

التهاب و آنژیوژنز: نقش سلول‌ها و عوامل التهابی

علی رستمی^۱، مجید خزاعی^۲

مقاله مروری

چکیده

التهاب نه تنها جزئی از دفاع بدن در برابر عفونت است؛ بلکه نقش کلیدی در مکانیسم ترمیم بافتی دارد. سیتوکین‌ها و عوامل رشد آزاد شده در محل التهاب، برای ترمیم بافت ضروری هستند و مهم‌ترین عامل رگ‌زایی، عامل رشد اندوتلیال عروق (Vascular endothelial growth factor یا VEGF) است. فرایند آنژیوژنز یا رگ‌زایی، نه تنها سلول‌های اندوتلیال را درگیر می‌کند، بلکه سایر سلول‌ها از جمله سلول‌های التهابی را نیز درگیر می‌کند. کمبود اکسیژن یا هیپوکسی، مهم‌ترین محرک ایجاد این فرایندها می‌باشد که سبب تجمع ماکروفاژها و سلول‌های ایمنی می‌گردد و هم‌زمان، به عنوان اصلی‌ترین عامل محرک رگ‌زایی نیز مطرح شده است. تعدادی از عواملی که در ایجاد التهاب نقش دارند، به طور مستقیم یا غیر مستقیم بر رگ‌زایی نیز مؤثرند و از سوی دیگر، تعدادی از عوامل التهابی، اثرات رگ‌زایی و تعدادی دیگر اثرات ضد رگ‌زایی دارند. بنا بر این، به نظر می‌رسد ارتباط نزدیکی بین دو پدیده‌ی التهاب و رگ‌زایی وجود داشته باشد. هدف از انجام این مطالعه، بررسی ارتباط بین پدیده التهاب و رگ‌زایی و نقش سلول‌ها و واسطه‌های التهابی در فرایند رگ‌زایی می‌باشد.

واژگان کلیدی: التهاب، آنژیوژنز، سلول‌های التهابی

ارجاع: رستمی علی، خزاعی مجید. التهاب و آنژیوژنز: نقش سلول‌ها و عوامل التهابی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۸۴): ۶۲۲-۶۱۲

مقدمه

التهاب

التهاب، یک فرایند پیچیده است که در آن، سلول‌ها و عوامل مختلف با یک شیوه‌ی خاص، بافت‌ها را در برابر آسیب‌های مختلف محافظت می‌کند. در حقیقت، التهاب برآیند کنترل شده بین عوامل التهابی و ضد التهابی است که در طی آن فعالیت، تکثیر و کموتاکسی سلول‌ها تنظیم می‌شود (۱-۴)، اما در شرایطی که التهاب از شرایط فیزیولوژیک و از کنترل خارج شود، التهاب مزمن ایجاد خواهد شد که این شرایط، در برخی بیماری‌ها مثل اختلالات وابسته به سندرم متابولیک (چاقی، دیابت و پرفشاری خون)، آرتريت روماتوئید، پسوریازیس، استئوآرتريت و سرطان مشاهده می‌شود. دو نمونه‌ی شاخص از بیماری‌های با التهاب مزمن که می‌تواند ارتباط بین التهاب و رگ‌زایی را نشان دهد، آرتريت روماتوئید و بیماری پسوریازیس است. در هر دوی این بیماری‌ها، بافت دچار تکثیر دارای تعداد زیادی سلول التهابی، عروق ایجاد شده در اثر رگ‌زایی و تعدادی واسطه‌ی التهابی است. همچنین، ناحیه‌ای در بافت‌های آسیب دیده وجود دارد که دچار کمبود اکسیژن نسبی است که با رشد عروقی همراه می‌باشد (۵).

در فرایند التهاب، مجموعه‌ای از سلول‌ها و عوامل شیمیایی نقش دارند. در بین سلول‌ها، لکوسیت‌ها (نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها) و ماست سل‌ها با آزاد کردن عوامل شیمیایی مختلف مثل هیستامین، پروتازها و سایر ایکوزانوئیدها نقش مهمی در ایجاد التهاب دارند. این مواد، نقش زیادی در ایجاد علائم التهاب مثل قرمزی، افزایش نفوذ پذیری مویرگی و نیز فراخوانی لکوسیت‌ها دارند. تعداد زیادی از عوامل التهابی مثل اینترلوکین‌ها، عامل نکروز توموری آلفا (TNF- α یا Tumor necrosis factor- α) و اینترفرون‌ها توسط سلول‌های التهابی موجود در محل ایجاد التهاب تولید می‌شوند. از آن جایی که در التهاب، مهاجرت و خروج سلول‌های ایمنی از لابه‌لای سلول‌های اندوتلیال وجود دارد، نقش سلول‌های اندوتلیال در این فرایند مشخص می‌گردد و یکی از وقایع رخ داده، افزایش تعداد عروق یا نئوواسکولاریزاسیون است که به نوعی ارتباط بین پدیده‌ی التهاب و آنژیوژنز را نشان می‌دهد. ارتباط بین بیماری‌های التهابی مزمن با پدیده‌ی رگ‌زایی در مطالعات مختلفی مورد بررسی قرار گرفته است (۵).

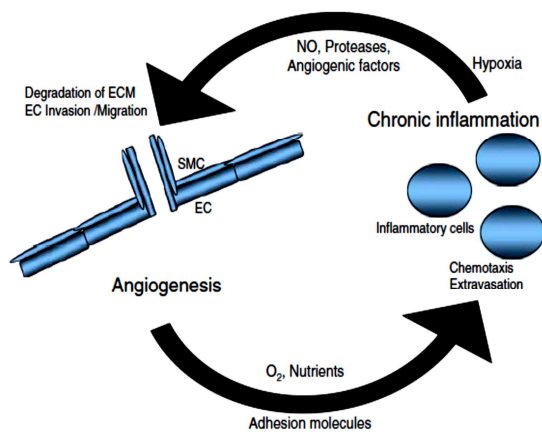
آنژیوژنز یا رگ‌زایی

آنژیوژنز عبارت از ایجاد عروق جدید از عروقی است که از قبل

۱- دانشیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

۲- استاد، مرکز تحقیقات التهاب نورونیک و گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

است و بسیار شبیه تعادلی است که بین عوامل التهابی و ضد التهابی وجود دارد. تعدادی از عوامل التهابی نظیر اینترلوکین-۱، اثرات آنژیوژنیک دارند و تعدادی دیگر نیز مانند اینترلوکین-۱۲ و اینترفرون گاما، ممکن است اثرات آنتی آنژیوژنیک داشته باشند (۱۹). ایجاد عروق جدید با در اختیار گذاشتن رادیکال های اکسیژن در کنار مواد غذایی لازم برای بافت آسیب دیده، سبب پایداری التهاب در موضع می گردد. شکل ۱، ارتباط بین التهاب مزمن و آنژیوژنز را نشان می دهد. همان طور که در شکل مشخص شده است، سلول های التهابی، عوامل رشد و سایتوکین هایی آزاد می کنند که با تخریب ماتریکس خارج سلولی، سبب ایجاد و تسریع فرایند آنژیوژنز می شوند که این خود می تواند ضمن تأمین مواد غذایی، به پیشرفت التهاب کمک نماید.



شکل ۱. ارتباط بین التهاب مزمن و آنژیوژنز (۵)

نیتریک اکساید، پروتازها و عوامل آنژیوژنیک از بافت دچار التهاب مزمن آزاد می شوند. آنزیم سنتز کننده نیتریک اکساید، سه ایزوفرم دارد که یکی از آن ها نوع القایی آن یا iNOS (Inducible nitric oxide synthase) است که توسط سلول های التهابی القا می گردد (۲۱-۲۲). نیتریک اکساید، اثرات متعددی بر عروق دارد که از آن جمله می توان به نقش اتساع عروقی و آنژیوژنیک آن اشاره کرد (۲۲-۲۶) که هر دوی این اثرات، برای حضور بیشتر سلول های ایمنی در بافت ملتهب نقش زیادی دارد. از طرف دیگر، عوامل رشد، سایتوکین ها و عوامل شیمیایی مختلفی نیز در طی التهاب آزاد می شوند که نقش زیادی در کموتاکسی و جذب بیشتر سلول های التهابی دارند. از جمله ی این مواد، ملکول های چسبنده (Adhesion molecules) هستند که سبب اتصال سلول های ایمنی به اندوتلیوم می شوند (۲۷). از این ملکول های چسبنده، می توان به E-selectin، ICAM-1 و VCAM-1 (Intracellular and vascular cellular adhesion molecule) و

وجود داشته اند. آنژیوژنز، در شرایط فیزیولوژیک در طی دوره ی قاعدگی و ترمیم زخم قابل مشاهده است و در شرایط پاتولوژیک نظیر سرطان ها یا بیماری های مزمن التهابی مثل آرتریت روماتوئید، پسوریازیس، استئوآرتریت وجود دارد (۶). مهم ترین محرک ایجاد آنژیوژنز، کمبود اکسیژن بافتی است که با افزایش بیان عامل رونیوسی هسته ای - همراه است (۷-۸).

مراحل مختلف آنژیوژنز کمبود اکسیژن عبارت از فعال شدن و تشکیل فنوتیپ آنژیوژنیک سلول های اندوتلیال، تغییر در ماتریکس خارج سلولی و تخریب غشای پایه، تکثیر و مهاجرت سلول های اندوتلیال، تشکیل عروق اولیه و تکامل عروق تازه تشکیل شده می باشند. تخریب ماتریکس خارج سلولی توسط پروتازها صورت می گیرد که منجر به از بین رفتن غشای پایه می گردد. این فرایندها تحت کنترل عوامل پرو آنژیوژنیک و آنتی آنژیوژنیک صورت می گیرد. هماهنگی بین عوامل محرک و مهار کننده ی آنژیوژنز، برای ایجاد این پدیده به شکل فیزیولوژیک ضروری است؛ در غیر این صورت، آنژیوژنز می تواند به عنوان یک فرایند پاتولوژیک در ایجاد عوارض در برخی بیماری ها عمل نماید که از آن جمله می توان به عوارض قلبی - عروقی در بیماری هایی مثل دیابت و چاقی اشاره کرد (۹-۱۰). یکی دیگر از نمونه های عوارض تداوم آنژیوژنز به صورت طولانی مدت، ایجاد و پیشرفت پدیده ی التهاب است که اهمیت شایانی در بیماری های التهابی مزمن و سرطان ها دارد (۱۱-۱۳).

ارتباط بین التهاب مزمن و آنژیوژنز

افزایش و تشکیل عروق جدید، یکی از مشخصات التهاب مزمن است. عروق جدید تشکیل شده، اکسیژن و مواد غذایی را تأمین می کنند و لکوسیت ها را نیز به محل آسیب می آورند تا در ترمیم بافت کمک نمایند. هم زمان، لکوسیت های فعال شده، سایتوکین های التهابی و آنزیم های پروتئولیتیک را آزاد می کنند که موجب آسیب بافتی می گردد که این خود نیز سبب آنژیوژنز بیشتر و پایداری بیشتر التهاب می گردد.

التهاب و آنژیوژنز، دو فرایند هستند که ارتباط بسیار نزدیکی با یکدیگر دارند. هیپوکسی عروق جدید یا کمبود اکسیژن، مهم ترین محرک ایجاد این فرایندها می باشد که سبب تجمع ماکروفاژها و سلول های ایمنی می گردد (۱۶-۱۴) و هم زمان، به عنوان مهم ترین عامل محرک آنژیوژنز نیز می باشد (۱۷). از سوی دیگر، نشان داده شده است که تعدادی از عواملی که در ایجاد التهاب نقش دارند، به طور مستقیم یا غیر مستقیم در آنژیوژنز نیز نقش دارند (۱، ۱۸-۲۰). آنژیوژنز، یک فرایند تعادلی بین عوامل محرک و مهار کننده ی آن

ایتروکین-۶ و ایتروکین-۸ را ترشح نمایند (۳۳). این سیتوکین‌ها، موجب اتصال لکوسیت‌ها به اندوتلیوم عروق و شروع فرایند ترمیم می‌شوند. در هنگام آسیب و زخم پوستی، منوسیت‌ها با هدایت تعدادی از واسطه‌های التهابی و عوامل شیمیایی به محل آسیب مهاجرت می‌کنند و به ماکروفاژهای بالغ یا سلول‌های دندریتیک تمایز می‌یابند. ماکروفاژهای فعال شده، عوامل التهابی و یک سری عامل رشد مانند FGF-2 یا PDGF را ترشح می‌کنند که به ترمیم زخم کمک می‌نمایند. همچنین، با ایجاد تغییراتی که در محیط آسیب در سلول‌هایی مثل اندوتلیوم، اپی‌تلیوم یا مزانشیمال ایجاد می‌کنند، شرایط را برای ترمیم بافت و آنژیوژنز فراهم می‌کنند.

از سوی دیگر، فعال شدن سلول‌های التهابی در نهایت سبب تغییر در بیان گیرنده‌هایی مثل TGF- β می‌شود که برای توقف فرایند التهاب ضروری است و بدین شکل، فرایند التهاب، یک فرایند خود محدود شونده است، اما در شرایط پاتولوژیک مثل تومورها، فرایند التهاب خود به خود محدود نمی‌شود.

سلول‌های تومور قادرند هم سیتوکین‌های التهابی و هم عوامل مختلف آنژیوژنیک را ترشح نمایند. هدف ترشح تمامی این عوامل، ایجاد عروق جدید و تأمین نیازهای بافتی است (۱۲). ماکروفاژهایی که در بافت تومور وجود دارند (Tumor-associated macrophage)، اگر چه سبب از بین رفتن سلول‌های توموری می‌شوند، اما با ترشح تعداد زیادی سیتوکین آنژیوژنیک مثل VEGF به رشد تومور کمک می‌کنند (۱۹). ارتباط بین التهاب مزمن و رشد تومور در بیماری‌های التهابی روده مثل بیماری کرون قابل مشاهده است؛ به طوری که این بیماری با افزایش احتمال ابتلا به سرطان روده همراه است. همچنین، از سال‌ها قبل ارتباط بین تعدادی از بیماری‌های التهابی با برخی سرطان‌ها نظیر سرطان کبد در افراد مبتلا به هپاتیت C یا ابتلا به هلیکوباکتر پیلوری در معده و سرطان معده شناخته شده است. Naldini و Carraro در مقاله‌ی مروری خود ارتباط بین عوامل التهابی و ضد التهابی را با فرایند آنژیوژنز مورد بررسی قرار داده‌اند (۱۹).

نقش HIFها در التهاب

اگر چه التهاب در حد متعادل می‌تواند به از بین بردن عوامل میکروبی و ترمیم بافتی کمک نماید، اما پاسخ‌های التهابی غیر طبیعی می‌توانند منجر به تخریب بافتی، آسیب عروقی و حتی نارسایی عملکرد بافت شوند. کمبود اکسیژن یا هیپوکسی بافتی، در اغلب بافت‌های ملتهب وجود دارد و یک محرک قوی در ایجاد آنژیوژنز است. در حین کمبود اکسیژن، بیان ژن VEGF افزایش می‌یابد و علاوه بر تأمین اکسیژن، سبب افزایش نفوذ پذیری عروق و رسوب فیبرین می‌شود که خود نیز سبب تولید فیبرین و عوامل آنژیوژنیک مثل کینین می‌شوند (۱۶-۱۵).

ایتگرین‌ها اشاره داشت. E-selectin، ملکول چسبنده‌ای است که در سطح سلول‌های اندوتلیال عروق آنژیوژنیک به میزان زیادی القا می‌گردد و نقش مهمی در خروج سلول‌های ایمنی از لایه‌لای سلول‌های اندوتلیال دارد (۲۸). ایتگرین‌ها، از دو زنجیره‌ی آلفا و بتا تشکیل شده‌اند و در اتصال سلول‌های ایمنی به سلول‌های اندوتلیال نقش دارند و همانند E-selectin به میزان زیادی در اندوتلیوم فعال شده در طی التهاب القا می‌گردند (۲۸).

تعدادی از واسطه‌های التهابی آزاد شده از سلول‌های التهابی می‌توانند به سلول‌های اندوتلیال بچسبند و آن‌ها را وادار به ترشح عوامل آنژیوژنیک کنند و از سوی دیگر، تعدادی از عوامل التهابی مثل TNF- α که توسط سلول‌های ایمنی تولید و آزاد می‌شوند، نقش آنژیوژنیک دارند و با تعدادی از عوامل نظیر عامل رشد اندوتلیوم عروقی (VEGF یا Vascular endothelial growth factor)، عامل رشد فیبروبلاستی بازی (bFGF یا Basic fibroblastic growth factor)، عامل رشد هپاتوسیتی (HGF یا Hepatocyte growth factor) و عامل رشد مشتق از پلاکت (PDGF یا Platelet-driven growth factor) می‌توانند به طور مستقیم عوامل آنژیوژنیک آزاد نمایند. کمبود اکسیژن، یکی از مشخصات التهاب است که سبب القای عامل القا شونده توسط کمبود اکسیژن (HIF یا Hypoxia-inducible factor) می‌شود که خود این عامل نیز سبب القای عوامل آنژیوژنیک به خصوص VEGF و آنژیوپوپتین-۲ (Angiopoietin-2) می‌شود (۲۹، ۱۷، ۱۵).

فعال شدن عوامل پیش التهابی، سبب فعال شدن عامل رونویسی NFkB (Nuclear factor kappa-B) می‌شود. NFkB، ملکولی است که نقش زیادی در رشد، مهاجرت و بقای سلول‌ها دارد و اثرات مختلفی بر ماتریکس متالوپروتئینازها و ملکول‌های چسبنده دارد (۳۰، ۲-۳). این عوامل بر هر دو فرایند آنژیوژنز و التهاب نقش دارند (۳۱). یک ارتباط دو طرفه بین NFkB و آنژیوپوپتین-۲ وجود دارد؛ به طوری که مشاهده شده است که آنژیوپوپتین-۲ علاوه بر اثرات آنژیوژنیک، می‌تواند از طریق مسیر سیگنالینگ NFkB، تعدادی از مسیرهای التهابی را القا نماید که در فراخوانی لکوسیت‌ها و انفیلتراسیون آن‌ها نقش دارد (۳۲-۳۱).

فرایند آنژیوژنز به جز این که سلول‌های اندوتلیال را درگیر می‌کند، سایر سلول‌ها از جمله سلول‌های التهابی را نیز درگیر می‌نماید. سلول‌هایی مثل نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و پلاکت‌ها با اثر بر عوامل رشد به خصوص VEGF در فرایند آنژیوژنز نقش دارند. این سلول‌ها، قادرند عوامل مختلف پروآنژیوژنیک نظیر VEGF، bFGF، TGF- β ، PDGF، TNF- α ، Insulin-like growth factor-1، MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1)، IGF-1،

ایمن گیرنده‌ها، از طریق آنژیوژنز ناشی از التهاب (Inflammation-induced angiogenesis) در این فرایند نقش دارند (۴۰-۴۱).

ماکروفاژهای فعال شده توسط لیپوپلی ساکارید و از طریق گیرنده‌های TLR، به عنوان یک منبع مهم ترشح عوامل پروآنژیوژنیک محسوب می‌شوند. ماکروفاژها دو فنوتیپ M1 و M2 دارند. فعال شدن فنوتیپ M1 ماکروفاژها سبب تولید سیتوکین‌های التهابی مثل اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱۲، اینترلوکین-۸ و اینترفرون- γ می‌شود (۴۲). در حالی که فعال شدن ماکروفاژهای فنوتیپ M2 از طریق تولید VEGF در ایجاد پدیده‌ی آنژیوژنز، ترمیم زخم و فیبروز نقش دارند (۴۳). همچنین، اندوتوکسین‌ها مثل لیپوپلی ساکارید و سیتوکین‌هایی مثل اینترلوکین-۶ و اینترلوکین-۱ نقش زیادی در ترشح و تولید بیشتر VEGF دارند (۴۰).

التهاب و آنژیوژنز در تومور

در سال ۱۹۷۱ Folkman پیشنهاد نمود که رشد تومور به رشد عروق آن وابسته است و مهار آنژیوژنز می‌تواند به عنوان درمان در سرطان‌ها به کار رود (۴۴). در یک بافت تومورال، علاوه بر سلول‌های توموری، سلول‌های استرومال و تعدادی سلول التهابی وجود دارد. مطالعات مختلف، نقش هر کدام از این سلول‌ها مثل سلول اندوتلیال، ماکروفاژها و فیبروبلاست‌ها را در پیشرفت و تسریع رشد تومور مورد بررسی قرار داده‌اند (۲۰).

امروزه مشخص شده است که التهاب، نقش مهمی در شروع و پیشرفت سرطان دارد. به نقل از Landskron و همکاران، نقش التهاب در رشد سرطان اولین بار توسط Rudolf Virchow در سال ۱۸۶۳ مطرح گردید؛ او اعتقاد داشت که سرطان از نقاطی که در آن التهاب وجود دارد، ایجاد می‌شود (انفیلتراسیون لنفورتیکولار). در دهه‌های گذشته، شواهد زیادی به دست آمد که نشان می‌دهد انواع مختلف سرطان توسط عفونت و در بیماری‌های مزمن التهابی ایجاد می‌شود مثل سرطان کولورکتال در بیماری کرون یا سرطان مری در محل ازوفازیت مزمن ناشی از رفلاکس (۴۵).

التهاب اگر چه یک پاسخ مفید در آسیب‌های بافتی است، اما اگر به صورت تنظیم نشده باشد، می‌تواند در بافت‌ها موجب ایجاد سلول‌های بدخیم شود. پاسخ التهابی، مسیرهای سیگنالی و ملکول‌های هدف مشترکی با فرایند سرطان دارد؛ مرگ سلولی، افزایش تکثیر سلولی و آنژیوژنز از این جمله‌اند. ضمن این که مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از داروهای Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) با کاهش شیوع و مرگ و میر ناشی از سرطان‌ها همراه است (۴۶-۴۷).

مهم‌ترین عاملی که می‌تواند بین التهاب و کمبود اکسیژن ارتباط برقرار نماید، عامل القا شونده توسط کمبود اکسیژن یا HIF است. انواع HIF ۱، ۲ و ۳، این عوامل، پروتئین‌هایی هتروداایمر هستند که دارای دو زیر واحد آلفا و بتا می‌باشند. زیر واحد آلفا در اثر کمبود اکسیژن القا می‌شود. این عوامل، برای ایجاد آنژیوژنز بسیار ضروری هستند؛ به طوری که فقدان آن‌ها در دوران جنینی منجر به مرگ جنین در اثر اختلالات قلبی-عروقی می‌شود (۳۴). HIFها توسط سیتوکین‌های التهابی، عوامل رشد و فرآورده‌های تولیدی باکتری‌ها حتی در شرایط با اکسیژن طبیعی نیز تولید می‌شوند؛ هر چند که مکانیسم‌های آن هنوز به خوبی شناخته نشده است (۱۵). سیتوکین‌های التهابی مثل TNF- α و IL-1 β می‌توانند سبب افزایش HIF-1 آلفا شوند (۳۵). هر دوی این سیتوکین‌ها از طریق تحریک مسیر سیگنالی NFkB باعث تحریک HIF-1 آلفا می‌شوند. فرآورده‌های باکتریایی مثل لیپوپلی ساکارید نیز می‌توانند سبب تحریک فعالیت HIF-1 آلفا شود که این اثر نیز یا از طریق مسیر NFkB و یا تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن است (۳۶). HIF در التهاب تومور نیز می‌تواند نقش زیادی داشته باشد (۱۶).

نقش گیرنده‌های Toll-like (TLRs) در آنژیوژنز

اگر چه ارتباط بین التهاب و آنژیوژنز به خصوص در بسیاری از بیماری‌های التهابی مزمن مطرح شده است، اما تاکنون نقش Toll-like receptors (TLRs) در این فرایند ناشناخته باقی مانده است. باکتری‌ها و اجزای دیواره‌ی سلولی آن‌ها می‌توانند توسط سلول‌های ایمنی بدن شناسایی شوند و سیستم ایمنی ذاتی را از طریق گیرنده‌های آنتی‌ژن باکتریایی فعال نمایند. یکی از این گیرنده‌ها، گیرنده‌ی لیپوپلی ساکارید یا CD14 است که به طور قطعی می‌تواند در جلوگیری یا افزایش ورود باکتری‌ها به بافت‌های میزبان مؤثر باشد (۳۷). گیرنده‌های TLRs که نقش مهمی در سیستم ایمنی دارند، می‌توانند لیپوپلی ساکارید را در سیستم گردش خون تشخیص دهند (۳۸).

مطالعات نشان داده است که آگونیست‌های TLR در محیط‌های *In vitro* قادر به افزایش بیان و ترشح عوامل آنژیوژنیک از انواع مختلف سلولی هستند و اغلب این مطالعات بر روی ارتباط لیپوپلی ساکارید و VEGF متمرکز شده‌اند و تعداد مطالعات *In vivo* در شرایط فیزیولوژیک یا مدل‌های پاتوفیزیولوژیک بسیار محدود است (۳۹-۴۰). این گیرنده‌ها، نقش بسیار زیادی در بیماری‌هایی که با آنژیوژنز همراه هستند، مانند بیماری‌های خود ایمن (مثل پسروریازیس)، رتینوپاتی دیابتی، ترومبوز و بیماری‌های التهابی مثل آرتریت، آترواسکلروز و سرطان دارند (۴۰) و پیشنهاد شده است که

اندوتلیال نیز عواملی ترشح می‌کنند که سبب کموتاکسی و افزایش اثرات آنژیوژنیک منوسیتها/ماکروفاژها می‌گردند و بدین ترتیب، یک چرخه‌ی بازخورد مثبت ایجاد می‌کنند.

۲- ماکروفاژها به دلیل داشتن مقدار زیادی آنزیم‌های پروتئولیتیک مثل متالوپروتینازها، قادرند ماتریکس خارج سلولی را تخریب کنند و بدین ترتیب، نفوذ پذیری اندوتلیال را افزایش می‌دهند و به مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و ایجاد عروق جدید کمک می‌کنند (۵۵، ۵۰).

۳- منوسیت‌ها/ماکروفاژها از نظر نشانگرهای سطح سلولی شباهت زیادی با سلول‌های اندوتلیال دارند؛ به طوری که در شرایط آنژیوژنیک، پیش‌سازهای منوسیت‌ها/ماکروفاژها می‌توانند به سلول‌هایی شبیه سلول اندوتلیال تمایز یابند (۵۶). ماکروفاژها، همچنین عواملی ترشح می‌کنند که می‌توانند سایر سلول‌ها مثل سلول‌های اندوتلیال یا فیبروبلاست را به تولید عوامل آنژیوژنیک مثل VEGF تحریک نمایند (۵۷).

نوتروفیل‌ها

نوتروفیل‌ها منبع اصلی تولید VEGF هستند (۵۹-۵۸، ۲۰) که نقش زیادی در فرایند آنژیوژنز دارد. در بیماری آندومتريوز، افزایش تولید VEGF توسط نوتروفیل‌ها، یکی از مهم‌ترین علل افزایش آنژیوژنز در این بیماری است (۶۰). اثبات شده است که حذف CD18 از نوتروفیل‌ها سبب کاهش بهبود زخم در مدل حیوانی به دلیل کاهش آنژیوژنز می‌شود (۶۱). مشخص شده است که نوتروفیل‌ها به همراه سلول‌های دندریتیک، تولید VEGF و سایر عوامل آنژیوژنیک مثل HGF و FGF2 را تحریک می‌کنند (۵۹).

آنژیوژنز وابسته به نوتروفیل‌ها، نقش مهمی در رشد و پیشرفت تومور نیز دارد. ضمن این که نوتروفیل‌ها نقش واسطه‌ای مهمی نیز در ایجاد آنژیوژنز القا شده توسط ایترلوکین-۸ دارند. به همین دلیل، نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها به عنوان هدف اصلی درمان‌های آنتی‌آنژیوژنزی ضد سرطان محسوب می‌شوند؛ به طوری که بسیاری از ترکیباتی که در محیط‌های *In vivo* و *In vitro* جهت مهار التهاب و آنژیوژنز مورد استفاده قرار می‌گیرند، به طور مؤثری بر نوتروفیل‌ها اثر می‌گذارند (۴۸-۵۰).

سلول‌های کشنده‌ی طبیعی (Natural killer cells)

سطح بالای VEGF در بافت تومور، می‌تواند سبب فراخوانی لکوسیت‌ها و سلول‌های کشنده‌ی طبیعی (NK یا Natural killer) در عروق تومور شود (۲۰). VEGF می‌تواند سبب القای ملکول‌های اتصالی ICAM-1 و VCAM-1 در سلول‌های اندوتلیال و فراخوانی بیشتر سلول‌های NK گردد (۶۳-۶۲). در مقابل، این سلول‌ها ممکن است به عنوان یک عامل آنتی‌آنژیوژنیک نیز مطرح باشند؛ به طوری که

آنژیوژنز نیز در رشد تومور بسیار ضروری است؛ چرا که شبکه‌ی عروقی جدید با نفوذ پذیری خود در تأمین اکسیژن و مواد غذایی به سلول‌های تومورال نقش دارد. تعداد زیادی عامل رشد مانند VEGF از سلول‌های تومور ترشح می‌شوند. از سوی دیگر، ماکروفاژهای موجود در تومور که از آن‌ها به عنوان Tumor-associated macrophage یا TAM نام برده می‌شود، VEGF را به میزان زیادی بیان می‌کنند و به طور مستقیم با آنژیوژنز در ارتباط هستند (۴۸).

نقش سلول‌های التهابی در آنژیوژنز

ماکروفاژها

ماکروفاژها در محیط‌های مختلف و یا بر اساس عوامل تحریکی مختلف، فنوتیپ‌های متفاوتی دارند (۲۰). فنوتیپ M2 آن، در بازسازی بافتی و آنژیوژنز نقش دارد و همین فنوتیپ است که در تومورها به عنوان فنوتیپ غالب مشاهده می‌گردد و همان‌طور که اشاره شد، به عنوان ماکروفاژهای مرتبط با تومور یا TAM نامیده می‌شوند (۴۳). ماکروفاژها قادرند تعداد زیادی عامل رشد از جمله VEGF را ترشح کنند که به پروتئولیز ماتریکس خارج سلولی کمک می‌کند و در نتیجه، سبب تقویت پدیده‌ی آنژیوژنز می‌شود (۴۹).

چنانچه ماکروفاژها در معرض کمبود اکسیژن قرار گیرند، مثل شرایطی که در تومور وجود دارد، بیان ژن بسیاری از عوامل رشد مانند VEGF، Placenta growth factor (PlGF)، FGF2، HGF، PDGF و آنژیوپوتین (Angiopoietin) افزایش می‌یابد (۱۴). ماکروفاژها در شرایط کمبود اکسیژن انواع ماتریکس پروتازها نظیر MMP9 و MMP12 (Matrix metalloproteinase) را ترشح می‌کنند (۵۰). اثر VEGF بر سلول‌های التهابی مثل منوسیت‌ها/ماکروفاژها از طریق گیرنده‌ی VEGFR-1 صورت می‌گیرد (۵۱) و از سوی دیگر، نشان داده شده است که ماکروفاژها نیز می‌توانند ژن VEGFR-1 (flt-1) را بیان نمایند (۵۲) و در پاسخ به لیگاند‌های VEGFR-1، فعالیت بیولوژیکی ماکروفاژها تغییر می‌کند (۵۳). مطالعات در مدل بررسی آنژیوژنز حلقه‌ی آنورت، نشان می‌دهد که در پاسخ به VEGF و آنژیوپوتین-۱، ماکروفاژها فعال می‌شوند و سیتوکین‌های التهابی نیز القا می‌شوند (۵۴).

منوسیت‌ها/ماکروفاژها از طریق ۳ مکانیسم می‌توانند آنژیوژنز را تحریک نمایند:

۱- ترشح بسیاری از عوامل آنژیوژنیک مثل VEGF، عوامل شیمیایی یا کموکاین، ایترلوکین-۸، TGF بتا، PDGF و TNF آلفا (۵۵). بسیاری از این عوامل از طریق تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال عمل می‌کنند. ارتباط بین سلول‌های اندوتلیال و منوسیت‌ها/ماکروفاژها یک ارتباط دو طرفه است؛ چرا که سلول‌های

ملانوما، اندازه‌ی تومور را افزایش داده است (۷۳). اینترلوکین-۱ بتا، یک مهار کننده‌ی ترشح اسید معده است و مشخص شده است که در بیماری‌هایی که با التهاب مزمن همراه هستند، مثل گاستریت که با کاهش ترشح اسید و در نتیجه عفونت با هلیکوباکتر پیلوری ایجاد می‌شود، شانس ابتلا به سرطان معده افزایش می‌یابد (۱۹).

همچنین، اینترلوکین-۱ بتا در تسریع رشد در تومورهای مثل لوسمی‌ها و سرطان معده نقش دارد. اینترلوکین-۱، سبب تکثیر سلول‌های اندوتلیال، افزایش بیان ملکول‌های اتصال و تولید سیتوکین‌هایی می‌شود که در کنترل آنژیوژنز نقش دارند (۷۲). در مطالعات *In vivo* نیز اثرات آنژیوژنیک اینترلوکین-۱ بتا نشان داده شده است (۷۴-۷۵). اینترلوکین-۱ آلفا نیز آنژیوژنز را تحریک می‌کند و سبب افزایش بیان VEGF از طریق مسیر VEGFR-2 می‌شود (۷۶).

همان‌طور که اشاره شد، یکی از مکانیسم‌هایی که مطرح کننده‌ی ارتباط بین التهاب و رشد تومور می‌باشد، عامل القا شونده توسط کمبود اکسیژن یا HIF-1 α است. نشان داده شده است که اینترلوکین-۱، سبب افزایش بیان این عامل در برخی سرطان‌ها مثل سرطان ریه می‌شود (۱۹).

TNF- α نه تنها توسط سلول‌های ماکروفاژ ترشح می‌شود، بلکه توسط سلول‌های استرومال و سلول‌های سرطانی نیز ترشح می‌گردد. در فرایند التهاب و آنژیوژنز، TNF- α به عنوان یک عامل آنژیوژنیک شناخته می‌شود؛ به طوری که در فرایندهای فیزیولوژیک مثل ترمیم زخم، با افزایش آنژیوژنز به ترمیم زخم کمک می‌کند و در شرایط پاتولوژیک مثل تومورها، سبب رشد تومور می‌شود (۱۹). TNF- α از طریق افزایش بیان VEGF-A و FGF-2، سبب القای آنژیوژنز می‌شود (۷۷). برخی مطالعات مطرح کرده‌اند که TNF- α نقش دوگانه‌ای بر آنژیوژنز دارد. از یک سو، TNF- α با دز بالا سبب مهار آنژیوژنز در مدل دیسک در موش‌ها می‌شود؛ در حالی که با دز کم، سبب تسریع واسکولاریزاسیون آن ناحیه می‌گردد (۷۸).

دز کم TNF- α ، سبب افزایش آنژیوژنز و رشد تومور در حیوان آزمایشگاهی می‌شود و سبب ایجاد سلول‌های میلوئیدی می‌شود که خصوصیت پروآنژیوژنیک دارند (۷۹). تومورهایی که از سلول‌های فاقد TNF- α منشأ می‌گیرند، در مقایسه با سلول‌های توموری معمولی، رگ‌زایی و قدرت مهاجمی کمتری دارند (۸۰).

از جمله سیتوکین‌های با اثرات آنتی آنژیوژنیک، اینترلوکین-۱۲ و اینترفرون گاما هستند. اینترلوکین-۱۲ با اثرات آنتی آنژیوژنیک، سبب تحلیل رشد تومور می‌شود. این اثر، می‌تواند به صورت مستقیم و یا از طریق اینترفرون گاما باشد (۸۱). اینترلوکین-۱۲، در محیط *In vitro* سبب مهار تولید VEGF می‌شود و همراه با سایر داروهای آنتی آنژیوژنیک می‌تواند سبب مهار رشد تومور، نئواسکولاریزاسیون

با تولید اینترفرون گاما، می‌تواند در فعالیت آنتی آنژیوژنیک القا شده توسط اینترلوکین-۱۲ نقش داشته باشد (۶۴)، اما در بافت‌هایی مثل بافت رحم، مشاهده شده است که این سلول‌ها، سبب افزایش آنژیوژنز می‌شوند که این افزایش البته تحت کنترل دو عامل تحریک کننده و مهار کننده آنژیوژنز یعنی اینترلوکین-۱۸ و اینترلوکین-۱۲ است (۶۵).

سلول‌های دندریتیک

این سلول‌ها، اغلب به عنوان یک سلول عرضه کننده‌ی آنتی ژن (*Antigen presenting cells*) شناخته شده‌اند، اما مطالعات نشان داده است که در فرایند آنژیوژنز نیز نقش دارند (۲۰). این سلول‌ها، ممکن است با تولید و ترشح عوامل پروآنژیوژنیک و یا تمایز آن‌ها به سلول‌های شبه اندوتلیال، سبب تسریع آنژیوژنز یا واسکولوزنز شوند. به عنوان مثال، اثبات شده است که سلول‌های دندریتیک فعال شده در حضور عوامل آنتی آنژیوژنیک مثل اینترلوکین-۱۰، می‌توانند تولید VEGF نمایند (۶۶).

ماست سل‌ها

سلول‌های ماست سل موجود در تومور، نقش مهمی در ایجاد آنژیوژنز دارند (۶۷). مطالعات در مدل‌های آدنوکارسینوم سرطان و کارسینوم اپیدرموئید نشان داده است که سلول‌های ماست سل در رشد و مهاجم سرطان نقش دارد (۶۸). بیشتر سرطان‌های کولون، از پولیپ‌ها منشأ می‌گیرند و مشاهده شده است که ماست سل‌ها به تعداد زیادی در پولیپ‌ها وجود دارند و از بین بردن ماست سل‌ها سبب فروکش کردن پولیپ‌ها می‌شود (۶۹). ماست سل‌ها می‌توانند عوامل آنژیوژنیک مثل آنژیوپوپتین-۱ شوند که نقش مهمی در عروق جدید تومور دارد (۷۰).

نقش عوامل التهابی در آنژیوژنز

تعدادی از عوامل التهابی، آنژیوژنز را به صورت غیر مستقیم و اغلب در محیط *In vivo* تحریک می‌کنند. در حالی که تعدادی دیگر به صورت مستقیم و در محیط *In vitro* سبب تکثیر و مهاجرت سلول و تمایز سلول‌ها می‌شوند (۷۱، ۱۹). از جمله شناخته شده‌ترین سیتوکین‌های التهابی که نقش آنژیوژنیک آن‌ها نیز شناخته شده است، اینترلوکین-۱ و TNF- α می‌باشند.

سه ملکول اینترلوکین-۱ آلفا، اینترلوکین-۱ بتا و آنیگونیست گیرنده‌ی اینترلوکین-۱ (IL-1Ra) با اینترلوکین-۱ ارتباط دارند. اینترلوکین-۱، اغلب توسط منوسیت‌های فعال شده و ماکروفاژها ترشح می‌شود. اثرات اینترلوکین-۱ بتا بر آنژیوژنز در مطالعات مختلف متناقض است. از یک سو، نشان داده شده است که این سیتوکین، اثرات کشندگی سلولی و تحلیل توموری در محیط *In vitro* دارد (۷۲) و از سوی دیگر، تجویز آن به موش‌های مبتلا به

و رشد سلول‌های اندوتلیال گردد (۸۲، ۱۹).

اینترفرون گاما، اثرات آنتی آنژیوژنیک در شرایط فیزیولوژیک مثل ترمیم زخم و یا در شرایط پاتولوژیک مثل تومورها را به همراه دارد؛ به طوری که این اثرات در تومورهای مغز یا دستگاه گوارش نشان داده شده است (۱۹). اعتقاد بر این است که اینترفرون گاما، اثرات آنتی آنژیوژنیک اینترلوکین-۱۲ را واسطه‌گری می‌کند (۸۳).

اینترلوکین-۸ که در تومورها، بافت استرومال و سلول‌های اندوتلیال القا می‌شود، نقش زیادی در رشد تومور، آنژیوژنز و متاستاز دارد. این سیتوکین، سبب فسفریلاسیون گیرنده‌ی نوع دوی VEGF (VEGFR-2) در سلول‌های اندوتلیال می‌شود و نفوذ پذیری سد اندوتلیالی را تنظیم می‌کند و از سوی دیگر، سبب القا و افزایش فعالیت HIF-1 α در سلول‌های سرطان پروستات می‌شود (۸۴-۸۵).

اینترلوکین-۶ نیز یک عامل آنژیوژنیک است که از سلول‌های تومور آزاد می‌شود و سطوح بالای آن با میزان VEGF در سرطان‌های کولون و معده همراه است (۸۶). اینترلوکین-۶، سبب القای بیان VEGF به صورت وابسته به دز در سلول‌های سرطان معده می‌شود (۸۷). همچنین، می‌تواند از طریق مسیر STAT3 سبب تسریع

آنژیوژنز در سرطان سرویکس رحم می‌شود (۸۸).

TGF- β یک عامل دیگر آنژیوژنیک است که سطوح بالای آن با میزان آنژیوژنز در سرطان پروستات ارتباط مستقیمی دارد (۸۹). همچنین، سطوح TGF- β با میزان بیان VEGF در سرطان معده ارتباط مستقیم دارد (۹۰). نشان داده شده است که موش‌های فاقد ژن TGF- β اختلالات واضحی در آنژیوژنز را نشان می‌دهند (۹۱).

نتیجه‌گیری

آنژیوژنز، یک فرایند پیچیده است که در آن تعداد زیادی از انواع مختلف سلول‌ها و واسطه‌ها دخالت دارند. سلول‌های التهابی به خصوص ماکروفاژها، منوسیت‌ها و لنگوسیت‌های T می‌توانند با ترشح یک سری از سیتوکین‌های التهابی و ضد التهابی در فرایند آنژیوژنز نقش داشته باشند و بر تکثیر سلول‌های اندوتلیال، میزان بقا، آپوپتوز یا مرگ سلولی و مهاجرت آن‌ها اثرگذار باشند. شناخت هر چه بیشتر ارتباط بین عوامل التهابی و آنژیوژنیک/آنتی آنژیوژنیک، می‌تواند به فهم بهتر پاتوفیزیولوژی بیماری‌های التهابی مزمن و تومورها کمک شایانی نماید و چه بسا در فرایند درمان آن‌ها اثرگذار باشد.

References

- Benelli R, Lorusso G, Albin A, Noonan DM. Cytokines and chemokines as regulators of angiogenesis in health and disease. *Curr Pharm Des* 2006; 12(24): 3101-15.
- Charo IF, Taubman MB. Chemokines in the pathogenesis of vascular disease. *Circ Res* 2004; 95(9): 858-66.
- Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 2006; 354(6): 610-21.
- Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002; 420(6917): 853-9.
- Costa C, Incio J, Soares R. Angiogenesis and chronic inflammation: cause or consequence? *Angiogenesis* 2007; 10(3): 149-66.
- Griffioen AW, Molema G. Angiogenesis: potentials for pharmacologic intervention in the treatment of cancer, cardiovascular diseases, and chronic inflammation. *Pharmacol Rev* 2000; 52(2): 237-68.
- Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 2000; 6(4): 389-95.
- Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med* 2003; 9(6): 653-60.
- Khazaei M, Fallahzadeh AR, Sharifi MR, Afsharmoghaddam N, Javanmard SH, Salehi E. Effects of diabetes on myocardial capillary density and serum angiogenesis biomarkers in male rats. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66(8): 1419-24.
- Tahergerabi Z, Khazaei M. The relationship between inflammatory markers, angiogenesis, and obesity. *ARYA Atheroscler* 2013; 9(4): 247-53.
- Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000; 407(6801): 249-57.
- Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 2005; 438(7070): 932-6.
- Tahergerabi Z, Khazaei M. A review on angiogenesis and its assays. *Iran J Basic Med Sci* 2012; 15(6): 1110-26.
- Murdoch C, Muthana M, Lewis CE. Hypoxia regulates macrophage functions in inflammation. *J Immunol* 2005; 175(10): 6257-63.
- Imtiyaz HZ, Simon MC. Hypoxia-inducible factors as essential regulators of inflammation. *Curr Top Microbiol Immunol* 2010; 345: 105-20.
- Mamlouk S, Wielockx B. Hypoxia-inducible factors as key regulators of tumor inflammation. *Int J Cancer* 2013; 132(12): 2721-9.
- Paul SA, Simons JW, Mabeesh NJ. HIF at the crossroads between ischemia and carcinogenesis. *J Cell Physiol* 2004; 200(1): 20-30.
- Keeley EC, Mehrad B, Strieter RM. Chemokines as mediators of neovascularization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(11): 1928-36.
- Naldini A, Carraro F. Role of inflammatory mediators in angiogenesis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4(1): 3-8.
- Noonan DM, de Lerma BA, Vannini N, Mortara L, Albin A. Inflammation, inflammatory cells and angiogenesis: decisions and indecisions. *Cancer Metastasis Rev* 2008; 27(1): 31-40.
- Forstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J* 2012; 33(7): 829-837.

22. Lei J, Vodovotz Y, Tzeng E, Billiar TR. Nitric oxide, a protective molecule in the cardiovascular system. *Nitric Oxide* 2013; 35: 175-85.
23. Khazaei M, Moien-Afshari F, Laher I. Vascular endothelial function in health and diseases. *Pathophysiology* 2008; 15(1): 49-67.
24. Amjadi F, Javanmard SH, Zarkesh-Esfahani H, Khazaei M, Narimani M. Leptin promotes melanoma tumor growth in mice related to increasing circulating endothelial progenitor cells numbers and plasma NO production. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; 30: 21.
25. Nematollahi S, Nematbakhsh M, Haghjooyjavanmard S, Khazaei M, Salehi M. Inducible nitric oxide synthase modulates angiogenesis in ischemic hindlimb of rat. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2009; 153(2): 125-9.
26. Elmi S, Sallam NA, Rahman MM, Teng X, Hunter AL, Moien-Afshari F, et al. Sulfaphenazole treatment restores endothelium-dependent vasodilation in diabetic mice. *Vascul Pharmacol* 2008; 48(1): 1-8.
27. Scott DW, Patel RP. Endothelial heterogeneity and adhesion molecules N-glycosylation: implications in leukocyte trafficking in inflammation. *Glycobiology* 2013; 23(6): 622-33.
28. Ley K. Pathways and bottlenecks in the web of inflammatory adhesion molecules and chemoattractants. *Immunol Res* 2001; 24(1): 87-95.
29. Nematbakhsh M, Ghadesi M, Hosseinbalam M, Khazaei M, Gharagozloo M, Dashti G, et al. Oestrogen promotes coronary angiogenesis even under normoxic conditions. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 103(3): 273-7.
30. Karin M, Lin A. NF-kappaB at the crossroads of life and death. *Nat Immunol* 2002; 3(3): 221-7.
31. Pacifico F, Leonardi A. NF-kappaB in solid tumors. *Biochem Pharmacol* 2006; 72(9): 1142-52.
32. Fiedler U, Augustin HG. Angiopoietins: a link between angiogenesis and inflammation. *Trends Immunol* 2006; 27(12): 552-8.
33. Frantz S, Vincent KA, Feron O, Kelly RA. Innate immunity and angiogenesis. *Circ Res* 2005; 96(1): 15-26.
34. Ramakrishnan S, Anand V, Roy S. Vascular endothelial growth factor signaling in hypoxia and inflammation. *J Neuroimmune Pharmacol* 2014; 9(2): 142-60.
35. Jung Y, Isaacs JS, Lee S, Trepel J, Liu ZG, Neckers L. Hypoxia-inducible factor induction by tumour necrosis factor in normoxic cells requires receptor-interacting protein-dependent nuclear factor kappa B activation. *Biochem J* 2003; 370(Pt 3): 1011-7.
36. Fang HY, Hughes R, Murdoch C, Coffelt SB, Biswas SK, Harris AL, et al. Hypoxia-inducible factors 1 and 2 are important transcriptional effectors in primary macrophages experiencing hypoxia. *Blood* 2009; 114(4): 844-59.
37. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med* 2013; 34(1): 39-58.
38. Backhed F, Normark S, Schweda EK, Oscarson S, Richter-Dahlfors A. Structural requirements for TLR4-mediated LPS signalling: a biological role for LPS modifications. *Microbes Infect* 2003; 5(12): 1057-63.
39. Grote K, Schutt H, Schieffer B. Toll-like receptors in angiogenesis. *ScientificWorldJournal* 2011; 11: 981-91.
40. Murad S. Toll-like receptor 4 in inflammation and angiogenesis: a double-edged sword. *Front Immunol* 2014; 5: 313.
41. Satoh M, Ishikawa Y, Minami Y, Takahashi Y, Nakamura M. Role of Toll like receptor signaling pathway in ischemic coronary artery disease. *Front Biosci* 2008; 13: 6708-15.
42. Pinhal-Enfield G, Ramanathan M, Hasko G, Vogel SN, Salzman AL, Boons GJ, et al. An angiogenic switch in macrophages involving synergy between Toll-like receptors 2, 4, 7, and 9 and adenosine A(2A) receptors. *Am J Pathol* 2003; 163(2): 711-21.
43. Wu WK, Llewellyn OP, Bates DO, Nicholson LB, Dick AD. IL-10 regulation of macrophage VEGF production is dependent on macrophage polarisation and hypoxia. *Immunobiology* 2010; 215(9-10): 796-803.
44. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285(21): 1182-6.
45. Landskron G, de la Fuente M, Thuwajit P, Thuwajit C, Hermoso MA. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. *J Immunol Res* 2014; 2014: 149185.
46. Yan L, Anderson GM, DeWitte M, Nakada MT. Therapeutic potential of cytokine and chemokine antagonists in cancer therapy. *Eur J Cancer* 2006; 42(6): 793-802.
47. Khazaei M, Saeidi H, Shabanikia N, Kalantari E, Tahergerabi Z. Changes of serum inflammatory markers after gamma-secretase inhibitor administration mice. *J Isfahan Med Sch* 2013; 31(233): 486-92. [In Persian].
48. Kim OH, Kang GH, Noh H, Cha JY, Lee HJ, Yoon JH, et al. Proangiogenic TIE2(+)/CD31 (+) macrophages are the predominant population of tumor-associated macrophages infiltrating metastatic lymph nodes. *Mol Cells* 2013; 36(5): 432-8.
49. Ferrara N. The role of VEGF in the regulation of physiological and pathological angiogenesis. *EXS* 2005; (94): 209-31.
50. Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(3): 161-74.
51. Clauss M, Pipp F, Issbrucker K, Weich H, Heil M, Schaper W. Dissection of monocyte and endothelial activities by using VEGF-receptor specific ligands. *Adv Exp Med Biol* 2003; 522: 75-82.
52. Sawano A, Iwai S, Sakurai Y, Ito M, Shitara K, Nakahata T, et al. Flt-1, vascular endothelial growth factor receptor 1, is a novel cell surface marker for the lineage of monocyte-macrophages in humans. *Blood* 2001; 97(3): 785-91.
53. Barleon B, Sozzani S, Zhou D, Weich HA, Mantovani A, Marme D. Migration of human monocytes in response to vascular endothelial growth factor (VEGF) is mediated via the VEGF receptor flt-1. *Blood* 1996; 87(8): 3336-43.
54. Aplin AC, Gelati M, Fogel E, Carnevale E, Nicosia RF. Angiopoietin-1 and vascular endothelial growth factor induce expression of inflammatory cytokines before angiogenesis. *Physiol Genomics* 2006; 27(1): 20-8.

55. Moldovan L, Moldovan NI. Role of monocytes and macrophages in angiogenesis. *EXS* 2005; (94): 127-46.
56. Anghelina M, Moldovan L, Zabuawala T, Ostrowski MC, Moldovan NI. A subpopulation of peritoneal macrophages form capillarylike lumens and branching patterns in vitro. *J Cell Mol Med* 2006; 10(3): 708-15.
57. Bonnet CS, Walsh DA. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(1): 7-16.
58. Heryanto B, Girling JE, Rogers PA. Intravascular neutrophils partially mediate the endometrial endothelial cell proliferative response to oestrogen in ovariectomised mice. *Reproduction* 2004; 127(5): 613-20.
59. Benelli R, Albini A, Noonan D. Neutrophils and angiogenesis: potential initiators of the angiogenic cascade. *Chem Immunol Allergy* 2003; 83: 167-81.
60. Na YJ, Yang SH, Baek DW, Lee DH, Kim KH, Choi YM, et al. Effects of peritoneal fluid from endometriosis patients on the release of vascular endothelial growth factor by neutrophils and monocytes. *Hum Reprod* 2006; 21(7): 1846-55.
61. Schrufer R, Sulyok S, Schymeinsky J, Peters T, Scharffetter-Kochanek K, Walzog B. The proangiogenic capacity of polymorphonuclear neutrophils delineated by microarray technique and by measurement of neovascularization in wounded skin of CD18-deficient mice. *J Vasc Res* 2006; 43(1): 1-11.
62. Melder RJ, Koenig GC, Munn LL, Jain RK. Adhesion of activated natural killer cells to tumor necrosis factor-alpha-treated endothelium under physiological flow conditions. *Nat Immunol* 1996; 15(2-3): 154-63.
63. Jain RK, Koenig GC, Dellian M, Fukumura D, Munn LL, Melder RJ. Leukocyte-endothelial adhesion and angiogenesis in tumors. *Cancer Metastasis Rev* 1996; 15(2): 195-204.
64. Yao L, Sgadari C, Furuke K, Bloom ET, Teruya-Feldstein J, Tosato G. Contribution of natural killer cells to inhibition of angiogenesis by interleukin-12. *Blood* 1999; 93(5): 1612-21.
65. Chaouat G, Ledee-Bataille N, Dubanchet S. Immune cells in uteroplacental tissues throughout pregnancy: a brief review. *Reprod Biomed Online* 2007; 14(2): 256-66.
66. Riboldi E, Musso T, Moroni E, Urbinati C, Bernasconi S, Rusnati M, et al. Cutting edge: proangiogenic properties of alternatively activated dendritic cells. *J Immunol* 2005; 175(5): 2788-92.
67. Ribatti D, Crivellato E. Mast cells, angiogenesis, and tumour growth. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822(1): 2-8.
68. Flynn EA, Schwartz JL, Shklar G. Sequential mast cell infiltration and degranulation during experimental carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991; 117(2): 115-22.
69. Gounaris E, Erdman SE, Restaino C, Gurish MF, Friend DS, Gounari F, et al. Mast cells are an essential hematopoietic component for polyp development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(50): 19977-82.
70. Nakayama T, Yao L, Tosato G. Mast cell-derived angiopoietin-1 plays a critical role in the growth of plasma cell tumors. *J Clin Invest* 2004; 114(9): 1317-25.
71. Jackson JR, Seed MP, Kircher CH, Willoughby DA, Winkler JD. The codependence of angiogenesis and chronic inflammation. *FASEB J* 1997; 11(6): 457-65.
72. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996; 87(6): 2095-147.
73. Weinreich DM, Elaraj DM, Puhlmann M, Hewitt SM, Carroll NM, Feldman ED, et al. Effect of interleukin 1 receptor antagonist gene transduction on human melanoma xenografts in nude mice. *Cancer Res* 2003; 63(18): 5957-61.
74. Apte RN, Voronov E. Interleukin-1--a major pleiotropic cytokine in tumor-host interactions. *Semin Cancer Biol* 2002; 12(4): 277-90.
75. Bar D, Apte RN, Voronov E, Dinarello CA, Cohen S. A continuous delivery system of IL-1 receptor antagonist reduces angiogenesis and inhibits tumor development. *FASEB J* 2004; 18(1): 161-3.
76. Salven P, Hattori K, Heissig B, Rafii S. Interleukin-1alpha promotes angiogenesis in vivo via VEGFR-2 pathway by inducing inflammatory cell VEGF synthesis and secretion. *FASEB J* 2002; 16(11): 1471-3.
77. Fisher DT, Appenheimer MM, Evans SS. The two faces of IL-6 in the tumor microenvironment. *Semin Immunol* 2014; 26(1): 38-47.
78. Fajardo LF, Kwan HH, Kowalski J, Prionas SD, Allison AC. Dual role of tumor necrosis factor-alpha in angiogenesis. *Am J Pathol* 1992; 140(3): 539-44.
79. Li B, Vincent A, Cates J, Brantley-Sieders DM, Polk DB, Young PP. Low levels of tumor necrosis factor alpha increase tumor growth by inducing an endothelial phenotype of monocytes recruited to the tumor site. *Cancer Res* 2009; 69(1): 338-48.
80. Kulbe H, Thompson R, Wilson JL, Robinson S, Hagemann T, Fatah R, et al. The inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha generates an autocrine tumor-promoting network in epithelial ovarian cancer cells. *Cancer Res* 2007; 67(2): 585-92.
81. Colombo MP, Trinchieri G. Interleukin-12 in anti-tumor immunity and immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev* 2002; 13(2): 155-68.
82. Yao L, Pike SE, Setsuda J, Parekh J, Gupta G, Raffeld M, et al. Effective targeting of tumor vasculature by the angiogenesis inhibitors vasostatin and interleukin-12. *Blood* 2000; 96(5): 1900-5.
83. Sgadari C, Angiolillo AL, Tosato G. Inhibition of angiogenesis by interleukin-12 is mediated by the interferon-inducible protein 10. *Blood* 1996; 87(9): 3877-82.
84. Seaton A, Scullin P, Maxwell PJ, Wilson C, Pettigrew J, Gallagher R, et al. Interleukin-8 signaling promotes androgen-independent proliferation of prostate cancer cells via induction of androgen receptor expression and activation. *Carcinogenesis* 2008; 29(6): 1148-56.
85. Waugh DJ, Wilson C. The interleukin-8 pathway in cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(21): 6735-41.
86. Eldesoky A, Shouma A, Mosaad Y, Elhawary A. Clinical relevance of serum vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in patients with

- colorectal cancer. *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17(3): 170-3.
87. Huang SP, Wu MS, Shun CT, Wang HP, Lin MT, Kuo ML, et al. Interleukin-6 increases vascular endothelial growth factor and angiogenesis in gastric carcinoma. *J Biomed Sci* 2004; 11(4): 517-27.
88. Wei LH, Kuo ML, Chen CA, Chou CH, Lai KB, Lee CN, et al. Interleukin-6 promotes cervical tumor growth by VEGF-dependent angiogenesis via a STAT3 pathway. *Oncogene* 2003; 22(10): 1517-27.
89. Wikstrom P, Stattin P, Franck-Lissbrant I, Damber JE, Bergh A. Transforming growth factor beta1 is associated with angiogenesis, metastasis, and poor clinical outcome in prostate cancer. *Prostate* 1998; 37(1): 19-29.
90. Saito H, Tsujitani S, Oka S, Kondo A, Ikeguchi M, Maeta M, et al. The expression of transforming growth factor-beta1 is significantly correlated with the expression of vascular endothelial growth factor and poor prognosis of patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1999; 86(8): 1455-62.
91. Dickson MC, Martin JS, Cousins FM, Kulkarni AB, Karlsson S, Akhurst RJ. Defective haematopoiesis and vasculogenesis in transforming growth factor-beta 1 knock out mice. *Development* 1995; 121(6): 1845-54.

Inflammation and Angiogenesis: Role of Inflammatory Cells and Mediators

Ali Rostami¹, Majid Khazaei²

Review Article

Abstract

Inflammation is not only a protective mechanism during tissue injury, but also has a key role in tissue repair. Cytokines and growth factors which are released during inflammation are critical for tissue repair and one of the well-known angiogenic factors is vascular endothelial growth factor. Angiogenesis involves endothelial cells as well as inflammatory cells which release several angiogenic factors. Hypoxia is the most important stimulator for inflammation and angiogenesis. Some of the inflammatory mediators are directly and/or indirectly alter angiogenesis and on the other hand, some of angiogenic factors have inflammatory effects. Therefore, it seems that there is a close relationship between angiogenesis and inflammation. This review evaluated the relationship between inflammation and angiogenesis and the role of inflammatory cells and mediators in angiogenesis process.

Keywords: Inflammation, Angiogenesis, Inflammatory cells

Citation: Rostami A, Khazaei M. **Inflammation and Angiogenesis: Role of Inflammatory Cells and Mediators.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(384): 612-22.

1- Associate Professor, Department of Pharmacology, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

2- Professor, Neurogenic Inflammation Research Center AND Department of Physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Corresponding Author: Majid Khazaei, Email: khazaeim@mums.ac.ir