مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال بیست و نهم/شماره ۱۳۲/هفته چهارم اردیبهشت ماه ۱۳۹۰
مقاله مروری
تاریخ دریافت: ۸۹/۱۱/۲۰ تاریخ پذیرش: ۹۰/۱/۲۸

# آنژیوژنز در سلامت و بیماری: نقش فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی

انسیه صالحی[۱]، فاطمه السادات امجدی[۲]، دکتر مجید خزاعی[۳]

## خلاصه

**مقدمه:** آنژیوژنز به تشکیل عروق خونی جدید از عروق موجود اطلاق می‌شود. این پدیده در شرایط پاتوفیزیولوژیکی مثل رتینوپاتی و نفروپاتی دیابتی، آترواسکلروز، اندومتریوز، هیپرتانسیون و رشد تومور دیده می‌شود. در حالی که آنژیوژنز در شرایط فیزیولوژیک در ترمیم زخم، تخمک‌گذاری و سیکل‌های قاعدگی روی می‌دهد. فرایند آنژیوژنز به تعادل بین فاکتورهای تحریک‌کننده و مهارکننده‌ی آنژیوژنز بستگی دارد. فاکتور کلیدی مؤثر در تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال که اساس تشکیل هر رگ جدیدی است فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی (Vascular Endothelial Growth Factor یا VEGF) است. استراتژی آنژیوژنز درمانی شامل مهار آنژیوژنز غیرطبیعی در مواردی هم‌چون دیابت و تومور و تحریک آنژیوژنز در بیماری‌های ایسکمیک قلبی یا بیماری‌های عروق محیطی یک روش جدید درمانی محسوب می‌گردد. در این مقاله‌ی مروری ابتدا به آنژیوژنز در شرایط فیزیولوژیک و عوامل مؤثر بر آن به خصوص VEGF و سپس نقش آن در برخی بیماری‌ها پرداخته شده است.

**واژگان کلیدی:** آنژیوژنز، فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی، پاتوفیزیولوژی، اندوتلیوم.

## مقدمه

عملکرد بافت‌های مختلف به طورمستقیم به شبکه‌ی عروقی آن بافت وابسته است. لذا زمانی که بافت جدیدی تشکیل می‌شود عروق خونی نیز بایستی توأم با آن به وجود آیند. به همین دلیل یکی از وقایع اولیه در امبریوژنز و رشد جنینی پیدایش سیستم عروق خونی است که به آن واسکولوژنز (Vasculogenesis) می‌گویند. واسکولوژنز با تمایز سلول‌های مزودرمی به همانژیوبلاست‌ها (که پیش‌ساز سلول‌های هماتوپوئتیک و سلول های اندوتلیال هستند) آغاز می‌گردد. با تمایز بیشتر، همانژیوبلاست‌ها به آنژیوبلاست تبدیل شده و با تجمع آنژیوبلاست ها جزایر خونی اولیه تشکیل می‌گردد. سپس این جزایر خونی با هم ادغام شده و شبکه‌ی اولیه‌ی عروقی که شامل مویرگ‌های نازک تشکیل شده توسط سلول‌های اندوتلیال است پدیدار می‌شود. واسکولوژنز با تشکیل شبکه‌ی عروقی مذکور و تغییر شکل آن در حین فرایند آنژیوژنز (که به معنی جوانه زدن عروق جدید از عروق قبلی است) ادامه می‌یابد (۱). اگرچه واسکولوژنز به طور عمده در دوران جنینی روی می‌دهد اما در بزرگسالان نیز این پدیده اتفاق می‌افتد. مکانیسم فرایند واسکولوژنز در بزرگسالان بدین صورت است که سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال از مغز استخوان وارد گردش خون محیطی شده و به مناطقی که فاکتور های محرک رگ‌زایی آزاد می‌کنند جذب می‌شوند و در تشکیل عروق جدید مشارکت می‌کنند (۳-۲).

دو فرایند دیگر نیز در خصوص رگ‌زایی وجود دارد که عبارتند از: آرتریوژنز و آنژیوژنز.

فرایند آرتریوژنز (Arteriogenesis) که یک مکانیسم دیگر جهت خون‌رسانی به بافت‌ها است به دو شکل اتفاق می‌افتد: ۱- عروق جانبی که از قبل وجود دارند (Collateral Vessel) فعال شده و به

[۱] دانشجوی کارشناسی ارشد، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
[۲] دانشجوی دکتری، گروه آناتومی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
[۳] دانشیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
**نویسنده‌ی مسؤول:** دکتر مجید خزاعی
Email: Khazaei@med.mui.ac.ir

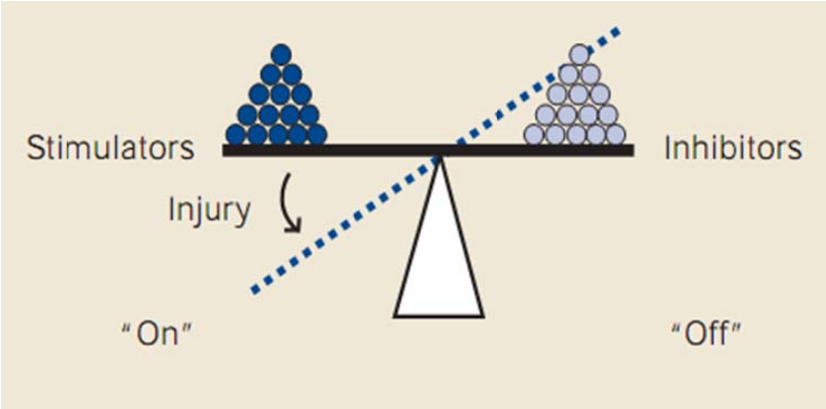


www.mui.ac.ir

عروق دارای عملکرد تبدیل می‌شوند. ۲- عروق جدید شکننده و ضعیفی که در فرایندهایی مثل آنژیوژنز تشکیل شده و تبدیل به عروق بالغ می‌شوند. در انسدادهای عروقی حاد یا مزمن فرایند اول سبب می‌شود تا عروق بزرگ توسط عروق جانبی محل انسداد را دور زده و با این عمل سبب بهبود خون‌رسانی به بافت یا ارگان دچار انسداد عروقی گردند. بنابراین استرس های همودینامیک (مثل افزایش جریان خون) عامل پیشبرد فرایند اول هستند(۲).

آنژیوژنز (Angiogenesis) یا رگ‌زایی به فرایند بیولوژیکی جوانه زدن رگ‌های جدید از رگ‌های موجود در بافت اطلاق می‌شود. این واژه برای نخستین بار توسط Hertig در سال ۱۹۳۵جهت توصیف تشکیل عروق در جفت به کار رفت (۳). پدیده‌ی آنژیوژنز برای اندام‌زایی و تکثیر و تمایز سلولی در طول دوره‌ی جنینی ضروری است. در انسان‌ها وحیوانات بالغ نیز این پدیده مشاهده شده است که می‌توان آن را به دو شکل فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیکی طبقه‌بندی کرد. آنژیوژنز فیزیولوژیکی که فرایندی به شدت تنظیم شده است در مواردی مثل ترمیم زخم، سیکل های قاعدگی، رشدجفت، لانه گزینی جنین و تخمک گذاری اتفاق می‌افتد، در حالی که آنژیوژنز پاتوفیزیولوژیکی که اشاره به تکثیر غیرقابل کنترل اندوتلیوم مویرگی دارد در بیماری هایی مثل رتینوپاتی دیابتی، آترواسکلروز، رشد و متاستاز تومورها، همانژیوم‌ها، پسوریازیس، اسکلرودرما، آرتریت روماتوئید و اندومتریوز دیده می‌شود (۴). مهار آنژیوژنز در این موارد می‌تواند موجب بهبود بیماری یا علایم آن شود در صورتی که در بیماری های ایسکمیک قلبی، تحریک فرایند آنژیوژنز و بهبود جریان خون در بافت ایسکمیک باعث بهبود شرایط بیمار می‌شود و می‌تواند به عنوان یکی از اهداف درمانی در این بیماران مطرح باشد. در حالت سلامت آنژیوژنز به وسیله‌ی تعادل بین فاکتورهای آنژیوژنیک و آنتی‌آنژیوژنیک تنظیم می‌گردد. زمانی که مقدار فاکتورهای رشد آنژیوژنیک بیشتر از مهارکننده‌های آنژیوژنز باشد تعادل به سمت رشد رگ‌های جدید جابه جا می‌شود اما وقتی مقدار مهارکننده‌ها بیشتر شود این فرایند متوقف می‌گردد (شکل ۱) (۵).

***مکانیسم آنژیوژنز:*** فرایند آنژیوژنز به فعل و انفعالات وسیع بین سلول‌ها و مولکول‌های مختلفی وابسته بوده و توسط پپتیدها و فاکتورهای تعدیل‌کننده‌ی متنوعی کنترل می‌شود (۶). به منظور جوانه زدن عروق، آبشاری از وقایع بایستی به وقوع بپیوندد که به طور خلاصه عبارتند از: ۱- تجزیه‌ی غشای پایه‌ی عروقی که از قبل وجود داشتند






www.mui.ac.ir

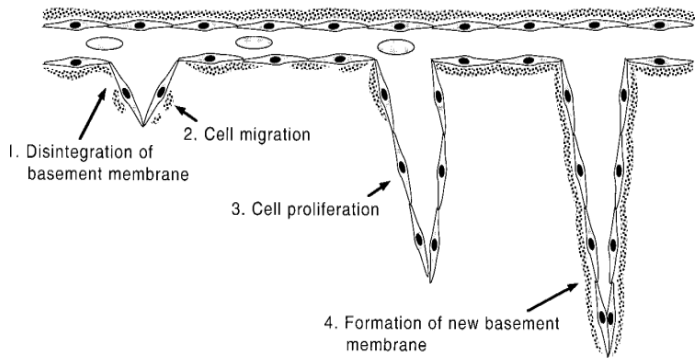
مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال بیست و نهم/شماره ۱۳۲/هفته چهارم اردیبهشت ماه ۱۳۹۰
مقاله مروری
تاریخ دریافت: ۸۹/۱۱/۲۰ تاریخ پذیرش: ۹۰/۱/۲۸

شکل ۱. تنظیم فیزیولوژیکی آنژیوژنز در اثر تعادل بین فاکتورهای محرک و مهارکننده‌ی آنژیوژنز تعیین می‌شود (۵).

۲- مهاجرت سلول های اندوتلیال به فضای بین بافتی و به سمت یک محرک آنژیوژنز ۳- تکثیرسلول‌های اندوتلیال ۴- تشکیل لامینا و غشای پایه‌ی جدید برای مویرگ‌های جدید و بلوغ عملکردی (شکل ۲) (۶).

***عوامل مؤثر بر آنژیوژنز:*** دم فعالیت بارز سلول‌های اندوتلیال در عروق بالغین ممکن است به علت ناکافی بودن محرک‌هایی مثل فاکتورهای رشد و یا حضور مهارکننده‌ها می‌باشد اما این عروق می‌توانند در پاسخ به نیرو های همودینامیک و عوامل متابولیکی فعالیت خود را از سر بگیرند (۷). عوامل همودینامیکی شامل فعالیت فیزیکی، Shear stress و کشش وارد بر دیواره عروق می‌باشد و عوامل متابولیکی شامل فاکتورهای رشد و داروهای مؤثر بر ایجاد آنژیوژنز می‌باشد (۷).

به طور کلی فاکتورهای مؤثر بر آنژیوژنز را می‌توان در دو گروه تحریک‌کننده و مهارکننده آنژیوژنز طبقه‌بندی کرد. این عوامل به طور خلاصه در جداول شماره‌ی ۱ و ۲ ارائه شده‌اند.




شکل ۲. مراحل آنژیوژنز (۶)

جدول ۱. عوامل محرک آنژیوژنز و اثرات فیزیولوژیک آن‌ها

| فاکتور | نام کامل | اثرات بیولوژیک |
|---|---|---|
| VEGF | فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی | افزایش مهاجرت و تکثیرسلول‌های اندوتلیال و تشکیل شبکه‌ی عروقی(۸) |
| FGF | فاکتور رشد فیبروبلاست | مهاجرت، تکثیر و تمایز سلول‌های اندوتلیال، پروتئولیز خارج سلولی (۹) |
| HGF | فاکتور رشد هپاتوسیت | کاهش آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال، ترمیم ماتریکس خارج سلولی(۱۰) |
| Angiopoietin1 | آنژیوپویتین ۱ | مهار آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال، تشکیل و پایداری شبکه‌ی عروقی(۱۱) |
| IL-8 | اینترلوکین ۸ | تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال، تشکیل تیوب مویرگی (۱۲) |
| TNF-α | فاکتور نکروز تومور آلفا | تمایز سلول‌های اندوتلیال، افزایش بیان VEGF و رسپتورهای آن (۱۳) |
| Angiogenin | آنژیوژنین | مهاجرت وتمایز سلول‌های اندوتلیال، القای فعال کننده‌ی پلاسمینوژن(۱۴) |
| TGF-α | فاکتوررشد تغییرشکل دهنده‌ی آلفا | تکثیر، مهاجرت و تمایز سلول‌های اندوتلیال (۱۳) |
| TGF-β | فاکتور رشد تغییر شکل دهنده‌ی بتا | تمایز سلول‌های اندوتلیال، مهار تکثیر سلول‌های اندوتلیال (۱۵) |
| Heparin | هپارین | تسهیل اتصال FGF،VEGF به رسپتورهای سلولی، افزایش سطح NO (۱۱) |
| Oestrogens | استروژن‌ها | تکثیر، مهاجرت و تمایز سلول‌های اندوتلیال (۱۶) |
| MMPs | ماتریکس متالوپروتئاز | تجزیه‌ی غشای پایه‌ی عروق قبلی، تهاجم و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال (۱۱) |
| E-selectin | E- سلکتین | مهاجرت و تمایز سلول‌های اندوتلیال (۱۷) |
| NO | نیتریک اکساید | مهاجرت و پرولیفراسیون سلول‌های اندوتلیال و مهار آپوپتوز (۱۸) |
| Leptin | لپتین | تکثیر سلول‌های اندوتلیال، افزایش بیان MMP (۱۹) |



www.mui.ac.ir

| | | |
|---|---|---|
| PDGF | فاکتور رشد مشتق از پلاکت | تکثیر، مهاجرت و تمایز سلول‌های اندوتلیال (۱۹) |
| IL-3 | اینترلوکین ۳ | تکثیر، مهاجرت و تمایز سلول‌های اندوتلیال (۱۱) |

**جدول ۲. عوامل مهارکننده‌ی آنژیوژنز و اثرات بیولوژیک آن‌ها**

| فاکتور | نام | اثرات بیولوژیک |
|---|---|---|
| Angiostatin | آنژیواستاتین | کاهش تکثیر و افزایش آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال (۲۰) |
| Endostatin | اندواستاتین | کاهش تکثیر وافزایش آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال (۲۱) |
| Tsp-1 | ترومبوسپوندین یک | کاهش تکثیر و افزایش آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال (۲۲) |
| Troponin I | تروپونین آی | کاهش تکثیر سلول‌های اندوتلیال (۲۳) |
| IL-4 | اینترلوکین چهار | کاهش مهاجرت سلول اندوتلیال (۲۴) |
| IFN-γ | اینترفرون گاما | کاهش تکثیر سلول‌های اندوتلیال (۱۱) |
| VEGI | مهارگر رشد اندوتلیال عروقی | کاهش مهاجرت سلول‌های اندوتلیال (۲۵) |
| Angiogenin-2 | آنژیوژنین دو | کاهش بلوغ عروق خونی، آنتاگونیزه کردن آنژیوژنین یک (۱۱) |
| Prolactin | پرولاکتین | کاهش TGFβ القاکننده‌ی آنژیوژنز (۲۶) |

***فاکتوررشد مشتق از اندوتلیوم (VEGF):*** فاکتور رشد مشتق از اندوتلیوم یا VEGF یک پروتئین همودیمر باند شونده‌ی به هپارین با وزن مولکولی ۴۵ کیلودالتون است که توانایی فعالیت پروآنژوژنیک هم در شرایط in vivo و هم در شرایط in vitro را داراست (۲۷). VEGF دارای ۷ ایزوفرم A، B، C، D، E، F و PIGF بوده که در نتیجه‌ی اسپلایسینگ متفاوت از ژن VEGF تولید می‌شوند. این ایزوفرم‌ها ازلحاظ وزن مولکولی و خواص بیولوژیکی با یکدیگر تفاوت دارند (۲۸). این گونه به نظر می‌رسد که VEGFA مهم‌ترین ایزوفرمی است که اعمال VEGF به آن نسبت داده می‌شود. بیان بیش از حد این ایزوفرم اثرات آنژیوژنیک قدرتمندی را در بافت‌های مختلف ایجاد می‌کند. هم‌چنین سبب افزایش نفوذ پذیری و گشاد شدن عروق می‌گردد (۲۹).

VEGF-A خود دارای زیرگونه‌های ۱۲۱، ۱۴۵، ۱۶۵، ۱۶۷، ۱۸۳، ۱۸۹ و ۲۰۵ می‌باشد که از نظر تعداد اسیدهای آمینه با هم فرق دارند. فراوان‌ترین نوع آن فرم ۱۶۵ بوده که گاهی به آن به اختصار VEGF گفته می‌شود (۳۰). VEGF یکی از مهم‌ترین فاکتورهای تحریک‌کننده‌ی آنژیوژنز بوده که اعمال میتوژنیکی و آنژیوژنزی خود را با واسطه‌ی دو رسپتور تیروزین‌کینازی به نام‌های گیرنده‌های ۱ و ۲ VEGF (VEGFR1 و VEGFR2) که بر روی سلول‌های اندوتلیال عروق قرار دارند اعمال می‌کند. مطالعات نشان داده است که VEGF نوع A و D دارای بیش‌ترین قدرت آنژیوژنزی هستند در حالی که VEGFهای نوع C و D در لنفوژنز مؤثرند (۳۱). هیپوکسی و هیپوگلیسمی و برخی از سیتوکاین‌ها از مهم‌ترین عوامل تحریک‌کننده‌ی بیان VEGF و رسپتورهای آن هستند؛ درحالی که سیتوکاین‌هایی مثل IL-10 و IL-13 می‌توانند آزاد شدن VEGFرا مهار کنند (۲۸).

VEGF در مهاجرت، تکثیر، تجزیه ی ماتریکس سلول های اندوتلیال، تشکیل شبکه‌های عروقی و هم‌چنین تولید نیتریک اکساید و آزاد سازی آن در سلول های اندوتلیال نقش دارد. علاوه بر آن یک اثر آنتی آپوپتوتیک بر روی سلول های اندوتلیال دارد و باعث بیان پروتئین های آنتی آپوپتوزی BCL2 و A1 در این سلول‌ها می‌شود (۸). در شرایط in vivo، VEGF



www.mui.ac.ir

نفوذپذیری عروق که برای شروع آنژیوژنز ضروری است را نیز تنظیم می‌کند؛ به همین دلیل به آن فاکتور نفوذپذیری عروق (Vascular Permeability Factor) گفته می‌شود و در این مورد ۵۰۰۰۰ بار قوی‌تر از هیستامین عمل می‌کند (۳۲). اختصاصی بودن این فاکتور برای سلول‌های اندوتلیال نقش مؤثری را در آنژیوژنز درمانی برای آن ایجاد نموده است؛ به همین علت بیشتر مطالعات و کوشش‌ها به سمت ژن‌درمانی و کاربرد ژن این پروتئین پیش رفته است. به عنوان مثال ژن‌درمانی به صورت داخل میوکارد با استفاده از ژن VEGF در بیمارانی که تحت عمل پیوند عروق کرونر (Coronary artery bypass graft) قرار گرفته‌اند نشان داد که عملکرد قلبی در ۲۸ درصد بیماران بهبود پیدا کرد و در ۳۴ درصد این بیماران عروق جدید مشاهده گردید (۳۳). از سوی دیگر بیان تنظیم نشده‌ی این فاکتور همراه با افزایش آنژیوژنز موجب توسعه‌ی تومورهای جامد و چندین بیماری که مشخصه‌ی اصلی انها آنژیوژنز غیرطبیعی است می‌شود. به طور مثال در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۶ توسط Zhao و همکاران بر روی ۶۷ بیمار مبتلا به سرطان معده (۵۴ مرد و ۱۳زن) انجام شد نتایج حاکی از افزایش ۷۶/۱ درصد بیان VEGF در بافت‌های توموری معده نسبت به بافت های سالم مجاور بود که بیانگر نقش احتمالی VEGF در پیشرفت تومور از طریق افزایش آنژیوژنز است (۳۴). مطالعه‌ای دیگر که جهت بررسی بیان VEGF در ۷۳ بیمار مبتلا به سرطان پستان انجام گرفت نشان داد که در ۶۱/۵ درصد از بیماران مبتلا به نوع بدخیم و در ۱۹ درصد بیماران مبتلا به نوع خوش‌خیم سرطان، بیان VEGF افزایش بارزی یافته است و پیشنهاد می‌کند که بلوک VEGF ممکن است با مهار آنژیوژنز سبب کاهش رشد تومور شود؛ لذا استفاده از آنتی‌بادی‌هایی علیه این فاکتور آنژیوژنیک می‌تواند به عنوان یک هدف درمانی برای سرطان‌ها مطرح شود (۳۵).

***دیابت و آنژیوژنز:*** دیابت ملیتوس یک بیماری مزمن متابولیکی است که با ویژگی‌هایی مثل هیپرانسولینمی، هیپرگلیسمی، مقاومت به انسولین، تغییرات متابولیکی ثانویه و تغییرات عروقی در عروق کوچک، متوسط و بزرگ مشخص می‌شود (۳۶). این بیماری هم‌چنین با آترواسکلروز پیش رونده در شریان‌های بزرگ که یک عامل خطر مهم در ایجاد انفارکتوس حاد میوکارد می‌باشد، مرتبط است. علاوه بر این، دیابت با ناهنجاری‌هایی در نئوواسکولاریزاسیون نیز همراه است، به گونه‌ای که علت بسیاری از تظاهرات بالینی در افراد دیابتی مثل نقص در ترمیم زخم، افزایش خطر رد پیوند، ناهنجاری‌های جنینی در مادران دیابتی، تشکیل ناقص عروق جانبی کرونر و... با اختلال در آنژیوژنز ارتباط دارد (۳۹-۳۸، ۲۹). به طورکلی دیابت از نقطه نظر عروقی و آنژیوژنز یک بیماری متناقض (Paradox) می‌باشد؛ چرا که از یک طرف باعث افزایش نئووسکولاریزاسیون در ارگان‌هایی همانند کلیه و چشم می‌گردد و از طرف دیگر موجب مهار آنژیوژنز در عروق کرونر قلب و عروق محیطی می‌شود. لذا اصطلاح پارادوکس آنژیوژنز در دیابت ملیتوس اشاره به حضور هم‌زمان شرایط پرو و آنتی‌آنژیوژنیک یا به عبارت دیگر نئوواسکولاریزاسیون افزایش یافته و نئوواسکولاریزاسیون ناقص به صورت توأم در این بیماری دارد (۳۷). بر اساس بسیاری مطالعات، دیابت باعث کاهش آنژیوژنز و تشکیل عروق جانبی در قلب و عضلات اسکلتی در زمان ایسکمی در انسان و مدل‌های حیوانی می‌گردد (۴۰-۳۷). دیابت هم‌چنین با آرتریوژنز ناقص همراه است (۸). آرتریوژنز ناقص باعث کاهش رشد و بلوغ عروق جانبی، کاهش تراکم



www.mui.ac.ir

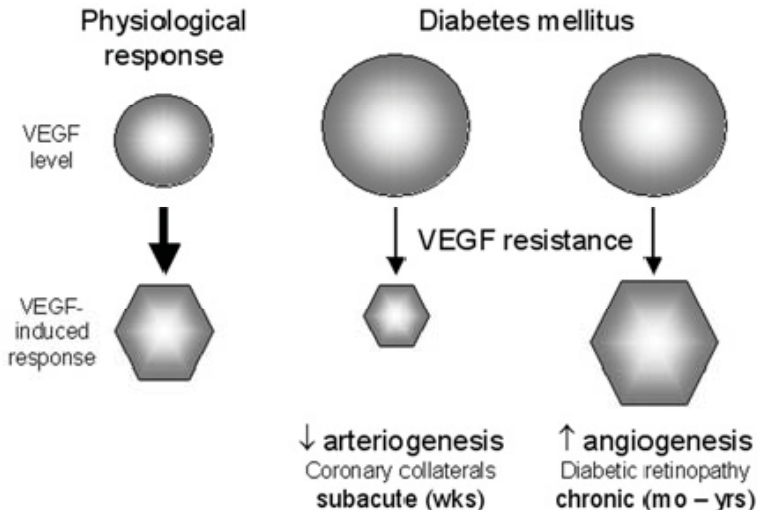
مویرگی به خصوص به دنبال انفارکتوس میوکارد و در نهایت کاهش تعداد عروق کوچک در قلب می‌شود. همه‌ی این عوامل باعث کاهش پرفیوژن و خون‌رسانی به میوکارد و افزایش مرگ و میر می‌شود (۴۶-۴۰). Abaci و همکاران با مطالعه‌ای که بر روی ۴۱۰ فرد مبتلا به بیماری عروق کرونر انجام دادند (۲۰۵ فرد دیابتی و ۲۰۵ فرد غیردیابتی) مشاهده نمودند که بیماران دیابتی میزان عروق جانبی کرونر کمتری دارند (۴۱). مطالعات Werner و همکاران نیز از این یافته که رشد و توسعه‌ی عروق جانبی کرونر در بیماران دیابتی کاهش می‌یابد حمایت کردند (۴۷). علاوه بر این عنوان شده است که دیابت باعث کاهش قطر مویرگ‌ها، کاهش نسبت مویرگ‌ها به فیبرها، کاهش ظرفیت انتشار مویرگ‌ها و هم‌چنین اختلال در تنظیم همودینامیک عروق عضلات می‌شود (۴۸، ۴۳). دیابت بر روی فاکتورهای پروآنژیوژنیک و آنتی‌آنژیوژنیک نیز اثر می‌گذارد و این اثر باعث تغییر موازنه‌ی بین عوامل تحریک‌کننده و مهار کننده‌ی آنژیوژنز شده و در نتیجه با تغییر آنژیوژنز، بیماری‌های قلب و عروقی افزایش می‌یابد (۴۴،۴۹-۴۳). از سوی دیگر آنژیوژنز پاتولوژیک و افزایش‌یافته با رتینوپاتی دیابتی، نفروپاتی و خونریزی در پلاک‌های آترواسکلروزی و ناپایداری آن‌ها مرتبط است (۲۷). با وجود افزایش آگاهی از اثرات ضد و نقیض دیابت در مورد آنژیوژنز، مکانیسم‌های مولکولی درگیر در این پدیده به طور دقیق شناخته نشده‌اند. گفته می‌شود آنژیوژنز مهار شده در دیابت ممکن است با تجزیه‌ی نامناسب غشای پایه، تغییرات در تعادل فاکتورهای رشد و سیتوکاین هایی که پایداری عروقی را تنظیم می‌کند و یا مشکلات در مسیر انتقال سیگنال مرتبط باشد. از سوی دیگر افزایش آنژیوژنز در دیابت با تنظیم افزایشی VEGF، FGF، تنظیم افزایشی اینتگرین‌ها (که زمینه‌ساز مهاجرت و به حرکت در آوردن فاکتورهای رشد ضروری برای آنژیوژنز است)، اختلالات متابولیکی و گلیکوزیلاسیون غیر آنزیمی مرتبط است (۲۷).

به تازگی یک فرضیه‌ی جالب و جدید جهت توضیح پارادوکس آنژیوژنز در دیابت با در نظر گرفتن سه واقعیت زیر ارائه شده است: ۱- VEGF یک محرک مناسب برای آرتریوژنز و آنژیوژنز است ۲- در دیابت ملیتوس میزان VEGF آنژیوژنیک افزایش یافته است ۳- در دیابت ملیتوس پاسخ آنژیوژنیک و آرتریوژنیک به VEGF کاهش یافته است. این فرضیه بیان می‌کند که در دیابت ملیتوس مقاومت به VEGF و نقص پاسخ‌دهی به آن وجود دارد (شکل شماره‌ی ۳). البته این نقص پاسخ دهی بایستی مورد مطالعه قرار گیرد که آیا به علت نقص در مسیر انتقال سیگنال در پایین دست رسپتورهای VEGF است یا به علت کاهش بیان VEGFR2 در سلول های اندوتلیال (۸)؟ هر چند مطالعه‌ی Waltenberger و همکاران بر روی مونوسیت‌های استخراج شده از افراد دیابتی، نقص در انتقال سیگنال مرتبط با VEGF را نشان داده است (۵۰)، اما سؤالی که در اینجا ممکن است پیش آید این است که چگونه می‌توان القای آنژیوژنز را در رتینوپاتی دیابتی و پلاک آترواسکلروتیک با وجود نقص پاسخ دهی رسپتورهای VEGF توجیه کرد؟ بهترین پاسخ ممکن این است که از نظر پاتولوژیکی سطح بالای VEGF که یک مکانیسم جبرانی برای رفع نقص مسیر سیگنال آن محسوب می‌شود، در طول ماه‌ها و سال‌ها باعث القای آنژیوژنز با وجود نقص در پاسخ آنژیوژنزی می‌گردد، هم‌چنین تنظیم افزایشی سطوح رسپتورVEGF به صورت موضعی می‌تواند موجب تسهیل این فرایند شود. ازسوی دیگر سطح بالای VEGF با افزایش نفوذپذیری در ساختارهای عروقی سراسر بدن



www.mui.ac.ir

به ویژه در چشم یک پاسخ التهابی موضعی را القا کـرده، منجر به جوانه زدن عروق جدید می‌شود.




**شکل ۳.** مدل تئوریک پارادوکس آنژیوژنز در دیابت (۱۰).

***نقـش VEGF در آنژیـوژنز دیـابتی:*** سـطوح غیرطبیعی VEGF درمحل هایی با آنژیـوژنز غیرعـادی در دیابت گزارش شده است. مطالعـات نشـان داده‌انـد که بیماران با رتینوپاتی دیابتی سطوح افزایش یافتـه‌ای از ایـن فـاکتور را در زجاجیـه دارنـد، در حـالی کـه اختلاف واضحی در VEGF چشمی بـین دیـابتی‌هـای بدون رتینوپـاتی و افـراد سـالم وجـود نداشـت (۳۲). مطالعه‌ی دیگری نیز نشان مـی‌دهـد کـه میـزان سـطح سرمی VEGF-A به طور معنـی‌داری (۱/۵ برابـر ) در بیماران مبتلا بـه رتینوپـاتی دیـابتی و بیمـاری عـروق کرونر بیشتر از بیماران بـدون رتینوپـاتی امـا مبـتلا بـه بیماری عروق کرونر است (۵۱). نشان داده شده است که هیپرگلیسمی و ایسکمی باعث فعال سازی پـروتئین کیناز C می‌شود و همه‌ی این فاکتورهـا باعـث شـروع بیان VEGF در اپی‌تلیوم رنگدانه‌دار شبکیه مـی‌گـردد. در مدل‌های حیوانی نیز تزریق داخل قرنیـه‌ای VEGF نوترکیب انسانی باعث القای نشـانه هـای پـاتولوژیکی عروقی (مثل انسداد مویرگی، ناهنجاری‌هـای مـویرگی شبیه میکروآنوریسم و...) شبیه آن چه در افراد مبتلا به رتینوپاتی دیابتی دیده می‌شـود، مـی‌گـردد. عـلاوه بـر VEGF مطالعات پره‌کلینیکال نشـان‌دهنـده‌ی بیـان دو برابری رسـپتور VEGFR2 و VEGFR1 در شـبکیه‌ی رت‌های دیابتی مقاوم بـه انسـولین اسـت و درمـان بـا انسولین موجب طبیعی شدن ایـن تغییـرات مـی‌گـردد (۵۲). از سـوی دیگـر بیـان VEGF-A و هـردو نـوع رسپتور آن در قلب این رت‌ها کاهش نشـان مـی‌دهـد (۵۲). مطالعات دیگری نیز نشـان‌دهنـده‌ی کـاهش دو برابری میزان VEGF-A و VEGFR2 در میوکارد افراد دیابتی در مقایسه‌ی با افراد غیر دیابتی است (۳۶). این یافته‌هـای متنـاقض نشـان‌دهنـده‌ی تفـاوت در تنظـیم سیستم VEGF در قلب و چشـم اسـت. فـاکتورهـای رشد آنژیوژنیک هم‌چنین بـا نفروپـاتی دیـابتی کـه بـا افـزایش سـطح سـرمی کـراتینین و کـاهش میـزان فیلتراسیون گلومرولی مشخص می‌گردد، مرتبط اسـت (۵۳). میزان مویرگ های گلومرولی در افراد دیـابتی در مقایسه‌ی با افراد سالم بیشتر بوده که این خود نشـانگر عملکرد آنژیوژنیکی در شرایط دیابت اسـت. در کلیـه، پودوسیت‌ها قادر به ترشح VEGFهستند (۵۳) و بیـان بـیش از حـد ایـن فـاکتور در کلیـه‌ی افـراد مبـتلا بـه نفروپاتی دیـده شـده اسـت (۵۴). بـه تـازگی مشـخص



www.mui.ac.ir

گردیده است که بلوک کردن مسیر سیگنال‌رسانی VEGF منجر به کاهش آلبومینوری دیابتی می‌گردد (۵۳).

***آنژیوژنز در هیپرتانسیون:*** هیپرتانسیون بیماری است که با ویژگی‌هایی مثل افزایش انقباض عروقی، کاهش وازودیلاسیون، تنظیم غیرطبیعی تون عروق و تغییرات ساختاری و عملکردی شریانچه‌ها، شبکه‌های عروقی کوچک و بزرگ مشخص می‌گردد (۵۶-۵۵). از نظر ساختاری هیپرتانسیون باعث افزایش ضخامت دیواره‌ی آرتریول‌ها، افزایش نسبت ضخامت دیواره به لومن شریان و تغییر اجزای آن‌ها می‌شود. هیپرتانسیون هم‌چنین باعث کاهش تعداد مویرگ‌ها و شریانچه‌ها می‌شود (۵۸-۵۷). تحلیل میکروواسکولار (Rarefaction) در مدل‌های حیوانی و انسانی مبتلا به هیپرتانسیون نیز مشاهده شده است که ممکن است تا حدودی به علت نقص در آنژیوژنز و تشکیل شبکه‌ی میکروواسکولار باشد (۵۸). شواهد روزافزونی وجود دارد مبنی بر این که هیپرتانسیون با پاسخ ناکافی، ناقص و نابجا به فاکتورهای رشد آنژیوژنیک همراه است؛ هم‌چنین این احتمال وجود دارد که آنژیوژنز و آرتریوژنز در طول پیشرفت هیپرتانسیون سرکوب شود، به گونه‌ای که بیماران مبتلا به هیپرتانسیون تراکم مویرگی (Capillary Density) کاهش یافته‌ای دارند (۵۸). در مطالعه‌ای درمان طولانی مدت و مؤثر آنتی‌هیپرتانسیو در بیماران غیردیابتی باعث افزایش تراکم مویرگی در مقایسه‌ی با گروه کنترل گردید. در یک مدل کلینیکی با به کار بردن Bevacizumab (که یک آنتی بادی مونوکلونال علیه VEGF است وبه عنوان یک مهارگر آنژیوژنز مطرح است) جهت درمان کارسینومای کلیه، عارضه‌ی جانبی اصلی مشاهده شده، هیپرتانسیون بود که این افزایش فشار خون ممکن است ناشی از مهار وازودیلاسیون القا شده توسط VEGF باشد (۵۹). در مطالعه‌ی دیگری با به کار بردن یک مهارکننده‌ی رسپتور تیروزین کینازی VEGF، یک عارضه‌ی جانبی گزارش شده هیپرتانسیون بود (۶۰). یافته‌ی متناقضی که در مطالعات اخیر در مورد هیپرتانسیون اثبات شده است این است که سطوح بالایی از فاکتورهای رشد آنژیوژنیک در این بیماری وجود دارد؛ به عنوان مثال در یک آنالیز انجام شده بر روی ۲۴۸ بیمار مبتلا به هیپرتانسیون و دیگر عوامل خطر قلبی– عروقی، وجود رابطه‌ی مثبت بین هیپرتانسیون و سطوح بالای VEGF اثبات گردید و یا در مطالعه‌ای دیگر بر روی بیماران مبتلا به هیپرتانسیون اساسی، افزایش سطح VEGF و کاهش سطح sflt-1 در مقایسه‌ی با افراد با فشارخون نرمال، گزارش گردید (۶۳-۶۱). از مکانیسم‌های احتمالی درگیر در افزایش فاکتورهای آنژیوژنیک در این بیماری می‌توان ایسکمی بافتی، افزایش کشش عروق، آسیب به اندوتلیوم توسط فشار خون بالا، کاهش کلیرانس این فاکتورها و پاسخ‌های جبرانی را نام برد (۶۳). در اینجا جای این سؤال باقی می‌ماند که چرا این فاکتورها آنژیوژنز را ارتقاء نمی‌بخشند؟ ممکن است اندوتلیوم در بیماران هیپرتانسیونی در سطح سلولی یا پس از رسپتور به فاکتورهای آنژیوژنیک مقاوم شده باشد و به اندازه‌ی کافی به این فاکتورها پاسخ ندهند. هم‌چنین نقص در آبشارهای سیگنالی مرتبط با VEGF نیز گزارش شده است که مدل‌های حیوانی نیز از این یافته‌ها حمایت می‌کند (۶۴). لذا به نظر می‌رسد که درمان‌های آنتی هیپرتانسیو، مارکرهای آنژیوژنیکی که از تنظیم خارج شده‌اند را نرمال می‌سازد و باعث اعاده‌ی توانایی طبیعی برای آنژیوژنز می‌شود (۶۳).

***آنژیوژنز و اندومتریوز:*** اندومتریوز که با وجود بافتی شبیه اندومتر در محل‌هایی خارج از حفره‌ی رحم به ویژه در تخمدان و حفره‌ی صفاق مشخص می‌شود بیماری است که اغلب به طور انحصاری زنان در سنین باروری را درگیر می‌سازد. التهاب، فیبروز،



www.mui.ac.ir

درد لگن، سیکل های قاعدگی دردناک و ناباروری از علایم این بیماری است (۶۵). با وجود مبهم بودن پاتوفیزیولوژی این بیماری به تازگی مشخص شده که آنژیوژنز یک نقش حیاتی در اندومتریوز ایفا می‌کند و یک فرضیه در این مورد این است که در زنانی که پتانسیل بالاتری برای آنژیوژنز دارند رشد بافت اندومتر در خارج از رحم و توسعه‌ی اندومتریوز بیشتر است (۶۶). آنژیوژنز در رشد و تثبیت ضایعات اندومتریک نقش کلیدی دارد. شواهد حاکی از آن است که تعادل فاکتورهای پرو و آنتی‌آنژیوژنیک در ضایعات، تعیین کننده‌ی رشد یا عدم رشد آن‌هاست (۶۶). همان‌طور که ذکر شد یکی از ویژگی های اصلی این بیماری ماهیت التهابی آن است و سیتوکاین‌های آزاد شده از سلول های ایمنی که نقش مهمی‌در پاتوژنز این بیماری ایفا می‌کنند فعالیت آنژیوژنیکی دارند؛ برای مثال اینترلوکین۱ به وسیله‌ی ماکروفاژهای فعال آزاد شده و منجر به افزایش بیان VEGF و IL-6 می‌شود. VEGF یک فاکتور پروآنژیوژنیک برجسته در اندومتریوز است و معتقدند که VEGF یک تحریک‌کننده‌ی اصلی برای آنژیوژنز و افزایش نفوذپذیری در این بیماری است. مطالعات نشان داده است که VEGF در ضایعات اندومتریک و ماکروفاژها و نوتروفیل های فعال شده بیان می‌شود (۶۸-۶۷) و سطوح افزایش یافته‌ای از VEGF در مایع صفاقی زنان بیمار در مقایسه‌ی با زنان سالم کنترل وجود دارد؛ اما میزان VEGF در ادرار و سرم خون زنان بیمار با زنان کنترل تفاوتی نداشت (۶۹-۶۶). یک رابطه ی مثبت بین مراحل این بیماری و غلظت VEGF وجود دارد. از سوی دیگر استرادیول که با غلظت‌های بالایی در ضایعات اندومتریک یافت شده است یک محرک قدرتمند آنژیوژنز از طریق افزایش مستقیم بیان VEGF است . لذا پیشنهاد شده است که مهار VEGF می‌تواند راه درمانی جدید و جالبی برای درمان اندومتریوز باشد (۷۰)، به گونه‌ای که Hull و همکاران نشان دادند که در موش‌های مبتلا به اندومتریوز درمان سیستمیک با آنتی‌بادی علیه VEGF و رسپتور sflt-1 آن باعث مهار رشد ضایعات اندومتریوزی گردید (۷۱). شایان ذکر است که بیشتر مطالعات در مورد نقش آنژیوژنز در اندومتریوز در مدل‌های حیوانی انجام گردیده و هنوز آزمایشات بیشتری جهت تشخیص اثر مهارکننده‌های آنژیوژنز بر فیزیولوژی و پاتوفیزیولوژی این بیماری در انسان لازم است.

***آنژیوژنز و اهمیت آن در رشد تومورها:*** آنژیوژنز در شرایط فیزیولوژیک یک فرایند بسیار تنظیم شده است. شبکه‌ی عروقی اولیه به صورت نرمال دچار شکل‌گیری جدید (Remodeling) می‌شوند و نه تنها فاکتورهای شیمیایی مانند سیتوکاین‌ها و پروتئین‌های مختلف برای این فرایند ضروری هستند بلکه نیروهای فیزیکی مانند جریان خون و Shear Stress نیز از فاکتورهای مهم القاگر آنژیوژنز هستند (۷۲). وابستگی شکل‌گیری عروق جدید به جریان خون در آن‌ها سبب می‌شود تنها عروق عملکردی که حاوی جریان خون کافی هستند جزء شبکه‌ی عروقی درآیند (۷۳-۷۲). برای رشد سریع بافت در حال توسعه‌ی تومور، وجود گردش خون کافی ضروری است. سلول‌های تومور تا رسیدن به سایز ۱ تا ۲ میلی‌متر می توانند مواد غذایی و اکسیژن مورد نیاز خود را از طریق انتشار ساده دریافت کنند. اما برای رشد بیشتر نیاز به دریافت عروق خونی بیشتر دارند (۷۴). برای فائق آمدن بر این مشکل سلول‌های تومور حداقل از دو مکانیسم استفاده می‌کنند. اولین و مهم‌ترین استراتژی آنژیوژنز و استراتژی بعدی واسکولوژنز است. میزان استفاده‌ی تومور از این استراتژی‌ها در شرایط مختلف متفاوت است (۷۴). در شرایط پاتولوژیک مانند سرطان نیز سلول‌های تومور از مولکول‌های یکسانی برای القای آنژیوژنز استفاده می‌کنند



www.mui.ac.ir

اما ماهیت پاتولوژیک بافت تومور سبب تشکیل عروق به صورت غیرطبیعی می‌گردد.

آنژیوژنز چه در تومور و چه در شرایط فیزیولوژیک تحت تأثیر فاکتورهای فعال کننده مانند: VEGF، bFGF، نیتریک اکساید و ماتریکس متالوپروتئازها قرار دارد (۷۴). همه‌ی این فاکتورهای فعال‌کننده می‌توانند به وسیله ی خود تومورها یا بافت اطراف آن‌ها یا ماکروفاژها و فیبروبلاست‌ها تولید شوند (۷۴) و همگی آن‌ها در سطح سلول‌های اندوتلیال دارای رسپتور هستند که از طریق آن‌ها عمل می‌کنند. گذر از مرحله‌ی پیش‌عروقی (Prevascular) به فنوتیپ پرعروق در تومورها طی فرایندی اتفاق می‌افتد که به آن سوئیچ آنژیوژنیک ( Angiogenic Switch) می‌گویند .این سوئیچ حاصل به هم خوردن تعادل بین فاکتورهای پرو و آنتی‌آنژیوژنیک در تومور است که توسط سلول‌های تومورال و سلول‌های ایمنی و استرومال موجود در محیط تومور ترشح می‌شود؛ در این زمان بیان فاکتورهای پروآنژیوژنیک افزایش می‌یابد (۷۶-۷۵).

مهم‌ترین عوامل پروآنژیوژنیک VEGF و فاکتور رشد فیبروبلاستی(FGF) هستند. برعکس قطعات پروتئولیتیک حاصل از هضم ماتریکس خارج سلولی مثل اندوستاتین و قطعات کلاژن می‌توانند به عنوان مهارکننده‌های آنژیوژنز عمل کنند. بیان فاکتورهای پرو و آنتی‌آنژیوژنیک به وسیله‌ی سلول‌های سرطانی توسط انکوژن‌ها، ژن‌های سرکوبگر تومور و فاکتورهای نسخه‌برداری متعدد تنظیم می‌شود. به علاوه عوامل محیطی اصلی مؤثر عبارتند از میزان دریافت اکسیژن و گلوکز (۷۶-۷۵). سلول‌های اندوتلیال شرکت‌کننده در عروق تومور علاوه بر این که فعال‌ترند بعضی شاخص‌های سطحی سلول‌های اندوتلیال را نیز مثل VEGF، Tie1، Tie2 و اینتگرین‌های αvβ3 و5βvα را بیشتر بیان می‌کنند و بیان این‌ها، مولکول‌های محرک آنژیوژنز را نیز بیشتر القا می‌نمایند. به علاوه میزان بیان مولکول‌های چسبنده‌ی سطحی مثل E-selectin در آن‌ها بسیار بیشتر می‌شود (۷۷).

St.Croix و همکاران الگوی بیان ژن سلول‌های اندوتلیال معمولی و مشتق از بافت سرطانی کولورکتال را با هم مقایسه کردند و تفاوت بیان ۷۹ فاکتور را به طور معنی‌داری نشان دادند. بیشتر این ژن‌های متفاوت شبیه عوامل مؤثر بر آنژیوژنز در ترمیم زخم و مراحل تخمک‌گذاری بودند که پیشنهادکننده‌ی این مطلب است که مسیرهای سیگنال‌رسانی آنژیوژنز تومور مشابه با مسیرهای سیگنال‌رسانی آنژیوژنز فیزیولوژیک است. به علاوه این یافته‌ها نشان‌دهنده‌ی آن است که محیط تومور در تغییر الگوی بیان ژن‌ها در سلول اندوتلیال و القای فنوتیپ آنژیوژنیک بسیار مؤثر است (۸۰-۷۸).

به طور خلاصه آنژیوژنز در تومور به وسیله‌ی دو مکانیسم اصلی هیپوکسی و التهاب صورت می‌گیرد. هیپوکسی مزمن ناشی از تقسیم سریع سلول‌های تومور منجر به افزایش بیان فاکتور القای هیپوکسی (HIF) و ژن‌های پایین‌دست آن می‌شود که در واقع ژن‌های اصلی هوموستاز اکسیژن از طریق مکانیسم‌هایی از جمله تقویت گلیکولیز، اریتروپویزیس و آنژیوژنز هستند. عامل مؤثر دیگر ارتشاح سلول‌های التهابی مثل لنفوسیت‌ها، نوتروفیل و ماکروفاژها است. شبکه‌ی گسترده‌ای از مولکول‌های چسباننده، فاکتورهای رشد، سیتوکاین‌ها و پروتئازهای حاصل از ترشح این سلول‌ها در رشد رگ‌زایی تومور مؤثرند (۸۱). به عنوان مثال هیپوکسی و ماکروفاژهای بافت تومور، محرک قوی افزایش بیش از حد بیان VEGF هستند که یکی از مهم‌ترین عوامل محرک آنژیوژنز و واسکولوژنز است؛ ضمن اینکه این ماکروفاژها که در مناطق هیپوکسیک و نکروتیک تومور به دام می افتند شروع به ترشح مقدار زیادی EGF، PDGF، TNFα،



www.mui.ac.ir

bFGF و ماتریکس متالوپروتئینازها می‌کنند که همگی عوامل محرک تکثیر، مهاجرت و بقای سلول‌های اندوتلیال و افزایش نفوذپذیری عروق تشکیل شده هستند (۸۲). فرایند آنژیوژنز نه تنها در القای رشد تومور بلکه در فرایند پیچیده‌ی گسترش و متاستاز تومورها که شامل دور شدن سلول‌های سرطانی از محل اولیه‌ی خودشان و مهاجرت آن‌ها در طول عروق خونی و لنفاوی و پراکنده شدن آن‌ها در نقاط دوردست است نیز نقش مهمی دارند؛ به این ترتیب که هر چه عروق بیشتری در بافت تومور تشکیل می‌شود سلول‌های تومور بیشتری از دیواره‌ی نفوذپذیر عروق عبور کرده و وارد گردش خون می‌شوند (۸۴-۸۳). در مطالعه‌ای که توسط Hirakawa و همکاران انجام شد، نشان داده شد که افزایش شاخص‌های آنژیوژنیک، رشد و پیشروی تومور را به شدت افزایش و آپوپتوز سلول‌های تومور را کاهش می‌دهد (۸۵). هم‌چنین بین افزایش تراکم مویرگی و متاستاز و مرگ و میر در افراد مبتلا به سرطان پستان، کولورکتال، ریه، ملانوما، سلول‌های زاینده‌ی بیضه، تخمدان و مثانه نیز یک رابطه‌ی مستقیم بسیار قوی وجود دارد؛ به طوری که با افزایش تراکم مویرگی تعداد سلول‌های تومور موجود در گردش خون به شدت افزایش می‌یابد (۸۶). افزایش برخی شاخص‌های آنژیوژنیک مانند VEGF-A نه تنها تشکیل عروق خونی جدید بلکه عروق لنفاوی درون تومور را نیز افزایش می‌دهند (۸۷)، روندی که گسترش و متاستاز سلول‌های تومور را تسهیل می‌کند. بنابراین به تازگی درمان‌های آنتی‌آنژیوژنیک در جلوگیری از رشد و متاستاز تومورها مورد توجه فراوان قرار گرفته‌اند (۴۳). به عنوان مثال یک مولکول سنتتیک که فعالیت VEGF و رسپتور آن را بلوک می‌کند قادر به کاهش رشد تومور ملانوما در مدل‌های حیوانی است (۴۴).

## نتیجه‌گیری

آنژیوژنز یک فرایند مهم در شرایط فیزیولوژیکی مثل تخمک‌گذاری و ترمیم زخم و پاتوفیزیولوژیکی مثل رشد تومور، دیابت، اندومتریوز و بیماری‌های ایسکمیک قلبی است. تلاش‌های بسیاری جهت مشخص کردن مکانیسم‌ها و فاکتورهای دخیل در این فرایند صورت گرفته است. یک چالش بزرگ آشکار کردن ارتباط بین پاتوفیزیولوژی بیماری‌های گوناگون و عدم تعادل بین فاکتورهای پرو و آنتی‌آنژیوژنیک است که مشخص شدن این ارتباط می‌تواند زمینه‌ساز توسعه‌ی راه‌های درمانی با به کارگیری فاکتورهای دخیل در این فرایند باشد.

## References


1. Karamysheva AF. Mechanisms of angiogenesis. Biochemistry (Mosc) 2008; 73(7): 751-62.
2. Asahara T, Bauters C, Zheng LP, Takeshita S, Bunting S, Ferrara N, et al. Synergistic effect of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor on angiogenesis in vivo. Circulation 1995; 92(9 Suppl): II365-71.
3. Carmeliet P, Luttun A. The emerging role of the bone marrow-derived stem cells in (therapeutic) angiogenesis.ThrombHaemost 2001; 86(1): 289-97.
4. van RN, Piek JJ, Schaper W, Bode C, Buschmann I. Arteriogenesis: mechanisms and modulation of collateral artery development. J Nucl-Cardiol 2001; 8(6): 687-93.
5. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. Nature 1997; 386(6626): 671-4.
6. Douglas NC, Nakhuda GS, Sauer MV, Zimmermann RC. Angiogenesis and Ovarian Function. Fertility and Reproduction 2005; 15(4): 7-15.
7. Li ww, Tsakayannis D, Li VW. Angiogenesis: A control point for normal and delayed wound healing. Contemporary Surgery 2003; (Asupplement to contemporary surgery): 5-11.
8. Tomanek RJ, Schatteman GC. Angiogenesis: new insights and therapeutic potential. Anat Rec 2000; 261(3): 126-35.




www.mui.ac.ir

**9.** Lloyd PG, Yang HT, Terjung RL. Arteriogenesis and angiogenesis in rat ischemic hindlimb: role of nitric oxide. Am J Physiol Heart CircPhysiol 2001; 281(6): H2528-38.

**10.** Waltenberger J. VEGF resistance as a molecular basis to explain the angiogenesis paradox in diabetes mellitus. BiochemSoc Trans 2009; 37(Pt 6): 1167-70.

**11.** Liekens S, De CE, Neyts J. Angiogenesis: regulators and clinical applications. BiochemPharmacol 2001; 61(3): 253-70.

**12.** Jayasankar V, Woo YJ, Bish LT, Pirolli TJ, Chatterjee S, Berry MF, et al. Gene transfer of hepatocyte growth factor attenuates postinfarction heart failure. Circulation 2003; 108 Suppl 1: II230-6.

**13.** Kwak HJ, So JN, Lee SJ, Kim I, Koh GY. Angiopoietin-1 is an apoptosis survival factor for endothelial cells. FEBS Lett 1999; 448(2-3): 249-53.

**14.** Keane MP, Strieter RM. The role of CXC chemokines in the regulation of angiogenesis.ChemImmunol 1999; 72: 86-101.

**15.** Jackson JR, Seed MP, Kircher CH, Willoughby DA, Winkler JD. The codependence of angiogenesis and chronic inflammation. FASEB J 1997; 11(6): 457-65.

**16.** Badet J. Angiogenin, a potent mediator of angiogenesis. Biological, biochemical and structural properties.PatholBiol (Paris) 1999; 47(4): 345-51.

**17.** Pepper MS. Transforming growth factor-beta: vasculogenesis, angiogenesis, and vessel wall integrity. Cytokine Growth Factor Rev 1997; 8(1): 21-43.

**18.** Schnaper HW, McGowan KA, Kim-Schulze S, Cid MC. Oestrogen and endothelial cell angiogenic activity. ClinExpPharmacolPhysiol 1996; 23(3): 247-50.

**19.** Koch AE, Halloran MM, Haskell CJ, Shah MR, Polverini PJ. Angiogenesis mediated by soluble forms of E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1. Nature 1995; 376(6540): 517-9.

**20.** Dimmeler S, Hermann C, Galle J, Zeiher AM. Upregulation of superoxide dismutase and nitric oxide synthase mediates the apoptosis-suppressive effects of shear stress on endothelial cells. ArteriosclerThrombVascBiol 1999; 19(3): 656-64.

**21.** Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. Physiol Rev 1999; 79(4): 1283-316.

**22.** Cao Y. Therapeutic potentials of angiostatin in the treatment of cancer.Haematologica 1999; 84(7): 643-50.

**23.** O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS, et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. Cell 1997; 88(2): 277-85.

**24.** Iruela-Arispe ML, Dvorak HF. Angiogenesis: a dynamic balance of stimulators and inhibitors. ThrombHaemost 1997; 78(1): 672-7.

**25.** Moses MA, Wiederschain D, Wu I, Fernandez CA, Ghazizadeh V, Lane WS, et al. Troponin I is present in human cartilage and inhibits angiogenesis. ProcNatlAcadSci U S A 1999;96(6): 2645-50.

**26.** Volpert OV, Fong T, Koch AE, Peterson JD, Waltenbaugh C, Tepper RI, et al. Inhibition of angiogenesis by interleukin 4. J Exp Med 1998 21; 188(6): 1039-46.

**27.** Zhai Y, Ni J, Jiang GW, Lu J, Xing L, Lincoln C, et al. VEGI, a novel cytokine of the tumor necrosis factor family, is an angiogenesis inhibitor that suppresses the growth of colon carcinomas in vivo. FASEB J 1999; 13(1): 181-9.

**28.** Struman I, Bentzien F, Lee H, Mainfroid V, D'Angelo G, Goffin V, et al. Opposing actions of intact and N-terminal fragments of the human prolactin/growth hormone family members on angiogenesis: an efficient mechanism for the regulation of angiogenesis. ProcNatlAcadSci U S A 1999; 96(4): 1246-51.

**29.** Martin A, Komada MR, Sane DC. Abnormal angiogenesis in diabetes mellitus. Med Res Rev 2003; 23(2): 117-45.

**30.** Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. FASEB J 1999; 13(1): 9-22.

**31.** Himadri R. Vascular Endothelial Growth Factors (VEGFs) ;Role in perivascular Therapeutic A ngiogenesis and Diabetic macrovascular Disease. Kuopio: University of Kuopio; 2006.

**32.** Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Van Oosterom AT, De Bruijn EA. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. Pharmacol Rev 2004; 56(4): 549-80.

**33.** Rissanen TT, Markkanen JE, Gruchala M, Heikura T, Puranen A, Kettunen MI, et al. VEGF-D is the strongest angiogenic and lymphangiogenic effector among VEGFs delivered into skeletal muscle via adenoviruses. Circ Res 2003; 92(10): 1098-106.

**34.** Zhao HC, Qin R, Chen XX, Sheng X, Wu JF, Wang DB, et al. Microvessel density is a prognostic marker of human gastric cancer. World J Gastroenterol 2006; 12(47): 7598-603.

**35.** Huwer H, Welter C, Ozbek C, Seifert M, Straub U, Greilach P, et al. Simultaneous surgical revascularization and angiogenic gene therapy in diffuse coronary artery disease. Eur J Cardiothorac Surg 2001; 20(6): 1128-34.

**36.** Aiello LP, Wong JS. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic vascular complications. Kidney IntSuppl 2000; 77: S113-9.

**37.** Al-Harris ES, Al-Janabi AA, Al-Toriahi KM, Yasseen AA. Over expression of vascular endothelial growth factor in correlation to Ki-67,




www.mui.ac.ir

grade, and stage of breast cancer. Saudi Med J 2008; 29(8): 1099-104.
38. Waltenberger J. New Horizons in Diabetes Therapy: The Angiogenesis Paradox in Diabetes: Description of the Problem and Presentation of a Unifying H ypothesis. Immun. Endoc & Metab.Agents in Med.Chem 2007; 7, 87-93.
39. Galiano RD, Tepper OM, Pelo CR, Bhatt KA, Callaghan M, Bastidas N, et al. Topical vascular endothelial growth factor accelerates diabetic wound healing through increased angiogenesis and by mobilizing and recruiting bone marrow-derived cells. Am J Pathol 2004; 164(6): 1935-47.
40. Waltenberger J. Impaired collateral vessel development in diabetes: potential cellular mechanisms and therapeutic implications. Cardiovasc Res 2001; 49(3): 554-60.
41. Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Unal S, Arinc H, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. Circulation 1999; 99(17): 2239-42.
42. Boodhwani M, Sodha NR, Mieno S, Xu SH, Feng J, Ramlawi B, et al. Functional, cellular, and molecular characterization of the angiogenic response to chronic myocardial ischemia in diabetes. Circulation 2007; 116(11 Suppl): I31-7.
43. Kivela R, Silvennoinen M, Lehti M, Jalava S, Vihko V, Kainulainen H. Exercise-induced expression of angiogenic growth factors in skeletal muscle and in capillaries of healthy and diabetic mice. CardiovascDiabetol 2008; 7: 13.
44. Khazaei M, Fallahzadeh A, Sharifi M, Afsharmoghaddam N, HaghjooJavanmardSh, Salehi E.Effects of diabetes on myocardial capillary density and serum biomarkers of angiogenesis in male rats. CLINICS (Article in press) 2011.
45. Fallahzadeh A, Khazaei M, Sharifi M, Restoration of angiogenesis byenalapril in diabetic hindlimb ischemic rats. Biomed Pap Med FacUniv-Palacky Olomouc Czech Repub (Article in press) 2011.
46. van Golde JM, Ruiter MS, Schaper NC, Voo S, Waltenberger J, Backes WH, et al. Impaired collateral recruitment and outward remodeling in experimental diabetes. Diabetes 2008; 57(10): 2818-23.
47. WernerGS, Ferrari M, Betge S, Gastmann O, Richartz BM, Figulla HR. Collateral function in chronic total coronary occlusions is related to regional myocardial function and duration of occlusion. Circulation 2001; 104: 2784-90.
48. Salis MB, Graiani G, Desortes E, Caldwell RB, Madeddu P, Emanueli C. Nerve growth factor supplementation reverses the impairment, induced by Type 1 diabetes, of hindlimb post-ischaemic recovery in mice. Diabetologia 2004; 47(6): 1055-63.
49. Hazarika S, Dokun AO, Li Y, Popel AS, Kontos CD, Annex BH. Impaired angiogenesis after hindlimb ischemia in type 2 diabetes mellitus: differential regulation of vascular endothelial growth factor receptor 1 and soluble vascular endothelial growth factor receptor 1. Circ Res 2007; 101(9): 948-56.
50. Waltenberger J, Lange J, Kranz A. Vascular endothelial growth factor-A-induced chemotaxis of monocytes is attenuated in patients with diabetes mellitus: A potential predictor for the individual capacity to develop collaterals. Circulation 2000; 102(2): 185-90.
51. Celik T, Berdan ME, Iyisoy A, Kursaklioglu H, Turhan H, Kilic S, et al. Impaired coronary collateral vessel development in patients with proliferative diabetic retinopathy. ClinCardiol 2005; 28(8): 384-8.
52. Chou E, Suzuma I, Way KJ, Opland D, Clermont AC, Naruse K, et al. Decreased cardiac expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in insulin-resistant and diabetic States: a possible explanation for impaired collateral formation in cardiac tissue. Circulation 2002; 105(3): 373-9.
53. Chen S, Ziyadeh FN. Vascular endothelial growth factor and diabetic nephropathy. Curr-Diab Rep 2008; 8(6): 470-6.
54. Raab S, Plate KH. Different networks, common growth factors: shared growth factors and receptors of the vascular and the nervous system. ActaNeuropathol 2007; 113(6): 607-26.
55. Khazaei M, Zarei M, Sharifi MR, Pourshanazari AA ,The effect of maintenance and reversal of DOCA-Salt hypertension on extravasation of macromolecules and serum nitric oxide concentration in male rats.Pathophysiology. 2011; 18(3): 201-6
56. Khazaei M, Moien-Afshari F, Laher I. Vascular endothelial function in health and diseases.Pathophysiology. 2008; 15(1): 49-67
57. Zarei M, Khazaei M, Sharifi MR, Pourshanazari AA. Coronary angiogenesis during experimental hypertension: is it reversible? JRMS 2011; 16(3): 269-75
58. Kiefer FN, Neysari S, Humar R, Li W, Munk VC, Battegay EJ. Hypertension and angiogenesis.Curr Pharm Des 2003; 9(21): 1733-44.
59. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N Engl J Med 2003; 349(5): 427-34.
60. Thomas AL, Morgan B, Drevs J, Unger C, Wiedenmann B, Vanhoefer U, et al. Vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: PTK787/ZK 222584. SeminOncol 2003; 30(3 Suppl 6): 32-8.



www.mui.ac.ir

**61.** Khazaei M, Nematbakhsh M. Serum level of vascular endothelial growth factor is increased by estrogen replacement therapy in normotensive and DOCA-Salt hypertensive ovariectomized rats.ClinChimActa. 2006; 365(1-2): 206-10.

**62.** Felmeden DC, Spencer CG, Belgore FM, Blann AD, Beevers DG, Lip GY. Endothelial damage and angiogenesis in hypertensive patients: relationship to cardiovascular risk factors and risk factor management. Am J Hypertens 2003; 16(1): 11-20.

**63.** Sane DC, Anton L, Brosnihan KB. Angiogenic growth factors and hypertension. Angiogenesis 2004; 7(3): 193-201.

**64.** Yang R, Ogasawara AK, Zioncheck TF, Ren Z, He GW, DeGuzman GG, et al. Exaggerated hypotensive effect of vascular endothelial growth factor in spontaneously hypertensive rats. Hypertension 2002; 39(3): 815-20.

**65.** Berkley KJ, Rapkin AJ, Papka RE. The pains of endometriosis. Science 2005; 308(5728): 1587-9.

**66.** Becker CM, D'Amato RJ. Angiogenesis and antiangiogenic therapy in endometriosis.Microvasc Res 2007; 74(2-3): 121-30.

**67.** Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. Hum Reprod 1998; 13(6): 1686-90.

**68.** Mueller MD, Lebovic DI, Garrett E, Taylor RN. Neutrophils infiltrating the endometrium express vascular endothelial growth factor: potential role in endometrial angiogenesis. FertilSteril 2000; 74(1): 107-12.

**69.** McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Smith SK. Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. Hum Reprod 1996; 11(1): 220-3.

**70.** Hyder SM, Nawaz Z, Chiappetta C, Stancel GM. Identification of functional estrogen response elements in the gene coding for the potent angiogenic factor vascular endothelial growth factor. Cancer Res 2000; 60(12): 3183-90.

**71.** Hull ML, Charnock-Jones DS, Chan CL, Bruner-Tran KL, Osteen KG, Tom BD, et al. Antiangiogenic agents are effective inhibitors of endometriosis. J ClinEndocrinolMetab 2003; 88(6): 2889-99.

**72.** 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.

**73.** Murohara T, Asahara T, Silver M, Bauters C, Masuda H, Kalka C, et al. Nitric oxide synthase modulates angiogenesis in response to tissue ischemia. J Clin Invest 1998 Jun 1;101(11):2567-78.

**74.** Pandya NM, Dhalla NS, Santani DD. Angiogenesis--a new target for future therapy. Vascul-Pharmacol 2006; 44(5): 265-74.

**75.** Furuya M, Nishiyama M, Kasuya Y, Kimura S, Ishikura H. Pathophysiology of tumor neovascularization. Vasc Health Risk Manag 2005; 1(4): 277-90.

**76.** Furuya M, Yonemitsu Y. Cancer neovascularization and proinflammatory microenvironments.Curr Cancer Drug Targets 2008; 8(4): 253-65.

**77.** Ribatti D, Nico B, Crivellato E, Vacca A. The structure of the vascular network of tumors. Cancer Lett 2007; 248(1): 18-23.

**78.** Madden SL, Cook BP, Nacht M, Weber WD, Callahan MR, Jiang Y, et al. Vascular gene expression in nonneoplastic and malignant brain. Am J Pathol 2004; 165(2): 601-8.

**79.** Parker BS, Argani P, Cook BP, Liangfeng H, Chartrand SD, Zhang M, et al. Alterations in vascular gene expression in invasive breast carcinoma. Cancer Res 2004; 64(21): 7857-66.

**80.** St CB, Rago C, Velculescu V, Traverso G, Romans KE, Montgomery E, et al. Genes expressed in human tumor endothelium. Science 2000; 289(5482): 1197-202.

**81.** Park CC, Bissell MJ, Barcellos-Hoff MH. The influence of the microenvironment on the malignant phenotype.Mol Med Today 2000; 6(8): 324-9.

**82.** Bingle L, Brown NJ, Lewis CE. The role of tumour-associated macrophages in tumour progression: implications for new anticancer therapies. J Pathol 2002; 196(3): 254-65.

**83.** Dvorak HF. Angiogenesis. J ThrombHaemost 2005; 3(8): 1835-42.

**84.** Sacewicz I, Wiktorska M, Wysocki T, Niewiarowska J. [Mechanisms of cancer angiogenesis]. PostepyHig Med Dosw (Online) 2009; 63: 159-68.

**85.** Hirakawa S, Kodama S, Kunstfeld R, Kajiya K, Brown LF, Detmar M. VEGF-A induces tumor and sentinel lymph node lymphangiogenesis and promotes lymphatic metastasis. J Exp Med 2005; 201(7): 1089-99.

**86.** Nishida N. Angiogenesis in cancer. Vascular Health and Risk Management 2006; 2(3): 213.

**87.** Marneros AG. Tumor angiogenesis in melanoma.HematolOncolClin North Am 2009; 23(3): 431-46.




www.mui.ac.ir

**Journal of Isfahan Medical School** Review Article

**Vol 29, No 132, 4th week, May 2011** Received: 9.2.2011 Accepted: 17.4.2011

# Angiogenesis in Health and Disease: Role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

Ensieh Salehi[1], Fateme Sadat Amjadi[2], Majid Khazaei MD, PhD[3]

## Abstract

**Background:** Angiogenesis is the formation of new blood vessels from pre-existing ones. It contributes to physiological and pathophysiological conditions. Pathophysiological angiogenesis is associated with several long-term complications of disease such as diabetic retinopathy and nephropathy, endometriosis, hypertension and tumor development while physiological angiogenesis is involved in wound healing, ovulation and menstrual cycles. The process of angiogenesis depends on the balance of many stimulating or inhibiting factors. The key factor that regulates proliferation and migration of endothelial cells is the Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Angiogenic therapy includes inhibition of abnormal angiogenesis in some conditions such as tumors or diabetes and stimulation of angiogenesis in conditions of ischemia, such as in ischemic heart disease or peripheral vascular disease. In this review, the mechanism of angiogenesis and role of VEGF during physiological and pathological conditions will be reviewed.

**Keywords:** Angiogenesis, VEGF, Pathophysiology, Endothelium.

[1] MSc Student of Physiology, Student Research Committee, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
[2] PhD Student in Reproductive Biology, Department of Anatomy, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences,Tehran,Iran.
[3] Associate Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
**Corresponding Author:** Majid Khazaei MD, PhD, Email: Khazaei@med.mui.ac.ir



www.mui.ac.ir