 با توانایی آن‌ها در تحریک تولید MMP-2 ارتباط دارد (۶). MMP-2 غشای پایه را هضم می‌کند و منجر به ایجاد تغییرات در ماتریکس خارج سلولی می‌گردد که آن را برای تهاجم و مهاجرت سلول‌های سرطانی مناسب می‌کند، بنابراین MMP-2 نیز نقش مهمی در رگ‌زایی تومور دارد، جالب اینکه با وجود افزایش بیان MMP-2 در سلول‌های ترانسفرم شده با IL-8 هیچ‌گونه تغییری در میزان VEGF و FGF در این سلول‌ها مشاهده نمی‌شود، این موضوع بیانگر آن است که رگ‌زایی وابسته به IL-8 به‌طور مستقل از این دو عامل عمل می‌کند (۶).

فاکتور رشد اندوتلیالی (VEGF)

رگ‌زایی در تومور به VEGF بستگی دارد، بسیاری از رده‌های سلولی توموری در *In vitro* ، VEGF را ترشح می‌کنند (۴۲ و ۴۳). تولید VEGF و رسپتورش (Flk-1) به‌طور مستقیم میزان رگ‌زایی در تومور را کنترل می‌کنند، به‌علاوه افزایش میزان VEGF باعث افزایش تولید میکرووزل‌های بین توموری در سرطان سینه می‌گردد، سلول‌های توموری تولید VEGF را در فیبروبلاست احاطه کننده تومورها القا می‌کنند و با توجه به اینکه VEGF نقطه استراتژیکی در تنظیم رگ‌زایی در تومور است هدف مهمی در وقایع درمانی محسوب می‌گردد، همچنین این عامل کانون ارتباطی همه سیگنال‌های پایین دست و فرا دستی است که در نهایت منجر به تحریک سلول‌های اندوتلیال می‌شوند (۴۴ و ۴۵). استفاده از آنتی‌بادی بر علیه VEGF و رسپتور آن و یا استفاده از مهار کننده‌های تیروزین کیناز نتایج مطلوبی در مطالعات کلینیکی در ارتباط با درمان تومورها داشته است (۴۶ و ۴۷).

فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGF)

مطالعات نشان داده است، FGF تولید شده به‌وسیله سلول‌های سرطانی باعث القای تکثیر و افزایش زنده ماندن سلول‌ها اندوتلیال می‌شود، FGFs، فعال کننده کلاژناز هستند و جوانه‌زنی رگ‌های جدید را از عروق خونی منجر می‌شوند (۴۸ و ۴۹). باور بر این است درحالی‌که VEGF برای آغاز رگ‌زایی در تومورها عمل می‌کند، FGF برای نگهداری رگ‌زایی و پیشرفت آن مورد نیاز می‌باشد (۵۰ و ۵۱).

مهار کننده‌های تشکیل تومور به‌صورت درون زاد

علاوه بر هزاران فاکتور که رگ‌زایی را به‌صورت فیزیولوژیک و یا پاتولوژیک تحریک می‌کنند، بیش از ۴۰ نوع مهار کننده رگ‌زایی درون‌زاد نیز شناسایی شده‌اند که در ۴ گروه اصلی اینترفرون‌ها، قطعات پرتئولیتیک، اینترلوکین‌ها و مهار کننده‌های بافتی متالوپروتئازها طبقه‌بندی می‌شوند، بسیاری از این عوامل استفاده‌های درمانی در سرطان دارند (۵۲).

اینترفرون‌ها (Interferon) (INF)

اینترفرون‌ها (α , β , γ) متعلق به خانواده گلیکوپروتئین‌های ترشحی هستند که اولین بار به‌وسیله خاصیت ضد ویروسی آن‌ها شناسایی شده‌اند، عصاره سلول‌های سرطانی حرکت سلول‌های اندوتلیال در عرض سطوح پوشش داده شده با طلا را القا می‌کند و α -INF می‌تواند این توانایی را به‌صورت وابسته به دوز مهار کند، اخیراً نشان داده شده است که α -INF می‌تواند رگ‌زایی را در *in vivo* نیز مهار کند (۵۲). mRNA و پروتئین عامل رگ‌زایی bFGF به‌وسیله α -INF و β -INF در سرطان مثانه، کلیه، کولون و سینه کاهش می‌یابد. همچنین α -INF اثرات ضد مهاجرتی نیز بر سلول‌های اندوتلیال در *in vivo* دارد و بدین‌طریق نیز می‌تواند رگ‌زایی و در نتیجه رشد توموری وابسته به آن را مهار کند (۵۲).

اینترلوکین‌ها

اینترلوکین‌ها پروتئین‌هایی هستند که به‌وسیله لکوسیت‌ها ترشح می‌شوند و طیف وسیعی از فعالیت‌ها شامل فعال کردن لنفوسیت‌ها و تکثیر آن‌ها تا تحریک آزادسازی ایمونوگلوبین E را از سلول‌های B میانجی‌گری می‌کنند. مشخص شده است که این عوامل در تشکیل رگ‌های خونی نقش دارند، اینترلوکین‌هایی مانند: IL-8 که دارای موتیف Glu-Leu-Arg

آنژیواستاتین با وزن ۳۸ کیلو دالتون قطعه اصلی پلاسیمونون است که توانایی بالقوه برای مهار تشکیل شبکه مویرگی در *In vitro* دارد (۵۴). آنژیواستاتین توانایی اتصال به چندین پروتئین در سطح سلول‌های اندوتلیالی را دارا می‌باشد (۵۵). این عامل تکثیر سلول‌های اندوتلیالی را نیز از طریق تنظیم کاهشی کینازهای وابسته به سیکلین ۵ متوقف می‌کند (۱۴). اندواستاتین قطعه‌ای با طول ۲۰ کیلو دالتون از کلاژن نوع XVIII می‌باشد که به‌عنوان فاکتوری که به‌وسیله سلول‌های هموآنژیواندوتلیوم تولید می‌گردد و تکثیر سلول‌های اندوتلیالی را مهار می‌کند شناخته شده است (۵۶). پروتئین‌های سطحی زیادی در سلول‌های اندوتلیالی از جمله: اینتگرین‌ها، گلیپلیکان (glypican-1) با اندواستاتین برهم‌کنش می‌کنند که نتیجه آن تغییر اتصالات و مهاجرت سلول‌های اندوتلیالی می‌باشد (۵۶). همچنین اندواستاتین با رسپتور VEGF برهم‌کنش نموده و باعث کاهش فعالیت تکثیری و قابلیت بقای سلول‌های اندوتلیالی می‌شود، این عامل با MMP-2 (کمپلکس پایداری تشکیل می‌دهد و فعالیت آن را نیز مهار می‌کند (۱۴).

عوامل باز دارنده رگ‌زایی با منشأ خارجی

بسیاری از ترکیبات ضد رگ‌زایی که اکنون در مرحله آزمایشات کلینیکی قرار دارند، ترکیبات طبیعی هستند (۵۷). تولید دارو از فرآورده‌های طبیعی به‌سرعت در حال رشد و توسعه می‌باشد، این ترکیبات استراتژی بسیار امید بخش برای شناسایی عوامل ضد رگ‌زایی و ضد سرطان می‌باشند (۵۸ و ۵۹). Adams همکاران در سال ۲۰۰۴ اثرات ضد رگ‌زایی آنالوگ‌های کورکومین را بر فرآیند رگ‌زایی بررسی نمودند، تحقیقات این گروه نشان داد، این ترکیبات توانایی مهار رگ‌زایی بیشتری نسبت به داروی سیس پلاتین (متداول در شیمی درمانی) دارند (۶۰). همچنین اثرات ضد سرطانی را پامایسین بر فرآیند رگ‌زایی در پرده کوریوآلانتوتیک جوجه نیز بررسی و اثبات شده است (۶۱). در سال ۲۰۰۹ اثرات فعالیت ضد رگ‌زایی عصاره آبی موسیر در مدل حلقه آئورت موش صحرایی مطالعه و نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد، عصاره آبی پیازچه‌های موسیر دارای فعالیت مهار رگ‌زایی چشمگیر، بدون اثر سمی بر روی سلول‌ها در دامنه غلظتی ۵۰ تا ۸۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر می‌باشد، بنابراین عصاره موسیر می‌تواند یک نامزد مناسب برای تحقیقات بیشتر به‌عنوان یک داروی مورد استفاده در حالات پاتولوژیک

(ELR) در انتهای آمینی خود می‌باشند رگ‌زایی را افزایش می‌دهند و آن‌هایی که فاقد این توالی هستند، مانند: IL-4 آن را مهار می‌نمایند، همچنین IL-4 یکی از مهار کننده‌های رشد تومور شناخته شده می‌باشد (۵۳). این عامل علاوه بر اینکه تکثیر سلول‌های اندوتلیالی را مستقیماً مهار می‌کند، می‌تواند واکنش ایمنی علیه تومورها را نیز القا کند. IL-4 می‌تواند در *in vivo* تشکیل رگ‌های جدید القا شده به‌وسیله bFGF در قریه رت را بلوکه کند و مهاجرت سلول‌های اندوتلیالی را به سمت bFGF را در *In vitro* مهار کند، بنابراین تشکیل رگ‌های جدید مکانیزم مهمی است که به‌وسیله IL-4 مهار می‌گردد (۵۳).

مهار کننده‌های بافتی متالوپروتئاز

این فاکتورها نه تنها اثر مستقیم در رشد و مهاجرت سلول‌های اندوتلیالی دارند، بلکه بر ماتریکس خارج سلولی که ترکیب ضروری برای پاسخ‌های آنژیوژنزی می‌باشد نیز اثر دارند، تغییر مدل ماتریکس خارج سلولی، داربستی مناسبی برای رگ‌زایی فراهم می‌کند که سلول‌های اندوتلیالی می‌توانند به آن متصل شده و مهاجرت کنند و ساختارهای لوله مانند را تشکیل دهند. جای‌گیری این ترکیبات، غشای پایه سلول‌ها را تشکیل می‌دهد و اندوتلیوم و سلول‌های همراه آن را پوشش می‌کند. بنابراین بسیاری از پروتئازها شامل: خانواده متالوپروتئازها برای تاثیرگذاری و تغییر مدل ماتریکس خارج سلولی برای رگ‌زایی ضروری هستند و TIMPs (Tissue Inhibitors of Metalloproteinases) مهارکننده رگ‌زایی می‌باشند. به‌عنوان مثال آلوده کردن سلول‌های متاستاز دهنده ملانومای موش B6F10 با cDNA TIMP-2 باعث مهار پتانسیل تهاجم آن‌ها در *In vitro* می‌شود و رشد آن‌ها را نیز مهار می‌کند، اثرات چندگانه TIMPs بر سلول‌های اندوتلیالی و مهاجرت آن‌ها MMPs را هدف مهمی در تومور درمانی قرار داده است (۵۴).

قطعات حاصل از شکست‌های پروتئولیتیک

قطعات حاصل از شکست‌های پروتئولیتیک، عوامل توانای آنتی رگ‌زایی، از کلیواژ پروتئین‌های طبیعی بزرگ به‌وجود می‌آورند، بیشتر این قطعات پروتئینی از شکست ترکیبات ماتریکس خارج سلولی نظیر کلاژن، فیبرونکتین و یا از آنزیم‌هایی همانند پلاسیمونون و MMP-2 که ماتریکس خارج سلولی را تغییر شکل می‌دهند حاصل می‌شوند، مهم‌ترین مهار کننده‌ها که در این رده قرار دارند آنژیواستاتین و اندواستاتین می‌باشند،

گروه نشان داده است که کاربرد توام این آتورواستاتین و میدان الکترومغناطیسی با فرکانس کم موجب مهار رگ‌زایی می‌گردد (۱۳).

بحث

امروزه افزایش مقاومت سرطان‌ها نسبت به درمان‌های رایج مشکل ساز شده است، مقاومت سلول‌های سرطانی نسبت به داروهای شیمیایی منجر به کاهش سطح پاسخ این سلول‌ها نسبت به دارو در نتیجه شکست اقدامات درمانی می‌شود. بنابراین، تحقیق و توسعه داروهای موثرتر و یا با اثرات جانبی کمتر، از اهمیت زیادی برخوردار است (۶۷). همچنین درمان با عوامل ضد رگ‌زایی می‌تواند زمینه امید بخشی را در این خصوص فراهم کند، رگ‌زایی فرآیندی پیچیده‌ای است که بر پایه همکاری بین سلول‌های متنوع نظیر پری‌سیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های ماهیچه‌ای صاف استوار است. این سلول‌های سیتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد متنوعی را تولید می‌کنند که با سلول‌های دیگر و یا ماتریکس خارج سلولی برهم کنش می‌کنند و مهاجرت، تکثیر، تشکیل لوله، رگ و پایداری آن‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهند. در شرایط فیزیولوژیک رگ‌زایی فرآیندی بسیار تنظیم شده می‌باشد و در حالات پاتولوژیک (نظیر سرطان) مکانیزم‌های رگ‌زایی نرمال برای ایجاد و پیشبرد بیماری مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲۶ و ۶۸). رگ‌زایی نقش کلیدی در رشد تومور، گسترش و متاستاز آن دارد این امر در رشد بسیاری از تومورها نظیر تومورهای سرطان تخمدان، ریه، کلون، پروستات مغز و برخی تومورهای لنفوئیدی به‌خوبی اثبات شده است (۶۹). مهار رگ‌زایی ممکن است یک روش با ارزش جدید برای درمان سرطان باشد، تومور بدون رگ به‌دلیل عدم وجود جریان خون در رشد بالقوه محدود شده است و برای توسعه پتانسیل متاستاتیک تومور باید "سوئیچ رگ‌زایی" از طریق اختلال در تعادل موضعی عوامل پیش رگ‌زایی و ضد رگ‌زایی ایجاد شود که اغلب حضور بیش از حد عوامل پیش رگ‌زایی، مانند فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، سوئیچ رگ‌زایی را در تومورها به‌راه می‌اندازد (۷۰). مطالعات در مورد مهارکننده‌های رگ‌زایی در حیوانات نشان داد که می‌توان با مهار رگ‌زایی در تومور آن را تخریب و نابود نمود (۴۳ و ۷۱). این روش سمیت کمتری دارد و بسیاری از عوارض جانبی که در اثر شیمی درمانی به‌وجود می‌آیند در این روش مشاهده نمی‌شود، دو استراتژی مورد استفاده در توسعه عوامل ضد رگ‌زایی شامل

وابسته به رگ‌زایی معرفی شود (۶۲). در سال ۲۰۱۰ نقش میدان الکترومغناطیسی با فرکانس ۵۰ هرتز بر مهار رگ‌زایی در پرده کوریوآلانتوئیک جوجه مورد بررسی قرار گرفت، این مطالعات نشان داد، میدان الکترومغناطیسی با فرکانس کم و شدت ۲۰۰ گوس دارای اثر مهارری بر رگ‌زایی در پرده کوریوآلانتوئیک جوجه است و تعداد و طول انشعابات عروقی را در مقایسه با نمونه‌های شاهد کاهش می‌یابد. لذا پیشنهاد شده است که کاربری توام میدان الکترومغناطیسی با فرکانس ۵۰ هرتز با روش‌های شیمی درمانی جهت درمان بیماری‌های مرتبط با رگ‌زایی می‌تواند مورد توجه بیشتری قرار گیرد (۶۳). در سال ۲۰۱۱ اثرات ضد رگ‌زایی سدیم والپروات و میدان الکترومغناطیسی با فرکانس کم بر فرآیند رگ‌زایی در پرده کوریوآلانتوئیک جوجه نیز مورد بررسی قرار گرفت و نتایج حاصل نشان داد، میدان الکترومغناطیسی با شدت ۴۰۰ گوس می‌تواند اثرات ضد رگ‌زایی سدیم والپروات را افزایش دهد (۶۴). همچنین در پژوهشی دیگر اثرات توام راپامایسین و میدان الکترومغناطیسی، با شدت ۴۰۰ گوس بر آنژیوژنز در پرده کوریوآلانتوئیک ارزیابی شده است و نتایج حاصل از این آزمایشات نشان داده است که در نمونه‌های تیمار شده توام با راپامایسین و میدان الکترومغناطیسی مقایسه با نمونه‌های تیمار شده با راپامایسین کاهش معنی‌داری در تشکیل عروق در سنجش پرده کوریوآلانتوئیک پدیدار می‌شود. بنابراین نتایج بیانگر اثرات تشدید کننده مهارری رگ‌زایی راپامایسین به‌وسیله میدان الکترومغناطیسی با شدت ۴۰۰ گوس بر آرگ‌زایی در پرده کوریوآلانتوئیک جنین جوجه می‌باشد (۶۵). موسوی و همکاران (۶۶) اثرات توام عصاره آبی زعفران و میدان الکترومغناطیسی با فرکانس پایین بر آنژیوژنز در پرده کوریوآلانتوئیک جنین جوجه را مورد بررسی قرار دادند. نتایج تحقیق آن‌ها نشان داد، زعفران دارای اثر مهارری وابسته به دوز بر رگ‌زایی است و این تاثیر توسط میدان الکترومغناطیسی با فرکانس کم و شدت ۴۰۰ گوس افزایش می‌یابد. همچنین برخی تجربیات به اثرات آتورواستاتین و نیز اثرات کاربرد توام آن با میدان الکترومغناطیسی با فرکانس کم بر رگ‌زایی در پرده کوریو آلانتوئیک جوجه پرداخته است. این پژوهش‌ها نشان داده است که آتورواستاتین دارای اثرات دوگانه‌ای در رگ‌زایی می‌باشد لذا پیشنهاد شده است که استفاده از استاتین‌ها می‌تواند به‌عنوان کاندید جدیدی برای تعدیل رگ‌زایی در انواع بیماری‌های وابسته به رگ‌زایی مورد استفاده قرار گیرد (۹). همچنین نتایج کار این

بیرونی علاوه بر مهار پیشرفت چرخه سلولی منجر به القا آپوپتوزیس در سلول‌های اندو تلیال نیز می‌گردند، یافته‌های اخیر نشان می‌دهد که فعال شدن NF-kB مکانیزم معمول عوامل ضد رگ‌زایی برای القای آپوپتوزیس در سلول‌های اندو تلیال می‌باشد (۷۵ و ۷۶). در رویکردی نوین نتایج حاصل از پژوهش‌های گروه تحقیقاتی ما نشان داده است که میدان‌های الکترو مغناطیسی در شدت‌های مناسب و فرکانس پایین می‌تواند به‌عنوان عامل مهار رگ‌زایی عمل کند و همچنین کاربرد این میدان‌ها توام با فرآورده‌های طبیعی نظیر زعفران، اثرات ضد رگ‌زایی آن‌ها را افزایش می‌دهد. همانطور که قبلاً توضیح داده شد ترکیبی از رگ‌زایی درمانی و سیتوتوکسیک درمانی ممکن است بیشتر از هر کدام به تنهایی موثر باشد در این راستا مطالعات ما نشان داده است که کاربرد عوامل بالقوه ضد سرطانی از جمله راپامایسین و والپروویک اسید همراه با میدان‌های الکترومغناطیسی، می‌تواند رگ‌زایی را به‌صورت موثرتری مهار نماید (۶۶ و ۱۳). همچنین در تومورهای حیوانی ترکیب این عوامل اثرات قوی‌تری را در مهار تومور دارد (۵۶). از این‌رو مطالعات بیشتر به‌منظور درمان‌های ترکیبی تومور که رگ‌زایی در تومور و سلول‌های توموری را به‌صورت هم‌زمان هدف‌گیری کنند بسیار ضروری به‌نظر می‌رسد.

نتیجه‌گیری

برای مهار پیشرفت و متاستاز تومور و سلول‌های هدف رگ‌زایی ترابی روش مناسبی است، در این نوع درمان (سلول‌های اندوتلیال) نسبت به عوامل درمانی حساسیت بیشتری دارند و از طرف دیگر امکان مقاوم شدن به درمان در این سلول‌های طبیعی بسیار اندک است. همچنین در بالغین رگ‌زایی به‌ندرت به‌صورت نرمال دیده می‌شود بنابراین استفاده از این روش برای درمان تومور که رگ‌زایی به‌صورت گسترده در آن رخ می‌دهد عوارض جانبی کمتری دارد و از آنجایی که مانع از رسیدن مواد غذایی به سلول‌های توموری می‌شود موجبات مرگ این سلول‌ها را نیز فراهم می‌نماید. از طرف دیگر ضرورت مطالعات بیشتر در زمینه فرآورده‌های طبیعی ضد رگ‌زایی و همچنین مسیرهای مولکولی که منجر به مهار رگ‌زایی می‌شود کاملاً محسوس است.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسندگان از کلیه همکاران محترم مرکز تحقیقات بیولوژی کاربردی تکوین جانوری دانشگاه آزاد اسلامی مشهد و

مهار عوامل پیش رگ‌زا (نظیر آنتی‌بادی مونوکلونال ضد فاکتور رشد اندوتلیال عروقی) و درمان با مهار کننده‌های درون‌زای رگ‌زایی (مانند endostatin و angiostatin) است که جلوگیری از سوئیچ رگ‌زایی به‌سمت رشد عروق خونی تومور را باعث می‌شوند (۶۹). روش‌های متنوعی برای بررسی رگ‌زایی به‌صورت *in vivo* (درون تنی) و *In vitro* (بیرون تنی) وجود دارد. مطالعات *In vitro* اطلاعات پایه‌ای زیادی را در مورد فرآیند رگ‌زایی در دسترس قرار داده است و در واقع اولین مرحله برای شروع بررسی اثرات ضد رگ‌زایی مواد مختلف مطالعات *In vitro* می‌باشد، تجربیات متعددی همچون شیموتاکسی سلول‌های اندوتلیالی، تکثیر و تشکیل ساختارهای لوله مانند را در *In vitro* می‌توان مورد بررسی قرار داد. داده‌های حاصل از مطالعات *In vitro* باید به‌وسیله آزمایشات *in vivo* تایید شوند. آزمایشات درون تنی نظیر کشت حلقه آئورت که در واقع نوعی کشت ارگان است، اطلاعات مهمی را در دسترس قرار می‌دهد که در مطالعات بیرون تنی به‌دست نمی‌آیند. زیرا کشت ارگان اجازة برهم‌کنش بین سلول‌های اندوتلیالی و میکرومحیط ناهمگن اطراف را می‌دهد. تجربیات درون تنی بسیار دشوار هستند و کاربرد آن‌ها نیازمند مهارت کافی می‌باشد. به‌هر حال با استفاده از این تکنیک‌ها عوامل پیش‌برنده رگ‌زایی و همچنین عوامل ضد رگ‌زایی گوناگونی شناسایی شده‌اند به‌عنوان مثال Avastin در واقع نوعی آنتی‌بادی بر علیه فاکتور رشد اندوتلیالی می‌باشد که هم‌اکنون در مرحله ۲ آزمایشات کلینیکی برای درمان تومور سینه و کولورکتال قرار دارد (۷۲). درحالی‌که برخی دیگر از عوامل ضد رگ‌زایی همچون مهار کننده‌های متالوپروتئازها، آنتی VEGF، رتینوئیک اسید، آنژیواستاتین و آنتی‌بادی بر علیه اینتگرین‌ها در مرحله بررسی آزمایشگاهی می‌باشند (۷۳). در حال حاضر استفاده از مهار کننده‌های مسیر VEGF در رگ‌زایی یک استراتژی درمانی ضد سرطان با اعتبار بالینی محسوب می‌گردد. با این‌حال، اثرات عواملی ضد-VEGF در درمان سرطان که در مراحل پایانی استفاده می‌شود، می‌تواند زودگذر باشد و در پی آن مقاومت دارویی ایجاد شود و رشد تومور و یا رشد مجدد و سریع عروق خونی زمانی که درمان متوقف شده است اتفاق بیفتد بنابراین یافته‌های محققان نشان می‌دهد که بهتر است این عوامل همراه با سایر عوامل درمانی به‌کار رود (۷۴). به‌علاوه نتایج مهمی در مورد مکانیزم‌های مولکولی که عوامل ضد رگ‌زایی مورد استفاده قرار می‌دهند در سال‌های اخیر به‌دست آمده است (۷۴). بسیاری از عوامل ضد رگ‌زایی درونی و

Atorvastatin and low frequency electromagnetic field on chorioallantoic membrane angiogenesis of chick embryo]. *Journal of Birjand University of Medical Sciences*. 2012; 19(1): 148-156. Persian

14. Cross ML, Cook AM, Lin S, Chen JN, Rubinstein LA. Rapid Analysis of Angiogenesis Drugs in a Live Fluorescent Zebrafish Assay. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 911-912.

15. Rugg C. Leukocytes, inflammation, and angiogenesis in cancer: fatal attractions. *Journal of Leukocyte Biology*. 2006; 80(4): 627-684.

16. Pandya N, Dhalla N, Santani D. Angiogenesis—a new target for future therapy. *Vascular Pharmacology*. 2006; 44(5): 265–274.

17. 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.

18. Pasquet M, Golzio M, Mery E, Rafii A, et al. Hospicells (ascites-derived stromal cells) promote tumorigenicity and angiogenesis. *International Journal of Cancer*. 2010; 126(9): 2090–2101.

19. Plate K, Scholz S, Dumont D. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapy in malignant gliomas revisited. *Acta Neuropathol*, 2012; 124:763–775.

20. Welch-Reardon KM, Ehsan SM, Wang K, Wu N, Newman AC, Romero-Lopez M, Fong AH, George SC, Edwards RA, Hughes CC. Angiogenic sprouting is regulated by endothelial cell expression of Slug (Snai2). *J Cell Sci*, 2014; ID: 24554431.

21. Djonov V, Baum O, Burri P. Vascular remodeling by intussusceptive angiogenesis. *Cell and Tissue Research*, 2003; 314: 107-117.

22. Ruoslahti E. Specialization of tumour vasculature. *Nature Reviews Cancer*. 2002; 2: 83-90.

23. Ricci-Vitiani L, Pallini R, Biffoni M. Tumour vascularization via endothelial differentiation of glioblastoma stem-like cells. *Nature*, 2010; 468(7325):824–828.

24. Sica A, Schioppa T, Mantovani A, Allavena P. Tumour-associated macrophages are a distinct M2 polarised population promoting tumour progression: potential targets of anti-cancer therapy. *Eur J Cancer*, 2006; 42(6):717–727.

25. Shojaei F. Anti-angiogenesis therapy in cancer: current challenges and future perspectives. *Cancer Lett*. 2012; 320(2): 130-7.

26. 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

هیات تحریریه مجله وزین علمی سلول و بافت و نیز داوران محترم مقاله که نقطه نظرات آن‌ها نقش ارزشمندی در ارتقای کیفی این مقاله داشته است سپاسگزاری و قدردانی می‌نمایند.

منابع

1. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med*. 2006; 6(4): 389-95.

2. Bauer MS, Bauer JR, Velazquez CO. Angiogenesis, Vasculogenesis, and Induction of Healing in Chronic Wounds. *vasc endovascular surg*. 2005; 39 (4) : 293.306

3. Carramolino L, Fuentes J, García-Andrés J, Azcoitia V, et al. Platelets Play an Essential Role in Separating the Blood and Lymphatic Vasculatures During Embryonic Angiogenesis. *Circulation Research*. 2010; 106(7): 1197-1201

4. Semenza LG. Vasculogenesis, Angiogenesis, and Arteriogenesis: Mechanisms of Blood Vessel Formation and Remodeling. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2007; 102(4): 840–847.

5. Egginton S. Invited review: activity-induced angiogenesis. *Pflugers Arch - Eur J Physiol*. 2009; 457(5): 963–977.

6. Carmeliet P K, Jain R. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*. 2011; 473(7347): 298–307.

7. Mosavi AM, Baharara J. The Effect of Saffron Aqua Extract on Angiogenesis in Chick Chorioallantoic. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*. 2013; 15: In press.

8. Kamat A, Rajoria S, George A, Suriano R, et al. Estrogen-Mediated Angiogenesis in Thyroid Tumor Microenvironment Is Mediated Through VEGF Signaling Pathways. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011; 137(11): 1146-1153.

9. Baharara J, Zafar-Balanezhad S, Nejad-Shahrokh Kh. [The effects of different doses of atorvastatin on angiogenesis of chorioallantoic membrane of chick embryo]. *J Shahrekord Univ Med Sci*. 2012; 14(2): 82-89. persian

10. Karamysheva AF. Mechanisms of angiogenesis. *Biochemistry*. 2008; 73(7):751-62.

11. Fam PN, Verma S, Kutryk M, Stewart JD. Clinician Guide to Angiogenesis. *Circulation*. 2003; 108(21): 2613-2618.

12. Odorisio T, Cianfarani C, Failla C, Zambruno G. The placenta growth factor in skin angiogenesis. *Journal of Dermatological Science* .2006; 41(3):11-19.

13. Bahararab J, Zafar-Balanezhad S, Shahrokh Abadi KH, Hesami Z. [Synergic effects of

- Staining and Scanning Confocal Microscopy Imaging. *International Journal of Cell Biology*. 2012; Article ID 172746 .
27. Taraboletti R, Giavazzi R. Modelling approaches for angiogenesis. *European Journal of Cancer*. 2004; 40(6): 881–889.
28. Li W, Li V. Tumor Angiogenesis as a Target for Dietary Cancer Prevention. *Journal of Oncology*. 2012; 201:34–43.
29. Harper J, Moses M. A review of Judah Folkman's remarkable achievements in biomedicine. *Experientia Supplementum*. 2006; 96: 223–268.
30. Singh Y. Tumor Angiogenesis: Clinical Implications. *Nepal Journal of Neuroscience* 2004; 1(1): 61–63.
31. Giancotti F. Mechanisms Governing Metastatic Dormancy and Reactivation. *Cell*, 2013; 155 ;(4) 4:750–764.
32. 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. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2011; 98(3): 372–382.
33. Björndahl M, Cao R, Eriksson A, Cao Y. Blockage of VEGF-Induced Angiogenesis by Preventing VEGF Secretion. *Circulation Research*. 2004; 94: 1443–1450.
34. Eriksson A, Cao R, Pawliuk R, Berg SM, et al. Placenta growth factor-1 antagonizes VEGF-induced angiogenesis and tumor growth by the formation of functionally inactive PlGF-1/VEGF heterodimers. *Cancer Cell*. 2002; 1(1): 99–108.
35. Cao Y, Cao R, Bråkenhielm E. Antiangiogenic mechanisms of diet-derived polyphenols. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2002; 13(7): 380–390.
36. Rosen LS. Clinical experience with angiogenesis signaling inhibitors: focus on vascular endothelial growth factor (VEGF) blockers. *Cancer Control*. 2002; 9(2): 36–44.
37. Rivera L, Pandika M, Bergers G. Escape Mechanisms from Antiangiogenic Therapy: An Immune Cell's Perspective. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2013; 772: 83–99.
38. Presta M, Dell'Era P, Mitola S. Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis, *Cytokine Growth Factor. Rev*. 2005; 23(2):159–178.
39. Gerald D, Chintharlapalli SG, Augustin HE, Benjamin L. Angiopoietin-2: An Attractive Target for Improved Antiangiogenic Tumor Therapy. *Cancer Res*, 2013; 73(6):1649–1657.
40. Cascone TV, Heymach J. Targeting the Angiopoietin/Tie2 Pathway: Cutting Tumor Vessels With a Double-Edged Sword. *Journal of clinical oncology*, 2012; 30(4): 441–444.
41. Bingle L, Lewis CE, Corke KP, Reed MWR, et al. Macrophages promote angiogenesis in human breast tumour spheroids in vivo. *British Journal of Cancer*. 2006; 94(1): 101 – 107.
42. Tammela T, Enholm B, Alitalo K, Paavonen K. The biology of vascular endothelial growth factors. *Cardiovasc Res*. 2005; 65(3):550–63.
43. Bao S, Wu Q, Sathornsumetee S, Hao Y, et al. Stem Cell-like Glioma Cells Promote Tumor Angiogenesis through Vascular Endothelial Growth Factor. *Cancer Res*. 2006; 66: 7843–7848.
44. Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nat. Rev., Cancer*. 2002, 2: 727–739.
45. Hernandez GL, Volpert OV, Iniguez MA, Lorenzo E. Selective inhibition of vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis by cyclosporin A: roles of the nuclear factor of activated T cells and cyclooxygenase 2. *J. Exp. Med*. 2001; 193: 607–620.
46. Dupont J, Schwartz L, Koutcher J, Spriggs D, et al. Phase I and pharmacokinetic study of VEGF Trap administered subcutaneously (sc) to patients (pts) with advanced solid malignancies. *J. Clin. Oncol*. 2004; 22: 14.
47. Liekens S, Clercq E, Neyts J. Angiogenesis: regulators and clinical applications. *Biochemical Pharmacology*, 2001 ;(61): 253–270.
48. Otrrock KZ, Mahfouz R, Makarem JA, Shamseddine AI. Understanding the biology of angiogenesis: Review of the most important molecular mechanisms. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2007; 39(2): 212–220.
49. Simons M. Angiogenesis: Where Do We Stand Now? *Circulation*. 2005; 111(12): 1556–1566.
50. Dixelius J, Jakobsson L, Genersch E, Bohman S, et al. Laminin-1 Promotes Angiogenesis in Synergy with Fibroblast Growth Factor by Distinct Regulation of the Gene and Protein Expression Profile in Endothelial Cells. *The journal of biological chemistry* .2004; 28(22): 3766–3772.
51. Cross MJ, Claesson-Welsh L. FGF and VEGF function in angiogenesis: signalling pathways, biological responses and therapeutic inhibition. *Trends Pharmacol. Sci*. 2001; 22(4): 201–207.
52. Papetti P, Herman, I. Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282(9): C947–C970.
53. Rofstad E, Halsør E. Vascular Endothelial Growth Factor, Interleukin 8, Platelet-derived

- Endothelial Cell Growth Factor, and Basic Fibroblast Growth Factor Promote Angiogenesis and Metastasis in Human Melanoma Xenografts. *Cancer Res* September 1, 2000 60; 4932.
54. Koch AE. Angiogenesis as a target in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62(2): 60-67.
55. Veitonmaki N, Cao R, Wu LH, Moser TL, et al. Endothelial cell surface ATP synthase-triggered caspase-apoptotic pathway is essential for k1-5-induced antiangiogenesis. *Cancer Res*. 2004; 64(9): 3679-3686.
56. Carmeliet T. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature*. 2005; 438: 932-936.
57. Sayed KA. Natural products as angiogenesis modulators. *Mini Rev Med Chem*. 2005; 5(11): 971-93.
58. Xiao D, Singh VS. Phenethyl Isothiocyanate Inhibits Angiogenesis In vitro and Ex vivo. *Cancer Res*. 2007; 67(5): 2239-2246.
59. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. 2011; 19(473):298-307.
60. Adams B, Ferstl E, Davis M, Herold M, et al. Synthesis and biological evaluation of novel curcumin analogs as anti-cancer and anti-angiogenesis agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2004; 12(14): 3871-3883.
61. Zafar Balanejad M, Parivar K, Baharara J, Mohseni Koochesfahani M. [The Effect of Rapamycin on Angiogenesis in Chick Chorioalantoic Membrane]. *Journal of Arak University of Medical Sciences*. 2009; 12(1): 73-80. persian
62. Mohammadi MR, Mansouri K, Shakiba Y, Keshavarz M, et al. { Anti-Angiogenic Effect of Aqueous Extract of Shallot (*Allium ascalonicum*) Bulbs in Rat Aorta Ring Model. *Yakhteh Medical Journal*. 2009; 11(1): 190-195.
63. Baharara J, Ashraf A, Zafar-Balanezhad S, Mosavi S. The inhibitory effect of low frequency electromagnetic field (50Hz) on angiogenesis in chorioalantoic membrane of chick. *zjrms*, 2010; 2(2): 8-12.
64. Zafar-Balanezhad S, Parivar k, Baharara J, Mohseni-Koochesfahani H, et al. The synergistic effects of sodium valproate and extremely low frequency electromagnetic field on angiogenesis. *Scientific Research and Essays*. 2011; 6(1): 1-5.
65. Zafar-Balanezhad S, Parivar K, Baharara J, Mohseni-Koochesfahani H, et al. The synergic effects of rapamycin and extremely low frequency electromagnetic field on angiogenesis. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences*. 2009; 11(3): 70-78.
66. Mossavi M, Baharara J, Zafar-Balanezhad 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. persian
67. Mostafaie A, Mohammadi-Motlagh MR, Mansouri K. [Angiogenesis and the Models to Study Angiogenesis]. *Yakhteh Medical Journal*. 2010; 11: 374-381. persian
68. Thébaud B. Angiogenesis in Lung Development, Injury and Repair: Implications for Chronic Lung Disease of Prematurity. *Neonatology*. 2007; 91(4): 291-297.
69. Litwin C, Leong GK, Zapf R, Sutherland H, et al. Role of microenvironment in promoting angiogenesis in acute myeloid leukemia. *American journal of hematology*. 2002; 70(1): 22-30.
70. Khan KM, Miller WM, Taylor J, Gill KN, et al. Radiotherapy and Antiangiogenic TM in Lung Cancer. *Neoplasia*. 2002; 4(1):164 - 170.
71. Amanpour S, Muhammadnejad S, Muhammadnejad A, Mazaheri, K, et al. [Studying angiogenesis in autochthonous xenograft models of lioblastoma multiforme by MVD-CD34 technique in Iranian patients]. *Tehran University Medical Journal*. 2011; 69(3): 141-145.
72. Ross J, Schenkein PD, Pietrusko R, Rolfe ML et al. 2004. Targeted Therapies for Cancer. *Am J Clin Pathol*. 2004; 122: 598-609.
73. Mangi HM. Angiogenesis and angiogenic mediators in haematological malignancies. *British Journal of Haematology*. 2000; 11(1): 43-51.
74. Ebos J, Lee C, Cruz-Munoz W, Bjarnason G. Accelerated Metastasis after Short-Term Treatment with a Potent Inhibitor of Tumor Angiogenesis. *cancer cell*, 2009;15(3): 232-239
75. Yu G, Rux AH, Ma P, Bdeir K, et al. Endothelial expression of E-selectin is induced by the platelet-specific chemokine platelet factor 4 through LRP in an NF-kappaB-dependent manner. *Blood*. 2005; 105:3545-3551.
76. Pilch J, Franzin CM, Knowles LM, Ferrer FJ, et al. The anti-angiogenic peptide anginex disrupts the cel membrane. *J. Mol. Biol*. 2006; 365(4): 876-885.

A review on Angiogenesis in Tumor

Tayebe R, Ph.D. Student ¹, Baharara J, Ph.D. ^{2*}

1. Ph.D. Student in Animal Developmental Biology, Department of Animal Biology, Kharazmi University, Tehran, Iran

2. Associate Professor, Animal Developmental Biology, Research Center for Animal Development Applied Biology Department of Biology, Mashhad, Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran

* Email corresponding author: baharara@yahoo.com

Received: 25 May. 2013

Accepted: 15 Apr. 2014

Abstract

Angiogenesis is a necessary process in many physiological and pathological events such as tumor growth. Therefore angiogenesis therapy can be a strategy to cancer treatment. It is important to identify different aspects of tumor's angiogenesis. Formation of functional vessels within tumors is essential for its growth and progression. The induction of new blood vessel growth by tumors is mediated through different molecules. A balance between pro-angiogenic and anti-angiogenic growth factors strictly control the process. This fact has led to design of therapeutic agents against tumor angiogenesis. Recently, endogenous (such as interleukin -8) and exogenous angiogenesis inhibitors (such as: Avastin) have been described. Furthermore because of the low mutagenic potential of endothelial cells, tumor's vessel do not show resistance to the effects of many of these compounds. In addition, it is recognized that anti-angiogenesis and anti-cancer tumors can be more effective by combination of factors than the use of either alone. This article would review different aspects of angiogenesis in tumors. Since tumor growth is dependent on the development of blood vessels in the tumor, inhibition of angiogenesis maybe considered an appropriate treatment for cancer.

Keywords: Angiogenesis, Development, Tumor