Arch

مجله دانشکده علوم پزشکی نیشابور

www.journalnums.ac.ir

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 10:54 IRST on Tuesday November 17th 2020

# نقش سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال در رگزایی با رویکرد فعالیت بدنی

**شریف رضایی[۱و۴] ، پروین فرزانگی[۲] ، محمدعلی آذربایجانی[۳]**

۱- گروه تربیت بدنی، واحد استهبان، دانشگاه آزاد اسلامی، استهبان، ایران

۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

۳- گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۴- باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، واحد استهبان، دانشگاه آزاد اسلامی، استهبان، ایران

**نوع مقاله مروری**

**تاریخ دریافت:** ۱۳۹۸/۰۳/۰۳

**تاریخ پذیرش:** ۱۳۹۸/۰۸/۲۵

***نویسنده مسئول:** پروین فرزانگی، ساری، کیلومتر ۷ جاده دریا، دانشگاه آزاد اسلامی، گروه فیزیولوژی ورزشی

**تلفن:** ۰۹۱۱۲۲۳۰۲۳۳

**پست الکترونیک:**

parvin.farzanegi@gmail.com

## چکیده

***مقدمه***

اندوتلیوم عروقی نشان دهنده یک مرز پویا بین گردش خون و بافت اطراف آن است. سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال (EPCs) می‌توانند توسط محرک‌های مختلف، از جمله ایسکمی و ورزش برای کمک به حفظ سلامت اندوتلیال و افزایش فرآیند نورگزایی از مغز استخوان به طرف گردش خون سیستمی حرکت کنند. این سلول‌ها می‌توانند با القای واسطه رگزایی در مکان‌هایی با ذخیره‌ی اکسیژن پایین یا با تحریک بازسازی سلول‌های اندوتلیال عروق خونی آسیب دیده، عملکرد ارگان‌های دچار ایسکمی را بهبود دهند. در این مطالعه مروری، مسیرهای سیگنالینگ، محرک‌ها و عوامل موثر بر ساخت و فعال‌سازی سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال در حالت معمول و در ورزش مورد بررسی قرار خواهد گرفت. در این پژوهش، مقالات با موضوع مسیرهای آبشاری فعالیت سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال و اثر فعالیت بدنی بر این سلول‌ها از سال ۱۹۹۸ تا ۲۰۱۵ مورد بررسی قرار گرفته است.

سلول‌های پیش‌ساز بالغ شده اندوتلیال در ایجاد رگزایی نقش حیاتی دارند. دو زیرمجموعه اولیه و تاخیری برای EPCs وجود دارد که EPCs تاخیری توانایی بیشتری برای تمایز به سلول‌های اندوتلیال دارند. EPCs اولیه پتانسیل بیشتری برای ترویج ترمیم عروقی از طریق پاراکراین دارند و در تمام مراحل فراخوانی، استقرار، تهاجم و تمایز این سلول‌ها، زیر واحدهای مختلف اینتگرین‌ها از اهمیت بالایی برخوردارند. عوامل مختلفی از جمله تستوسترون، پالمیتات، TNF-α و فعالیت بدنی در میزان تجمع EPCs تاثیر گذار هستند. فعالیت بدنی منظم به ویژه فعالیت هوازی وابسته به شدت و مدت تمرین، عملکرد این سلول‌ها را بهبود می‌دهد.

***کلیدواژه‌ها***

سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال، رگزایی، فعالیت بدنی، اینتگرین‌ها



www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 10:54 IRST on Tuesday November 17th 2020

## مقدمه

اندوتلیوم، عروق مسئول انتشار مواد مغذی، گازها و دیگر مولکول‌های پیام رسان از خون به بافت‌های اطراف می‌باشد. این بافت چسبندگی و مهاجرت لکوسیت به محل عفونت و بافت آسیب دیده را کنترل می‌کند. اندوتلیوم از طریق انتشار مواد وازواکتیو[1] از جمله نیتریک اکساید[2](NO) و پروستاسایکلین[3](PGI۲) توزیع جریان خون در سراسر بدن را تنظیم می‌کند (۱). در شرایط عادی، نیتریک اکساید از اندوتلیوم ترشح شده و باعث استراحت سلول‌های عضلات صاف و در نتیجه گسترش قطر رگ‌های خونی می‌شود که باعث شده خون بیشتری در عروق جریان یابد که این فرایند عملکرد اندوتلیال نامیده می‌شود (۲). با افزایش سن عملکرد اندوتلیال مختل شده و حساسیت سلول‌های اندوتلیال به آپوپتوز افزایش می‌یابد (۳، ۴). این فرآیند با فراهمی زیستی )۲( NO و قرار گرفتن مزمن در معرض استرس اکسیداتیو مرتبط است (۵-۷) که یک عدم تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد (اکسیدان) و آنتی اکسیدان‌های مخالف ایجاد شده و منجر به آسیب بافتی و اختلال عملکرد سلولی می‌شود. در واقع فراهمی زیستی NO، خود، باعث تولید بیشتر NO می‌شود ولی بوسیله رادیکال‌های آزادی مثل آنیون سوپر اکساید ($O_2^-$) مهار می‌شود. این رادیکال آزاد در بافت عروق موش‌های پیر در مقایسه با همتایان جوان آنها بیشتر است و مهار رادیکال‌های آزاد عملکرد اندوتلیوم را بهبود می‌بخشد (۸) .

پیری اندوتلیال و کاهش تولید و انتشار نیتریک اکساید (NO) با پیری عروق در ارتباط است و اغلب با یک کاهش توانایی بدن در تعمیر آسیب‌های عروقی همراه است (۹) .

ورزش منظم باعث افزایش NO و کاهش اندوتلین-۱[4] می‌شود و عملکرد اندوتلیال را توسعه داده (۱۰) و می‌تواند از طریق کاهش استرس اکسیداتیو از پیری اندوتلیال جلوگیری کند. در حالت پایه و در افراد سالم سطح سلول‌های اندوتلیال (ECs[5]) کم می‌باشد (۹)؛ ولی در حالت آسیب حاد (به علت آپوپتوز) خواص ضد لخته شدن، دیواره عروق از بین رفته و تعداد این سلول‌ها به سرعت افزایش می‌یابد. علاوه بر این، اختلال در عملکرد EC یک رویداد بسیار مهم در شروع توسعه پلاک آترواسکلروتیک[6] است (۱۱).

## سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال

سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال (EPCs[7]) جمعیت کاملا کمیابی از سلول‌ها هستند که می‌توانند توسط محرک‌های مختلف، از جمله ایسکمی، ورزش، سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها، هورمون‌ها، و داروها، برای کمک به حفظ سلامت اندوتلیال، جلوگیری از اختلال عملکرد اندوتلیال و افزایش فرآیند نورگزایی از مغز استخوان به طرف گردش خون سیستمی حرکت کنند (۱۲-۱۵).

EPCs اولین بار در سال ۱۹۹۷ توسط آساهارا[8] و همکارانش کشف شد (۱۶) و در دهه گذشته مطالعات متعددی مربوط به سهم سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال (EPCs) در تنظیمات فیزیولوژیک و پاتولوژیک مختلف جهت تشکیل عروق جدید انجام شده است. به نظر می‌رسد دو زیر مجموعه از EPCs وجود دارد. هر زیر مجموعه نقش متفاوتی را در بازسازی و ترمیم عروق بازی می‌کند. یکی EPCs ها "اولیه" (early) نامیده شده و دیگری سلول‌های حاصل که به دلیل دیر ظاهر شدن در محیط کشت "تاخیری" (late) نامیده

[1] vasoactive
[2] Nitric oxide
[3] Prostacyclin

[4] Endothelin 1
[5] Enthotelial cells
[6] Atherosclerotic plaque
[7] Enthotelial progenitor cells
[8] Asahara


www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 10:54 IRST on Tuesday November 17th 2020

می‌شوند. EPCs اولیه، به نظر می‌رسد خیلی زود در کشت ظاهر شده و پس از ۴ هفته می‌میرند. این سلول‌ها مقادیر نسبتا زیادی از سایتوکاین‌های[1] محرک رگزایی و عوامل رشد مانند VEGF و IL-8 را ترشح می‌کنند. در حالی که EPCs تاخیری در اواخر کشت ظاهر شده و تا ۱۲ هفته زنده می‌مانند و بیش از EPCs اولیه نیتریک اکساید تولید کرده و می‌توانند ساختار مویرگی بیشتری تشکیل دهند (۱۷). می‌توان اینگونه نتیجه گرفت که EPCs تاخیری توانایی بیشتری برای تمایز به سلول‌های اندوتلیال دارند. در حالی که EPCs اولیه پتانسیل بیشتری برای ترویج ترمیم عروقی از طریق پاراکراین دارند (۱۸). نشان داده شده است که میزان EPCs تاخیری گردش خون، بروز مرگ و میر را پیش بینی می‌کند. یعنی مرگ و میر در افراد با تعداد بالاتر EPCs تاخیری کمتر از کسانی است که سطح EPCs تاخیری کمتری دارند(۱۹) . سه مارکرِ CD۳۴ ، CD۱۳۳ و VEGFR۲ نشان دهنده EPCs اولیه و نارس هستند. سلول‌هایی با این مشخصات به طور عمده در مغز استخوان یافت می‌شوند. در گردش خون افراد بالغ، سلول‌های بالغ‌تر مارکر CD۱۳۳ خود را از دست می‌دهند اما CD۳۴ و VEGFR۲ هنوز در سطح آنها وجود دارد؛ این بیانگر آن است که از دست دادن این مارکر نشان دهنده تکامل سلول EPC در حال گردش به سلول‌های شبه اندوتلیال بالغ تر است (۲۰). CD۱۳۳ که در اصل AC۱۳۳ نامیده می‌شود، نشانگر سلول‌های بنیادی خون ساز[2] قبل از بلوغ است که در سلول‌های بنیادی خون‌ساز و پیش ساز مغز استخوان انسان، کبد جنین و خون محیطی وجود دارد.در EPCs بالغ سطح بالای VEGFR-۲، VE-cadherin و فاکتور ون ویلبراند[3] بیان می‌شود. CD۱۳۳ در سطح سلول‌های اندوتلیال ورید نافی انسان وجود ندارد (۲۱). با این حال، معلوم نیست در چه زمانی EPCs شروع به از دست دادن CD۱۳۳ می‌کنند. اما مسئله مهم این است که، چون این سلول‌ها بالغ هستند توانایی آنها در تکثیر بسیار کم است و در نتیجه منبع دیگری برای جایگزینی EPCs لازم است. فرایند تشکیل عروق جدید بوسیله EPCs در چهار مرحله داخلی صورت می‌گیرد. ابتدا پاسخ به پیام‌ها و انتقال مواد شیمیایی از مغز استخوان به خون محیطی، در مرحله دوم استقرار EPCs در محل‌های تشکیل عروق جدید، سپس حمله و مهاجرت در سایت‌های مشابه و در نهایت تمایز به سلول‌های اندوتلیال بالغ (ECs). در طول این چهار مرحله، EPCs با محفظه‌های مختلف فیزیولوژیکی، یعنی مغز استخوان، خون محیطی، عروق خونی و بافت‌های هدف اثر متقابل دارد. موفقیت هر مرحله بستگی به توانایی EPCs در تعامل، انطباق و پاسخ به نشانه-های مولکولی متعدد دارد (۲۲).

## ماتریکس خارج سلولی[4] ECM

ECM یکی از اجزای اصلی غیر سلولی در همه بافت‌ها و ارگان‌هاست که نه تنها یک داربست فیزیکی برای اجزای سلولی است بلکه آغاز نشانه های بیومکانیکی و بیوشیمیایی حیاتی در تعیین تمایز، تکثیر، بقا و مهاجرت سلول است. بنابراین ECM نقش اساسی در مورفوژنز[5] بافت، تمایز و هموستاز بازی می‌کند (۲۳). ECM همچنین بطور عمده از دو طبقه مولکول‌های بزرگ پروتئوگلیکان‌ها و پروتئین فیبروزی تشکیل شده است (۲۴).

فیبرهای اصلی پروتئین‌های ECM کلاژن‌ها، الاستین‌ها، FNs و لامینین‌ها هستند. پروتئوگلیکان‌ها اکثریت فضای بینابینی خارج سلولی را در داخل بافت از طریق ژلاتین هیدراته پر کرده‌اند. اثر مستقیم اجزای ECM در رفتار سلول

[1] Cytokine
[2] Hematopoietic stem cell
[3] von willebrand factor
[4] Extracellular matrix
[5] Morphogenesis


www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 10:54 IRST on Tuesday November 17th 2020

به طور عمده از دو ویژگی ECM ناشی می‌شود: یکی توانایی آنها برای اتصال مستقیم به گیرنده‌های سلولی، اینتگرین‌ها و گیرنده‌های تیروزین کینازی که در انتقال سیگنال گیرنده‌ها نقش دارد و دوم توانایی آنها برای اتصال و حضور فاکتورهای رشد سازماندهی شده (۲۳). پروتئین‌های اصلی استفاده شده برای ترکیب داربست کلاژن ها، فیبرین و ژلاتین هستند. ماتریس‌های کلاژن از تمایز EPC و تشکیل عروق حمایت می‌کند. اگر چه افزایش غلظت کلاژن بطور معناداری دانسیته عروق مشتق از EPC را کاهش می‌دهد. اما بطور معناداری قطر عروق را افزایش می‌دهد (۲۵). کلاژن از سلول‌های پیش‌ساز در برابر آپوپتوز و افزایش چسبندگی و تهاجم محافظت می‌کند (۲۶). فیبرین در تنظیم زندگی EPC درگیر است. وقتی که فیبرین گسترش یافت، EPCs می‌توانند بچسبند و در سطح سلول‌های اندوتلیال متمایز شوند (۲۷)؛ ولی یافته‌های اخیر نشان می‌دهد که FbnE نقش اصلی در زندگی EPCs بازی می‌کند (۲۸).

**مسیر سیگنالینگ رهایی EPCs**

EPCs درون نیچه[1]سلول‌های بنیادی در مغز استخوان با فشار اکسیژن کم قرار گرفته‌اند (۲۹) و سطح بالای فاکتور رشد مشتق از سلول استرومال[2]۱ (SDF-۱)، جذب کننده شیمیایی قوی برای EPCs است که از طریق گیرنده کموکاینی CXC نوع ۴(CXCR۴) به آن متصل می‌شود (۳۰). این سلول‌ها در پاسخ به تروما و کمبود اکسیژن در بافت که باعث تولید و انتشار فاکتورهای محرک EPC مانند فاکتور محرک کولونی گرانولوسیت-مونوسیت، فاکتور محرک گرانولوسیت، VEGF، فاکتور رشد فیبروبلاست، عامل رشد جفت، اریتروپویتین یا SDF-۱ می‌شود و از مغز استخوان به سمت خون محیطی حرکت می‌کند (۳۰). این عامل از طریق مسیر فسفواینوزیتول کیناز ۳ / پروتئین کیناز B (AKT) برای فعال کردن آنزیم نیتریک اکساید سنتاز عمل می‌کند، که منجر به افزایش تولید نیتریک اکساید می‌شود که آن نیز تنظیم کننده فعالیت آنزیمی متالوپروتئینازها (MMPs) می‌باشد (۳۱، ۳۲). به خصوص، فعالیت MMP-۹ منجر به انتشار لیگاند Kit محلول در مغز استخوان می‌شود و اجازه می‌دهد سلول‌های پیش‌ساز به گردش خون محیطی منتقل شوند (۳۳).

انتشار EPCs از مغز استخوان توسط عوامل مختلف رشد، آنزیم‌ها، لیگاندها و گیرنده‌های سطحی تنظیم می‌شود. NO با فعال کردن متالوپروتئیناز ۹ نقشی محوری در فراخوانی EPCs از مغز استخوان ایفا می‌کند (۳۴). علاوه بر این، سطح بالای پروتئین واکنشی C گردش خون می‌تواند از طریق مهار فعالیت ژن eNOS، اثر سرکوبگرانه اعمال کند (۳۵). فعالیت‌های ورزشی هوازی موجب کاهش پروتئین واکنشی C و افزایش نیتریک اکساید می‌شود که این امر نیز موجب بهبود عملکرد اندوتلیال و کاهش فشار خون می‌شود (۱۰).

EPCs پس از تعامل با کموکاین بافت خاص، فعال می‌شوند و چسبندگی با واسطه اینتگرین به سلول‌های دیواره اندوتلیال عروق آغاز می‌شود و در نتیجه مهاجرت بین اندوتلیالی به محل‌های بازسازی بافت عروق صورت می‌گیرد (۲۲). هجوم EPCs تا حدی به فعالیت پروتئازهای خارج سلولی که اجزای ماترکس خارج سلولی (ECM) را در غشای پایه و در فضای بینابینی شکسته و نوسازی می‌کنند، وابسته است. پروتئازهای خارج سلولی اصلی درگیر در حمله EPCs اعضای خانواده MMP به ویژه (MMP-9)(۳۶)، اعضای خانواده کاتپسین[3](کاتپسین L) (۳۷) و همچنین سرین پروتئاز فعال کننده پلاسمینوژن نوع یوروکیناز و فعال کننده

[1] Nitche
[2] stromal cell-derived factor 1
[3] Cathepsin

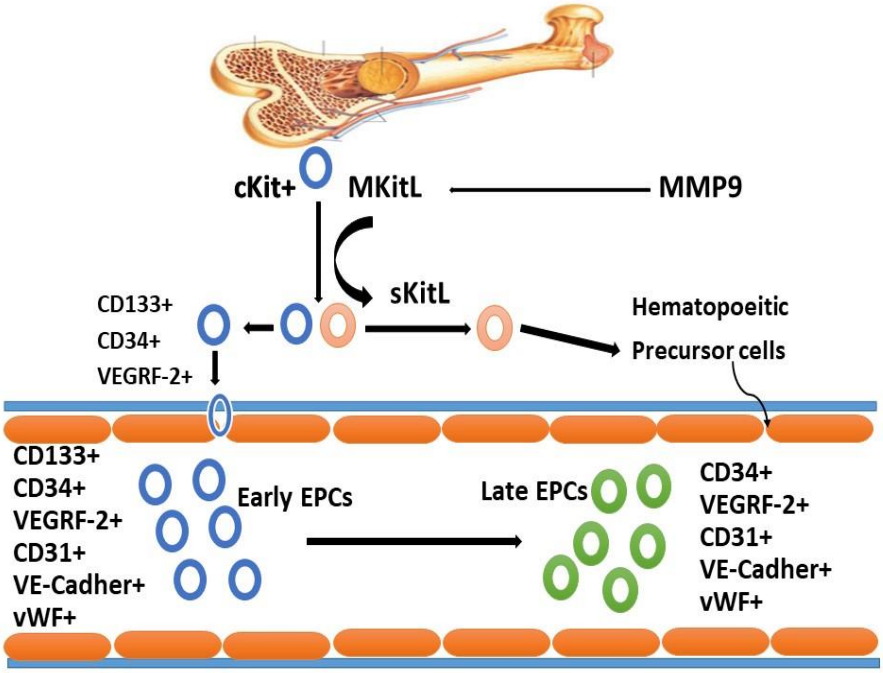

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 10:54 IRST on Tuesday November 17th 2020

پلاسمینوژن نوع بافت (۳۸) هستند. شکل شماره ۱ مسیر سیگنالینگ رهایی EPCs را نشان می‌دهد.

.




شکل ۱. مسیر سیگنالینگ رهایی EPCs از مغز استخوان به داخل عروق

مکانیسم‌هایی که به فعالیت اصلی EPCs کمک می‌کنند هنوز بطور کامل شناخته نشده‌اند. ولی این فعالیت اصلی به دو فرایند وابسته است: یکی تمایز به سلول‌های اندوتلیال بالغ و دیگری اتصال مستقیم به عروق جدید یا تولید پیام‌های پاراکراین که تعامل با سلول‌های اندوتلیال موجود و دیگر انواع سلول را توسعه می‌دهند. تمایز EPCs به سلول‌های بالغ اندوتلیالی یک فرایند بسیار پیچیده است که می توان به سه مرحله تقسیم کرد (۳۹). اول، چسبندگی با واسطه اینتگرین[1] به اجزای ماتریکس خارج سلولی، زیرا نشان داده شده است تعامل مستقیم بین اینتگرین a۵b۱ و FN در گام‌های اولیه تمایز EPCs ضروری است (۴۰). دوم، گسترش و بقا ناشی از فاکتور رشد خانواده VEGF و همچنین آنژیوپویتین-تیروزین کیناز (۴۱) در تنظیم تکثیر و بقا EPCs نقش دارند. سوم، بلوغ اندوتلیال یک گام اساسی در زندگی EPCs است و اساسا به تنظیم نسخه برداری فاکتور HOXA بستگی دارد که توسط هیستون داستیلاز تنظیم می‌شود. بر این اساس HOXA۹ بیان ژن‌های نیتریک اکساید سینتاز و VEGFR-۲ اندوتلیال عروقی را تنظیم می‌کند (۴۲). یافته‌ها نشان می‌دهد که تغییر فعل و انفعالات اینتگرین-ماتریکس خارج سلولی در EPCs و در محل‌های بازسازی عروق ممکن است به بهبود عملکرد و ترمیم عروق با واسطه EPCs کمک کند.

[1] Integrin


www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 10:54 IRST on Tuesday November 17th 2020

**رابطه اینتگرین‌ها و سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال**

اینتگرین‌ها خانواده‌ای از پروتئین‌های چسبنده گلیکوپروتئین‌های هترودینامیک غشاء بوده که واسطه فعل و انفعالات سلول-سلول و سلول-ماتریکس خارج سلولی هستند. اینتگرین‌ها مسئول معماری بافت سلولی بوده و به عنوان مبدل سیگنال تنظیم بقا، تمایز، تکثیر و مسیرهای پیام رسانی مهاجرت عمل می‌کنند (۴۳). EPCs زیر واحدهای α۱ تا β۷، β۵، β۳، β۲، β۱، α۷، α۹، α۶ را بیان می‌کنند (۳۹, ۴۰, ۴۳). علیرغم بیان برخی از زیر واحدهای متفاوت اینتگرین توسط EPCs، آشکار است که برخی از این اینتگرین‌ها در حقیقت می‌توانند در مراحل خاصی از عمر EPCs فعال یا تنظیم مثبت شوند.

اینتگرین‌های اصلی تنظیم کننده تجمع EPCs از مغز استخوان α۴ می‌باشند. اینتگرین‌های α۴β۷، α۴β۱، α۴ در لوکوسیت‌های تک هسته‌ای برجسته‌تر هستند. اما در نوتروفیل‌ها، سلول‌های بنیادی خونساز و EPCs نیز بیان می‌شوند (۴۴). α۴β۱ واسطه چسبیدن سلول به VCAM-1 است (۴۵). α۴β۷ در استقرار لنفوست در مخاط بافت با پیوستن به گیرنده مولکول چسبنده مخاط سلول به VCAM-1 و FN متصل می‌شود (۴۶).

مدیریت سیستمیک آنتی بادی اینتگرین آنتی -α۴ و یا حذف α۴ در مغز استخوان بطور معناداری تعداد EPCs گردش خون را افزایش می‌دهد. این نشان می‌دهد که این اینتگرین برای باقی ماندن EPCs در مغز استخوان ضروری است (۴۴). جالب است که پس از آسیب ایسکمی مهار α۴ منجر به افزایش تعداد EPCs مشتق از مغز استخوان در عروق جدید و در بافت ایسکمیک و افزایش بهبود جریان خون و حفظ بافت می‌شود. در کل محققان معتقدند که اینتگرین α۴ نقش مهمی در تجمع EPCs ناشی از مغز استخوان بازی می‌کند و اختلال عملکردی در حفظ EPCs با واسطه اینتگرین α۴ در مغز استخوان باعث تغییر به سمت توزیع EPCs در گردش خون می‌شود که به نفع رگزایی جدید است. اینتگرین β۳ نیز نقش مهمی در آنژیوژنز، هموستاز و در بازسازی استخوان دارد و اساسا در سلول‌های اندوتلیال، پلاکت‌ها، استئوکلاست‌ها و سلول‌های خون‌ساز بیان می‌شود (۴۳). واتسون[1] و همکارانش نشان دادند که اینتگرین β۳ برای حفظ EPCs در مغز استخوان لازم است و روی دیگر ویژگی‌های EPC تاثیر می‌گذارد (۴۷). پس از این که EPCs از مغز استخوان به سمت گردش خون حرکت می‌کنند با همراهی دیگر سلول‌های خون‌ساز به درصد کمی از سلول‌های گردش خون تبدیل می‌شوند. باتوجه به این، EPCs باید بطور خاص به پیام‌های حاضر در آسیب و بازسازی سلول‌های اندوتلیال پاسخ‌گو باشند. یکی از اینتگرین‌های مهم درگیر در استقرار EPCs در محل‌های فعال آنژیوژنیک، اینتگرین β۲ است که به عنوان گیرنده‌های ویژه لکوسیت شناخته شده‌است و به طور اساسی اعضای مختلف خانواده مولکول چسبنده درون سلولی و پلی ساکاریدها (ICAM) می‌باشد (۴۸) که این امر برای تنظیم خونسازی و بکارگیری لکوسیت و سلول‌های التهابی ضروری است. برخی مطالعات بیان کرده‌اند که اینتگرین β۲ در EPCs بیان می‌شود (۴۹، ۵۰).

مطالعات روی مولکول‌های چسبنده نشان می‌دهد که اینتگرینβ۲ واسطه چسبیدن سلول‌های مشتق از مغز استخوان به تک لایه‌های سلول‌های اندوتلیال پیش فعال و بنابراین به ICAM-۱ و فیبرینوژن هستند. در کل مطالعه‌ای مشابه نشان داد که اینتگرین β۲ و حالت فعال آن نه تنها در استقرار EPCs در بافت ایسکمیک بلکه در ظرفیت نورگزایی این سلول‌ها در داخل بدن نقش بازی می‌کند. اینتگرین β۲ برای استقرار EPCs بطور مستقیم بوسیله چرخه AMP

[1] watson


www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 10:54 IRST on Tuesday November 17th 2020

فعال می‌شود. EPCs چسبندگی با واسطه اینتگرین β۲ به ICAM-۱ ، مهاجرت به فیبرینوژن و در نتیجه استقرار و ظرفیت تزریق داخل وریدی ترویج نورگزایی EPCs را افزایش می‌دهد (۵۱).

اینتگرین α۴β۱ به مقدار زیادی در EPCs بیان می‌شود و در آزمایشگاه نشان داده شده است که واسطه چسبیدن EPCs به تک لایه‌های سلول‌های اندوتلیال پیش فعال، بطور ویژه به VCAM-1 و FN سلولی می‌باشد (۲۷). ولی در مدل‌های انسانی سرطان سینه، مهار α۴β۱ بطور معناداری استقرار سلول‌های EPCs را در عروق جدید تومور روی لیگاندهای FN و ICAM-1 بلوکه می‌کند (۵۰). در واقع مهار α۴β۱ می‌تواند حرکت EPCs از مغز استخوان و افزایش تعداد آنها در خون محیطی را تسهیل کند. این نشان می‌دهد که این اینتگرین می‌تواند هم با افزایش حرکت EPCs به خون محیطی و هم افزایش استقرار آنها در محل‌های رگزایی اثر دو سویه داشته باشد (۲۲).

مطالعاتی نیز نشان داده‌اند که اینتگرین α۵β۱گیرنده FN بوده و پیشنهاد شده است که این اینتگرین در برخی از فرایندهای سلولی مثل تکثیر، تحول انکوژنیک[1] مهاجرت سلول، تنظیم بیان ژن، فعالیت سلول T، بهبود زخم، آنژیوژنز و اجتماع خارج سلولی ماتریکس غنی از FN درگیر می‌باشد (۵۲، ۵۳). این اینتگرین به مقدار زیادی در EPCsبیان می‌شود و بطور مستقیم در استقرار EPCs به عروق درگیر است (۵۴). اینتگرین α۵β۱ در تعامل با α۴β۱ واسطه قرارگیری و چسبیدن EPCs به مویرگ‌های ریوی آسیب دیده هستند (۵۵).

هنگامی که EPCs در محل‌های ویژه قرار می‌گیرند لازم است که به داخل تک لایه اندوتلیال مهاجرت کنند. در انسان بالغ مهاجرت به داخل اندوتلیال بطور عمده با اینتگرین β۲ واسطه می‌شود و به MCP-1 و VEGF وابسته است (۵۶). چسبیدن EPCs به ماتریکس خارج سلولی گامی اساسی در طول تمایز است. تعامل مستقیم بین اینتگرین و ماتریکس خارج سلولی می‌تواند تولید فاکتور پاراکراین EPC را تنظیم کند. اینتگرین α۹ تنها در EPCs متمایز نشده بیان می‌شوند. در حالی که اینتگرین های β۵ و β۷ تنها در EPCs متمایز شده بیان می‌شوند.

یافته‌ها نشان می‌دهد که مهارکننده رشد اندوتلیال عروق یک سایتوکاین ضد رگزایی است که چسبندگی و تمایز EPCs را در هردو FN و تیرونکتین با بیان منفی زیر واحدهای اینتگرین α۵ و Vα مختل می‌کند (۵۷). بارسوتی[2] و دیگران نشان دادند که وقتی EPCs روی فیبرین کشیده می‌شوند، سطح سایتوکاین‌های IL-۱۶، فاکتور رشد مشتق از پلاکت-۱-SDF ،BB، فاکتور رشد هپاتوسیت[3](HGF)، پروتئین اینترفرون گاما ۱۰[4] (IP-۱۰) و مونوکاین تولید شده با اینترفرون گاما (MIG) افزایش می‌یابد. و تولید فاکتور پاراکراین بوسیله EPCs نیز با تعامل ECM- اینتگرین تنظیم می‌شود (۲۷). شکل شماره ۲ نقش اینتگرین‌ها را در مراحل مختلف فعالیت EPCs نشان می‌دهد.

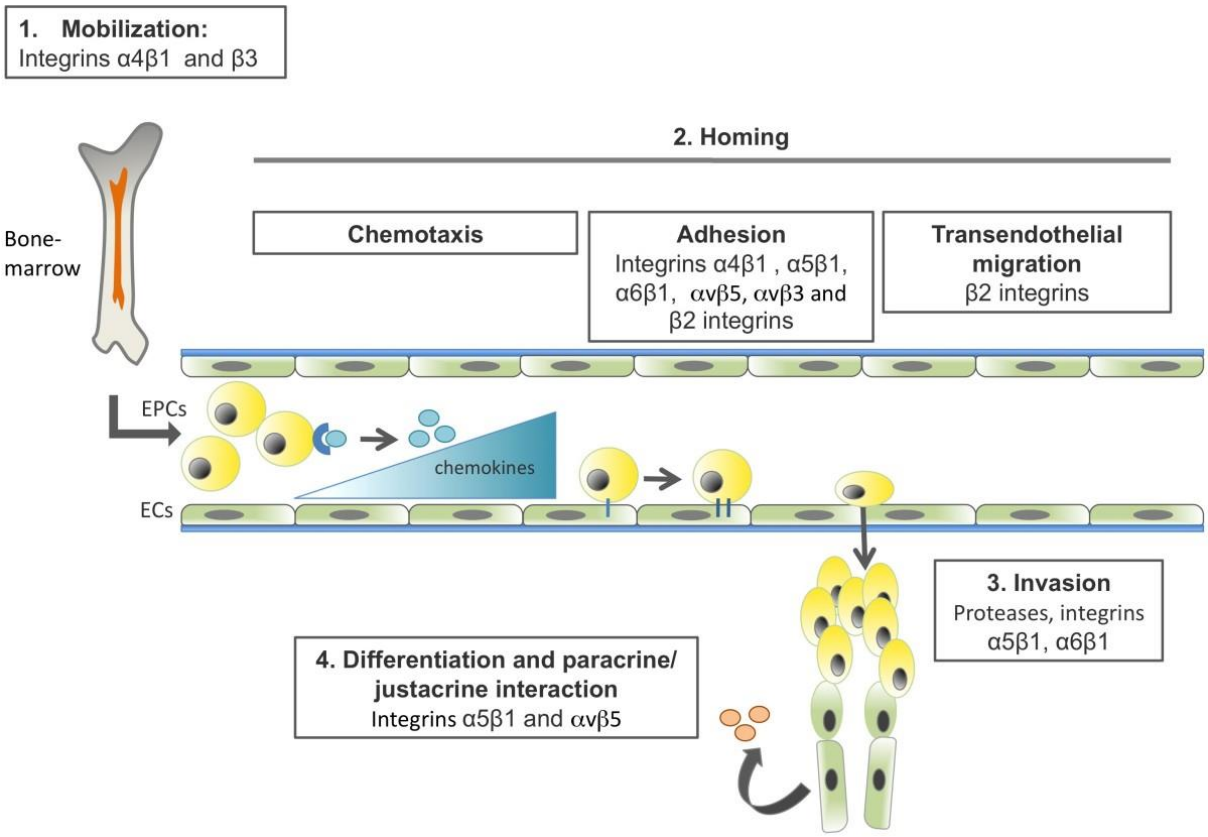
[1] Oncogenic

[2] Barsotti
[3] Hepatocyte growth factor
[4] Interferon gamma protein


www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 10:54 IRST on Tuesday November 17th 2020




شکل ۲. نقش زیرواحدهای مختلف اینتگرین ها در مراحل ۱. Mobilization فراخوانی ۲. Homing استقرار ۳. Invasion تهاجم و ۴. Diferentation تمایز سلول های پیش ساز اندوتلیال

## بحث

### فاکتورهای موثر بر EPCs

تعداد EPCs در گردش خون افراد سالم بسیار کم است (۹). EPCs می‌توانند با تمایز به عضله‌ی صاف تبدیل شوند و در نتیجه در ایجاد عضله نقش داشته باشند (۵۸). این سلول‌ها می‌توانند با القای واسطه‌ی رگزایی در مکان‌هایی با ذخیره‌ی $O_2$ پایین یا با تحریک بازسازی سلول‌های اندوتلیال عروق خونی آسیب دیده، عملکرد ارگان‌های دچار ایسکمی را بهبود دهند (۵۹). آنها همچنین در بازسازی عروق مغزی پس از سکته نقش دارند. ایسکمی اندام و انفارکتوس میوکارد حاد با افزایش سریع EPCs گردش خون و القای سریع حرکت EPCs همراه است (۶۰). در ایسکمی اندام یا تخریب دیواره‌ی عروق بعد از ترومبوز عروق کرونر و یا جراحی بای پس عروق کرونری، به سرعت تعداد EPCs گردش خون افزایش می‌یابد. البته این وقایع به دنبال سطح افزایش یافته VEGF اتفاق می‌افتد (۲۰، ۶۱، ۶۲). بنابراین ایسکمی یکی از قوی‌ترین فاکتورهای موثر بر EPCs است. یکی دیگر از فاکتورهای موثر بر سلول‌های پیش ساز، تستوسترون می‌باشد. تستوسترون چه به صورت اندوژن و چه به صورت اگزوژن در حیوانات نر در حفظ تعداد


www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 10:54 IRST on Tuesday November 17th 2020

سلول‌های پیش ساز اندوتلیال نقش دارد. کـه نشـان دهنـده اثر محافظتی و افزاینده تستوسترون در حیوانات نـر بـر روی تعداد سلول‌های پیش ساز اندوتلیال می‌باشد (۶۳). همچنین تحقیقـات اخیـر نشـان داده اسـت کـه پالمیتـات می‌توانـد چسـبیدن، مهـاجرت و تشـکیل رگ بوسـیله EPCs را بـا سرکوب مسیر پیام Akt/eNOS مهار کند. پالمیتات می تواند تجمع سرامید[1]را در EPCs تحریک کند. مهار تولید سـرامید توانست اثر پالمیتات را بر روی EPCs از بین ببرد. این نشان می دهد که این سرامید است که EPCs را بوسیله پالمیتـات سرکوب می‌کند. احتمالا مهـار EPCs بـا واسـطه سـرامید از طریق کاهش تولید NO صورت می‌گیرد (۶۴). TNF-α نیز که یک سایتوکاین التهابی است، تعداد EPCs را کاهش داده و عملکـــرد آن را مختـــل مـــی‌کنـــد (۶۵). مســـیر PI۳K/Akt/eNOS نقش محوری در حرکـت EPCs و بهبـود عملکرد آنها دارد (۶۶، ۶۷). تحقیقـات نشـان مـی‌دهـد کـه TNF-α توانایی تکثیـر EPCs را مهـار مـی‌کنـد. و بـا بلوکـه کردن PI۳K و eNOS تعداد EPCs را کاهش می‌دهد (۶۸).

**اثر فعالیت بدنی بر EPCs**

بارها و بارها نشان داده شده است کـه ورزش شـدید انتقـال EPCs را به گردش خون تحریـک مـی‌کنـد. و عـلاوه بـر آن عملکرد این سلول‌ها را در شـرایط آزمایشـگاهی و در داخـل بدن، بسته به شدت و مدت ورزش تا ۷۲ ساعت بهبود مـی-دهد (۶۹، ۷۰). مطالعات کمی نیز عدم تغییر (۷۱، ۷۲) و یـا حتی کاهش این سلول‌ها را بعد از ورزش نشان دادنـد (۷۳). هم چنین در کنار افـزایش پـیش سـازهای رگزایـی گـردش خون با فعالیت بدنی، میزان SDF-1 (۷۴-۷۷)، VEGF، G-CSF (۷۵-۷۷) و MMP-9 (۷۶) و تولیـد نیتریـک اکسـاید (۷۰) نیز افزایش می‌یابد. تمرینات منظم اینتروال نیـز بـا دو شدت متفاوت سطح بیان ژن سلول‌های پیش‌سـاز انـدوتلیال را افزایش می‌دهد. این افزایش به شدت تمرین وابسته است. به نظر می‌رسد تمرین شدید اینتروال در تحریک بازسـازی و توسعه عروق کرونر موثرتر باشد (۷۸).

**اثر تمرین هوازی**

شواهد نشان می‌دهد که اثـر تمرینـات هـوازی بـر عملکـرد EPCs وابسته به شدت و مدت تمرین است (۷۵-۷۹) با ایـن حال، پاسخ وابسته به شدت فقـط در VEGFR۲ +CD۱۳۳+ دیده شده و VEGFR۲ +CD۳۴+ تغییـر نکـرده اسـت. ایـن افزایش‌ها به واسطه ورزش شدید هوازی در تعـداد EPCs بـا افزایش در VEGF پلاسما(۷۷) و اینترلوکین-۶ (۷۵) همراه است. تحقیقات ما نشان داد که حتی تمرین هوازی با شـدت متوسط نیـز باعـث افـزایش سـطح VEGF مـی‌شـود (۸۰). افزایش تنش برشـی ناشـی از ورزش در عـروق نیـز احتمـالاً منجر به افزایش تعـداد EPCs از طریـق جـدا کـردن EPCs چسبیده به دیواره انـدوتلیال مـی‌شـود (۸۱). در مقایسـه بـا افراد کم تحرک، افـراد تمـرین کـرده ۴ برابـر تعـداد EPCs بیشتری دارند (۸۲).

نشان داده شده‌است که ورزش بیشینه شدید عملکرد EPCs را بهبود می‌دهد (۸۳). بهبود در عملکرد EPC در داخل بدن به عنوان یـک نتیجـه از دوره تمـرین ورزشـی در انسـان بـا افزایش سیگنالینگ بین CXCR4 و هدف پـایین دسـت آن، جانوس کیناز-۲ (JAK- 2) (۸۴) در ارتبـاط اسـت. عملکـرد بهبود یافته این سلول‌ها ممکن است به دلیـل افـزایش بیـان CXCR4 سطح سلول باشد، با این حال این فـرض هنـوز در EPCs بررسی نشـده اسـت. افـزایش بیـان CXCR4 سـطح سلول می‌تواند به علت افزایش تنش برشی ناشـی از افـزایش برون ده قلبی در ورزش تحریک شود (۸۵) تمـرین ورزشـی منظم منجر به افزایش تعداد EPC استراحت می‌شـود (۸۲،

[1] Ceramide سرامید یکی از متابولیت های کلیدی FFA و یک مولکول فعال مهم است که در تعدادی از رویدادهای فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیکی شرکت می کند.


www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 10:54 IRST on Tuesday November 17th 2020

۸۸-۸۶)، که به طور بالقوه بـه بهبـود عملکـرد انـدوتلیال بـا ورزش کمک می‌کند (۸۹). ولی غلظت MMP9 و MMP2 را کـاهش داده و مهـار کننـده آن یعنـی TIMP1[1] را افـزایش می‌دهد (۹۰)

دیگر مکانیسم بهبود تعداد و عملکرد این سلول‌ها بـا تمـرین ورزشی به طور بالقوه به کاهش قنـد خـون ناشـتا و کـاهش استرس اکسیداتیو کـه بـر عملکـرد سـلول پیش‌سـاز تـاثیر می‌گـذارد ، مربـوط اسـت .(۹۱, ۹۲) فرزانگـی[2] و همکـاران، نشان دادند که تمرینـات مـنظم هـوازی بـا شـدت فزاینـده، میتواند منجر به کـاهش سـطوح گلـوگز خـون و فشـارخون سیسـتولی و دیاسـتولی در زنـان یائسـه پرفشـارخون شـود. همچنین این تغییرات با تنظیم مثبت سطوح سرمی VEGF در این افراد همراه بود که ممکن اسـت بیـانگر نقـش مثبـت فعالیت ورزشی در بهبود پرفشارخونی از طریق کاهش وزن و بهبود عملکرد انـدوتلیال از مسـیر آنژیوژنیـک باشـد (۸۰) از سوی دیگر بی تمرینی و عدم فعالیت در کاهش ظرفیت احیا کننده عروقی این سلول‌ها نقش دارد.

تنها ۱۰ روز بی‌تمرینی برای کـاهش $CD34^+$ و سـلول‌های پیش ساز(+CD34 + VEGFR2) کافی بود. و کاهش EPCs با کاهش عملکرد اندوتلیال همراه بود (۹۳). از طرفـی ورزش مداوم احتمالا با کاهش سرعت آپوپتوز، تعداد EPCs گـردش خون را افزایش می‌دهد که به نظر می‌رسد این کار با واسطه مهار کاسپاز-۳ صورت مـی‌گیـرد (۹۴-۹۶). تمـرین ورزشـی همچنین می‌تواند با کاهش سـطح پـروتئین واکنشـی C بـه طور غیر مستقیم بقا، تمایز و عملکـرد EPCs را تحـت تـاثیر قرار دهد (۹۷). علاوه بر این، سطح بالای پـروتئین واکنشـی C گـردش خـون از طریـق مهـار فعالیـت ژن eNOS اثـر سرکوبگرانه اعمال می‌کنـد (۳۵). جالـب توجـه اسـت، یـک مطالعه در بیماران ACS کشف کرد که سطح پایـه پـروتئین واکنشی C، قبل از شـروع درمـان عامـل مهـم پـیش بینـی کننـده افـزایش در سـطح EPCs در پایـان ۴ هفتـه تمـرین ورزشی هوازی است (۹۸)در یک تحقیق داخلی روی EPCs ، خسروی[3] و همکاران، اثر دو شدت ورزش هوازی روی زنـان بررسی شد و یافته‌های حاصل از پژوهش نشان داد که هر دو شدت فعالیت بدنی باعث افزایش معنادار تعداد $CD34^+$ می-شود. این اثرگذاری با شدت ۸۵ درصد ضربان قلـب بیشـینه بیشتر بود ولی از نظر آمـاری معنـادار نبـود. بـین $CD34^+$ و پلاکت رابطه معناداری وجود دارد (۹۹).

پژوهش بر روی مردان قـدرتی تمـرین کـرده و کـم تحـرک نشـان داد کـه تعـداد سـلول‌های سـیار EPCs در گـروه ورزشکاران قدرتی بالاتر بـود و بـین تعـداد EPCs و غلظـت VEGF پلاسما ارتباط وجود داشت اگر چـه غلظـت VEGF تغییری نکرد (۱۰۰). روس[4] و همکاران نیـز اثـر یـک جلسـه تمرین مقاومتی شدید را روی مردان تمرین کرده در فواصـل زمانی بلافاصله پس از ورزش مقـاومتی، ۱۰ دقیقـه، ۲ و ۲۴ ساعت پس از ورزش بررسی کردند. نتایج نشان داد که تعداد EPCs و VEGF بلافاصـله پـس از ورزش مقـاومتی افـزایش یافت. ۱۰ دقیقه بعد تفاوت سطح EPCs سیار معنادار نبـود. اما مجددا ۲ و ۲۴ ساعت پـس از ورزش افـزایش نشـان داد. بنابراین یک جلسه تمـرین شـدید مقـاومتی باعـث افـزایش EPCs و فاکتورهای آنژیوژنیک شده و به سازگاری و رگزایـی جدید کمک می‌کند (۷۶).

هریس[5] و همکاران، نشان دادند که تمرین اینتـروال مـداوم و شدید اسـپرینت در زنـان باعـث افـزایش تعـداد سـلول‌های +CD34 می‌شـود (۱۰۱). همچنـین مطالعـه روی زنـان و مردان غیر فعال با اضافه وزن پاسخ‌های متفـاوتی نشـان داد.

[1] Tissue inhibitor matrix metalloproteinase 1
[2] Farzanegi
[3] Khosravi
[4] Ross
[5] Harris


www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 10:54 IRST on Tuesday November 17th 2020

در مردان ورزش شدید اینتروال میزان سلول‌های اندوتلیال را کاهش داد اما در زنان این سلو ها افزایش یافت. ۱۸ ساعت بعد نتایج بالعکس شد و در مردان افزایش و در زنان کاهش یافت (۱۰۲). تحقیقات ما نیز نشان داد که هر دو تمرین اینتروال شدید و متوسط بیان ژن EPCs را در عروق کرونر قلب موش افزایش می‌دهد و این افزایش در تمرین شدید بیشتر است (۷۸).

## نتیجه‌گیری

مرور مطالعات گذشته نشان می‌دهد که EPCs در ایجاد رگزایی نقش حیاتی دارند و بلوغ این سلول‌ها موجب شکل‌گیری مویرگ‌های جدید می‌شود و افزایش NO و VEGF باعث افزایش سطح EPCs می‌شود. سطح این سلول‌ها در بیماری‌های قلبی عروقی به دلیل نیاز بیشتر عروق به ترمیم و بازسازی، بالاتر از افراد سالم است. افزایش NO با فعال کردن MMP9 باعث حرکت EPCs از مغز استخوان به سیستم گردش خون می‌شود. EPCs پس از تعامل با کموکاین بافت خاص فعال شده و با واسطه اینتگرین به دیواره اندوتلیال عروق می‌چسبند. تمایز یا تبدیل EPCs به سلول‌های اندوتلیال طی سه مرحله صورت می‌گیرد و اینتگرین‌ها، VEGF و بلوغ در این فرآیند حائز اهمیت هستند. مطالعات جدیدتر نشان می‌دهد که در تمام مراحل فراخوانی، استقرار، هجوم و تمایز EPCs زیر واحدهای مختلف اینتگرین‌ها حضور داشته و تعیین کننده فعالیت این سلول‌ها هستند. بررسی‌ها نشان می‌دهد عوامل زیادی از جمله : تستوسترون، پالمیتا ، TNF- α، بیماری‌های مختلف، افزایش سن، استرس اکسیداتیو و فعالیت بدنی در میزان تجمع EPCs تاثیرگذار هستند. اثر فعالیت بدنی منظم به ویژه فعالیت هوازی بسته به شدت و مدت تمرین، عملکرد این سلول‌ها را بهبود می‌دهد و بین تعداد EPCs با غلظت VEGF، پلاکت‌ها و پروتئین واکنشی C رابطه وجود دارد.

## تشکر و قدردانی

از کلیه کسانی که در این تحقیق ما را یاری نمودند، تقدیر و تشکر می‌شود.

## References

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. he obligatory role of endothelial cells in the relaxat ion of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. 1980;288(5789):373–6.
2. Cooke JP, Tsao PS. Is NO an endogenous antiatherogenic molecule? Arterioscler Thromb. 1994;14(5):653–5.
3. Hoffmann J, Haendeler J, Aicher A, Rossig L, Vasa M, Zeiher AM, et al. Aging enhances the sensitivity of endothelial cells toward apoptotic stimuli: important role of nitric oxide. Circ Res. 2001;89(8):709-15.
4. Wang H, Listrat A, Meunier B, Gueugneau M, Coudy-Gandilhon C, Combaret L, et al. Apoptosis in capillary endothelial cells in ageing skeletal muscle. Aging cell. 2014;13(2):254-62.
5. Donato AJ, Henson GD, Hart CR, Layec G, Trinity JD, Bramwell RC, et al. The impact of ageing on adipose structure, function and vasculature in the B6D2F1 mouse: evidence of significant multisystem dysfunction. J Physiol. 2014;592(Pt 18):4083-96.
6. Durrant JR, Seals DR, Connell ML, Russell MJ, Lawson BR, Folian BJ, et al. Voluntary wheel running restores endothelial function in conduit arteries of old mice: direct evidence for reduced oxidative stress, increased superoxide dismutase activity and down-regulation of NADPH oxidase. J Physiol. 2009;587(Pt 13):3271-85.
7. Eskurza I, Kahn ZD, Seals DR. Xanthine oxidase does not contribute to impaired peripheral conduit artery endothelium-dependent dilatation with ageing. J Physiol. 2006;571(Pt 3):661-8.
8. Hamilton CA, Brosnan MJ, McIntyre M, Graham D, Dominiczak AF. Superoxide excess in hypertension and aging: a common cause of endothelial dysfunction. J Hypertens. 2001;37(2 Pt 2):529-34.


www.SID.ir

Archive of SID

9. Dignat-George F, Sampol J. Circulating endothelial cells in vascular disorders: new insights into an old concept. Eur J Haematol. 2000;65(4):215-20.
10. Farzanegi P, Amanzadeh MA. Effect of aerobic exercise on endothelin-1, c-reactive protein and nitric oxside in hypertensive postmenopausal women. J Razi Uni Med Sci. 2014;21(120):27-35. [Persian]
11. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999;340(2):115-26.
12. Bai B, Liang Y, Xu C, Lee MY, Xu A, Wu D, et al. Cyclin-dependent kinase 5-mediated hyperphosphorylation of sirtuin-1 contributes to the development of endothelial senescence and atherosclerosis. Circulation. 2012;126(6):729-40.
13. Bai B, Vanhoutte PM, Wang Y. Loss-of-SIRT1 function during vascular ageing: hyperphosphorylation mediated by cyclin-dependent kinase 5. Trends Cardiovas Med. 2014;24(2):81-4.
14. Chen HZ, Wan YZ, Liu DP. Cross-talk between SIRT1 and p66Shc in vascular diseases. Trends Cardiovas Med. 2013;23(7):237-41.
15. Wang Y, Xu C, Liang Y, Vanhoutte PM. SIRT1 in metabolic syndrome: where to target matters. Pharmacol Therapeut. 2012;136(3):305-18.
16. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. Science (New York, NY). 1997;275(5302):964-7.
17. Hur J, Yoon CH, Kim HS, Choi JH, Kang HJ, Hwang KK, et al. Characterization of two types of endothelial progenitor cells and their different contributions to neovasculogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24(2):288-93.
18. Ross MD, Malone E, Florida-James G. Vascular Ageing and Exercise: Focus on Cellular Reparative Processes. Oxid Med Cell Longev. 2016;2016:3583956.
19. Alba AC, Lalonde SD, Rao V, Walter SD, Guyatt GH, Ross HJ. Changes in circulating progenitor cells are associated with outcome in heart failure patients: a longitudinal study. Can J Cardiol. 2013;29(12):1657-64.
20. Quirici N, Soligo D, Caneva L, Servida F, Bossolasco P, Deliliers GL. Differentiation and expansion of endothelial cells from human bone marrow CD133(+) cells. Br J Haematol. 2001;115(1):186-94.
21. Yin AH, Miraglia S, Zanjani ED, Almeida-Porada G, Ogawa M, Leary AG, et al. AC133, a novel marker for human hematopoietic stem and progenitor cells. Blood. 1997;90(12):5002-12.
22. Caiado F, Dias S. Endothelial progenitor cells and integrins: adhesive needs. Fibrogenesis Tissue Repair. 2012;5:4.
23. Hynes RO. The extracellular matrix: not just pretty fibrils. Science (New York, NY). 2009;326(5957):1216-9.
24. Jarvelainen H, Sainio A, Koulu M, Wight TN, Penttinen R. Extracellular matrix molecules: potential targets in pharmacotherapy. Pharmacol Rev. 2009;61(2):198-223.
25. Critser PJ, Kreger ST, Voytik-Harbin SL, Yoder MC. Collagen matrix physical properties modulate endothelial colony forming cell-derived vessels in vivo. Microvasc Res. 2010;80(1):23-30.
26. Kuraitis D, Hou C, Zhang Y, Vulesevic B, Sofrenovic T, McKee D, et al. Ex vivo generation of a highly potent population of circulating angiogenic cells using a collagen matrix. J Mol Cell Cardiol. 2011;51(2):187-97.
27. Barsotti MC, Magera A, Armani C, Chiellini F, Felice F, Dinucci D, et al. Fibrin acts as biomimetic niche inducing both differentiation and stem cell marker expression of early human endothelial progenitor cells. Cell Prolif. 2011;44(1):33-48.
28. Caiado F, Carvalho T, Silva F, Castro C, Clode N, Dye JF, et al. The role of fibrin E on the modulation of endothelial progenitors adhesion, differentiation and angiogenic growth factor production and the promotion of wound healing. Biomaterials. 2011;32(29):7096-105.
29. Harrison JS, Rameshwar P, Chang V, Bandari P. Oxygen saturation in the bone marrow of healthy volunteers. Blood. 2002;99(1):394.
30. Ceradini DJ, Kulkarni AR, Callaghan MJ, Tepper OM, Bastidas N, Kleinman ME, et al. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. Nat Med. 2004;10(8):858-64.
31. Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C, Urbich C, Ihling C, Technau-Ihling K, et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. Nat Med. 2003;9(11):1370-6.
32. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. Nature. 1999;399(6736):601-5.
33. Heissig B, Hattori K, Dias S, Friedrich M, Ferris B, Hackett NR, et al. Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of kit-ligand. Cell. 2002;109(5):625-37.

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 10:54 IRST on Tuesday November 17th 2020


www.SID.ir

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 10:54 IRST on Tuesday November 17th 2020

34. Iwakura A, Shastry S, Luedemann C, Hamada H, Kawamoto A, Kishore R, et al. Estradiol enhances recovery after myocardial infarction by augmenting incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells into sites of ischemia-induced neovascularization via endothelial nitric oxide synthase-mediated activation of matrix metalloproteinase-9. Circulation. 2006;113(12):1605-14.
35. Hein TW, Singh U, Vasquez-Vivar J, Devaraj S, Kuo L, Jialal I. Human C-reactive protein induces endothelial dysfunction and uncoupling of eNOS in vivo. Atherosclerosis. 2009;206(1):61-8.
36. Huang PH, Chen YH, Wang CH, Chen JS, Tsai HY, Lin FY, et al. Matrix metalloproteinase-9 is essential for ischemia-induced neovascularization by modulating bone marrow-derived endothelial progenitor cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009;29(8):1179-84.
37. Urbich C, Heeschen C, Aicher A, Sasaki K, Bruhl T, Farhadi MR, et al. Cathepsin L is required for endothelial progenitor cell-induced neovascularization. Nat med. 2005;11(2):206-13.
38. Basire A, Sabatier F, Ravet S, Lamy E, Mialhe A, Zabouo G, et al. High urokinase expression contributes to the angiogenic properties of endothelial cells derived from circulating progenitors. Thromb Haemost. 2006;95(4):678-88.
39. Igreja C, Fragoso R, Caiado F, Clode N, Henriques A, Camargo L, et al. Detailed molecular characterization of cord blood-derived endothelial progenitors. Exp Hematol. 2008;36(2):193-203.
40. Wijelath ES, Rahman S, Murray J, Patel Y, Savidge G, Sobel M. Fibronectin promotes VEGF-induced CD34 cell differentiation into endothelial cells. J Vasc Surg. 2004;39(3):655-60.
41. Hildbrand P, Cirulli V, Prinsen RC, Smith KA, Torbett BE, Salomon DR, et al. The role of angiopoietins in the development of endothelial cells from cord blood CD34+ progenitors. Blood. 2004;104(7):2010-9.
42. Rossig L, Urbich C, Bruhl T, Dernbach E, Heeschen C, Chavakis E, et al. Histone deacetylase activity is essential for the expression of HoxA9 and for endothelial commitment of progenitor cells. Int J Clin Exp Med. 2005;201(11):1825-35.
43. Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. Cell. 2002;110(6):673-87.
44. Qin G, Ii M, Silver M, Wecker A, Bord E, Ma H, et al. Functional disruption of alpha4 integrin mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitors and augments ischemic neovascularization. Int J Clin Exp Med. 2006;203(1):153-63.
45. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. Cell. 1994;76(2):301-14.
46. Chan BM, Elices MJ, Murphy E, Hemler ME. Adhesion to vascular cell adhesion molecule 1 and fibronectin. Comparison of alpha 4 beta 1 (VLA-4) and alpha 4 beta 7 on the human B cell line JY. J Biol Chem. 1992;267(12):8366-70.
47. Watson AR, Pitchford SC, Reynolds LE, Direkze N, Brittan M, Alison MR, et al. Deficiency of bone marrow beta3-integrin enhances non-functional neovascularization. J Pathol. 2010;220(4):435-45.
48. Harris ES, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA. The leukocyte integrins. J Biol Chem. 2000;275(31):23409-12.
49. Chavakis E, Aicher A, Heeschen C, Sasaki K, Kaiser R, El Makhfi N, et al. Role of beta2-integrins for homing and neovascularization capacity of endothelial progenitor cells. J Exp Med. 2005;201(1):63-72.
50. Jin H, Aiyer A, Su J, Borgstrom P, Stupack D, Friedlander M, et al. A homing mechanism for bone marrow-derived progenitor cell recruitment to the neovasculature. J Clin Invest. 2006;116(3):652-62.
51. Carmona G, Chavakis E, Koehl U, Zeiher AM, Dimmeler S. Activation of Epac stimulates integrin-dependent homing of progenitor cells. Blood. 2008;111(5):2640-6.
52. Giancotti FG, Ruoslahti E. Elevated levels of the alpha 5 beta 1 fibronectin receptor suppress the transformed phenotype of Chinese hamster ovary cells. Cell. 1990;60(5):849-59.
53. Yang JT, Rayburn H, Hynes RO. Embryonic mesodermal defects in alpha 5 integrin-deficient mice. Development (Cambridge, England). 1993;119(4):1093-105.
54. Bauters C, Marotte F, Hamon M, Oliviero P, Farhadian F, Robert V, et al. Accumulation of fetal fibronectin mRNAs after balloon denudation of rabbit arteries. Circulation. 1995;92(4):904-11.
55. Wary KK, Vogel SM, Garrean S, Zhao YD, Malik AB. Requirement of alpha(4)beta(1) and alpha(5)beta(1) integrin expression in bone-marrow-derived progenitor cells in preventing endotoxin-induced lung vascular injury and edema in mice. Stem cells (Dayton, Ohio). 2009;27(12):3112-20.
56. Chavakis E, Hain A, Vinci M, Carmona G, Bianchi ME, Vajkoczy P, et al. High-mobility group box 1 activates integrin-dependent homing of endothelial progenitor cells. Circ Res. 2007;100(2):204-12.


www.SID.ir

Archive of SID

57. Wijelath ES, Murray J, Rahman S, Patel Y, Ishida A, Strand K, et al. Novel vascular endothelial growth factor binding domains of fibronectin enhance vascular endothelial growth factor biological activity. Circ Res. 2002;91(1):25-31.
58. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Takuma S, Burkhoff D, Wang J, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. Nat Med. 2001;7(4):430-6.
59. Hristov M, Erl W, Weber PC. Endothelial progenitor cells: mobilization, differentiation, and homing. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23(7):1185-9.
60. Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, Chopp M. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells participate in cerebral neovascularization after focal cerebral ischemia in the adult mouse. Circ Res. 2002;90(3):284-8.
61. Harraz M, Jiao C, Hanlon HD, Hartley RS, Schatteman GC. CD34- blood-derived human endothelial cell progenitors. Stem cells (Dayton, Ohio). 2001;19(4):304-12.
62. Kaushal S, Amiel GE, Guleserian KJ, Shapira OM, Perry T, Sutherland FW, et al. Functional small-diameter neovessels created using endothelial progenitor cells expanded ex vivo. Nat Med. 2001;7(9):1035-40.
63. Bahrani S, Javanmard SH, Mortazavi ZS, Motamer M, Esfahani FN. Effects of Testosterone on th e Number of Circulating Endothelial Progenitor Cells in Wistar Rats. J Isfahan Med Sch. 2012;30(22):1329-35. [Persian]
64. Fu M, Li Z, Tan T, Guo W, Xie N, Liu Q, et al. Akt/eNOS signaling pathway mediates inhibition of endothelial progenitor cells by palmitate-induced ceramide. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2015;308(1):H11-7.
65. Xu MG, Men LN, Zhao CY, Zhao X, Wang YX, Meng XC, et al. The number and function of circulating endothelial progenitor cells in patients with Kawasaki disease. Eur J Pediatr. 2010;169(3):289-96.
66. Chen X, Chen Q, Wang L, Li G. Ghrelin induces cell migration through GHSR1a-mediated PI3K/Akt/eNOS/NO signaling pathway in endothelial progenitor cells. Metab Clin Exp. 2013;62(5):743-52.
67. Yu X, Song M, Chen J, Zhu G, Zhao G, Wang H, et al. Hepatocyte growth factor protects endothelial progenitor cell from damage of low-density lipoprotein cholesterol via the PI3K/Akt signaling pathway. Mol Biol Rep. 2010;37(5):2423-9.
68. Xiao M, Men LN, Xu MG, Wang GB, Lv HT, Liu C. Berberine protects endothelial progenitor cell from damage of TNF-alpha via the PI3K/AKT/eNOS signaling pathway. Eur J Pharmacol. 2014;743:11-6.
69. Teraa M, Sprengers RW, Westerweel PE, Gremmels H, Goumans MJ, Teerlink T, et al. Bone marrow alterations and lower endothelial progenitor cell numbers in critical limb ischemia patients. PloS one. 2013;8(1):e55592.
70. Yang Z, Wang JM, Chen L, Luo CF, Tang AL, Tao J. Acute exercise-induced nitric oxide production contributes to upregulation of circulating endothelial progenitor cells in healthy subjects. J Hum Hypertens. 2007;21(6):452-60.
71. Rummens JL, Daniels A, Dendale P, Hensen K, Hendrikx M, Berger J, et al. Suppressed increase in blood endothelial progenitor cell content as result of single exhaustive exercise bout in male revascularised coronary artery disease patients. Acta Clin Belg. 2012;67(4):262-9.
72. Thijssen DH, Vos JB, Verseyden C, van Zonneveld AJ, Smits P, Sweep FC, et al. Haematopoietic stem cells and endothelial progenitor cells in healthy men: effect of aging and training. Aging cell. 2006;5(6):495-503.
73. Adams V, Linke A, Breuckmann F, Leineweber K, Erbs S, Krankel N, et al. Circulating progenitor cells decrease immediately after marathon race in advanced-age marathon runners. Eur J Prev Cardiol. 2008;15(5):602-7.
74. Chang E, Paterno J, Duscher D, Maan ZN, Chen JS, Januszyk M, et al. Exercise induces stromal cell-derived factor-1alpha-mediated release of endothelial progenitor cells with increased vasculogenic function. Plast Reconstr Surg. 2015;135(2):340e-50e.
75. Mobius-Winkler S, Hilberg T, Menzel K, Golla E, Burman A, Schuler G, et al. Time-dependent mobilization of circulating progenitor cells during strenuous exercise in healthy individuals. J Appl Physiol. 2009;107(6):1943-50.
76. Ross MD, Wekesa AL, Phelan JP, Harrison M. Resistance exercise increases endothelial progenitor cells and angiogenic factors. Med Sci Sports Exerc. 2014;46(1):16-23.
77. Sandri M, Beck EB, Adams V, Gielen S, Lenk K, Hollriegel R, et al. Maximal exercise, limb ischemia, and endothelial progenitor cells. Eur J Prev Cardiol. 2011;18(1):55-64.

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 10:54 IRST on Tuesday November 17th 2020


www.SID.ir

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 10:54 IRST on Tuesday November 17th 2020

78. Rezaei S, Matinhomaee H, Azarbayjani M A, Farzanegi P. Effect of Interval Training Intensity on Gene Expression of Endothelial Progenitor Cells and Cardiac Stem Cells in Aged Rats. J Ilam Univ Med Sci. 2018;26(3):27-37. [Persian]
79. Rezaei S, Matinhomaee H, Azarbayjani M A, Farzanegi P. The Effect of Intense and Moderate Interval Aerobic Exercise and Curcumin Consumption on the Gene Expression of c-Kit in Stem Cells of Old Rats Heart. J Fasa Univ Med Sci. 2017; 7 (1) :68-76. [Persian]
80. Farzanegi P, Habibian M, Delavari H. The Effect of Aerobic Exercise on the Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Glucose in Hypertensive Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial. J Qom Univ Med Sci. 2014;8(4):6-12. [Persian]
81. Rehman J, Li J, Parvathaneni L, Karlsson G, Panchal VR, Temm CJ, et al. Exercise acutely increases circulating endothelial progenitor cells and monocyte-/macrophage-derived angiogenic cells. J Am Coll Cardiol. 2004;43(12):2314-8.
82. Hoetzer GL, Van Guilder GP, Irmiger HM, Keith RS, Stauffer BL, DeSouza CA. Aging, exercise, and endothelial progenitor cell clonogenic and migratory capacity in men. J Appl Physiol. 2007;102(3):847-52.
83. Van Craenenbroeck EM, Beckers PJ, Possemiers NM, Wuyts K, Frederix G, Hoymans VY, et al. Exercise acutely reverses dysfunction of circulating angiogenic cells in chronic heart failure. Eur Heart J. 2010;31(15):1924-34.
84. Xia WH, Li J, Su C, Yang Z, Chen L, Wu F, et al. Physical exercise attenuates age-associated reduction in endothelium-reparative capacity of endothelial progenitor cells by increasing CXCR4/JAK-2 signaling in healthy men. Aging cell. 2012;11(1):111-9.
85. Xia WH, Yang Z, Xu SY, Chen L, Zhang XY, Li J, et al. Age-related decline in reendothelialization capacity of human endothelial progenitor cells is restored by shear stress. Hypertension. 2012;59(6):1225-31.
86. Ajijola OA, Dong C, Herderick EE, Ma Q, Goldschmidt-Clermont PJ, Yan Z. Voluntary running suppresses proinflammatory cytokines and bone marrow endothelial progenitor cell levels in apolipoprotein-E-deficient mice. Antioxid Redox Signal. 2009;11(1):15-23.
87. Van Craenenbroeck EM, Hoymans VY, Beckers PJ, Possemiers NM, Wuyts K, Paelinck BP, et al. Exercise training improves function of circulating angiogenic cells in patients with chronic heart failure. Basic Res Cardiol. 2010;105(5):665-76.
88. Yang Z, Xia WH, Su C, Wu F, Zhang YY, Xu SY, et al. Regular exercise-induced increased number and activity of circulating endothelial progenitor cells attenuates age-related decline in arterial elasticity in healthy men. Int J Cardiol. 2013;165(2):247-54.
89. Steiner S, Niessner A, Ziegler S, Richter B, Seidinger D, Pleiner J, et al. Endurance training increases the number of endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular risk and coronary artery disease. Atherosclerosis. 2005;181(2):305-10.
90. Farzanegi P. Impact of the Synchronization of portulaca oleracea and Aerobic Training on Levels of MMP2 and MMP9 and TIMP1 in Diabetic Women Type II. Res Mol Med. 2014;2(2):34-9.
91. Jiraritthamrong C, Kheolamai P, Y UP, Chayosumrit M, Supokawej A, Manochantr S, et al. In vitro vessel-forming capacity of endothelial progenitor cells in high glucose conditions. Ann Hematol. 2012;91(3):311-20.
92. Zhang J, Zhang X, Li H, Cui X, Guan X, Tang K, et al. Hyperglycaemia exerts deleterious effects on late endothelial progenitor cell secretion actions. Diabetes Vasc Dis Re. 2013;10(1):49-56.
93. Witkowski S, Lockard MM, Jenkins NT, Obisesan TO, Spangenburg EE, Hagberg JM. Relationship between circulating progenitor cells, vascular function and oxidative stress with long-term training and short-term detraining in older men. Clin Sci. 2010;118(4):303-11.
94. Laufs U, Werner N, Link A, Endres M, Wassmann S, Jurgens K, et al. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. Circulation. 2004;109(2):220-6.
95. Paul JD, Powell TM, Thompson M, Benjamin M, Rodrigo M, Carlow A, et al. Endothelial progenitor cell mobilization and increased intravascular nitric oxide in patients undergoing cardiac rehabilitation. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2007;27(2):65-73.
96. Melino G, Bernassola F, Knight RA, Corasaniti MT, Nistic G, Finazzi-Agr A. S-nitrosylation regulates apoptosis. Nature. 1997;388:432-3.


www.SID.ir

Archive of SID

97. Verma S, Kuliszewski MA, Li SH, Szmitko PE, Zucco L, Wang CH, et al. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. Circulation. 2004;109(17):2058-67.
98. Cesari F, Marcucci R, Gori AM, Burgisser C, Francini S, Sofi F, et al. Impact of a cardiac rehabilitation program and inflammatory state on endothelial progenitor cells in acute coronary syndrome patients. Int J Cardiol. 2013;167(5):1854-9.
99. Khosravi N, Ravasi A, Sharifi F. Effect of two different intensity of physical activity on circulating endothelial progenitor cells (EPC) in healthy young women. Res Sports Med Teck. 2012;1(2):67-78. [Persian]
100. Yoshizawa M, Maeda S, Choi Y, Shimojo N, Komine H. Circulating endothelial progenitor cells in strength-trained men. fASEB J. 2011;25(1056.1).
101. Harris E, Rakobowchuk M, Birch KM. Sprint interval and sprint continuous training increases circulating CD34+ cells and cardio-respiratory fitness in young healthy women. PloS one. 2014;9(9):e108720.
102. Durrer C, Robinson E, Wan Z, Martinez N, Hummel ML, Jenkins NT, et al. Differential impact of acute high-intensity exercise on circulating endothelial microparticles and insulin resistance between overweight/obese males and females. PloS one. 2015;10(2):e0115860.

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 10:54 IRST on Tuesday November 17th 2020


www.SID.ir

Archiv

Journal of Neyshabur University of Medical Sciences

www.journalnums.ac.ir

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 10:54 IRST on Tuesday November 17th 2020

# Role of Endothelial progenitor cells in angiogenesis with the approach of physical activity

**Sharif Rezaei[1,4] , Parvin Farzanegi[2*], Mohammad Ali Azarbayjani[3]**

1- Department of body edjucation, Estahban branch, Islamic Azad University, Estaban, Iran.
2- Department of sport physiology, Sari branch, Islamic Azad University, Sari, Iran*
3- Department of sport physiology, central Tehran branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
4- Young Researchers and Elite Club, Estahban Branch, Islamic Azad University, Estahban , Iran

**Review Article**

**Received:** 24 May 2019
**Accepted:** 16 Nov 2019

***Corresponding Author:**
Farzanegi Parvin, Sari, 7 km of sea road, Islamic Azad University, Department of sport physiology
**TEL:** 09112230233
**Email:**
parvin.farzanegi@gmail.com

## ABSTRACT

***Introduction***

Background and Objectives: The vascular endothelium represents a dynamic boundary between the circulation and the surrounding tissue. Endothelial progenitor cells (EPCs) can move from the bone marrow to the systemic circulation through a variety of stimuli, including ischemia and exercise, to help maintain endothelial health and enhance the angiogenesis process. These cells can improve the function of ischemic organs by inducing angiogenesis mediators in places with low oxygen storage or by stimulating the regeneration of damaged vascular endothelial cells. In this review study, signaling pathways, stimuli, and factors affecting the production and activation of endothelial progenitor cells in normal and in exercise mode will be investigated. This paper describes the role of these cells in angiogenesis, reviewing articles from 1998 to 2015 on the cascade of endothelial progenitor cells and articles about the effect of physical activity on these cells.

The results indicate that endothelial progenitor cells have an important role in the development of angiogenesis. There are two initial and delayed subsets for EPCs that delayed EPCs have the potential to differentiate into endothelial cells. Initial EPCs have more potential to promote vascular repair through paracrine. And in all stages of invoking, deployment, invasion, and differentiation of these cells, the various subunits of intrigines are of great importance. Various factors, such as testosterone, palmitate, TNF-α, and physical activity, affect the accumulation of EPCs. Regular physical activity, especially aerobic activity, depending on the intensity and duration of exercise, improves the function of these cells.

***Keywords***

Endothelial progenitor cells, Physical activity, Angiogenesis, Integrins.

► ***Please cite this article as:*** Rezaei SH, Farzanegi P, Azarbayjani MA. Role of Endothelial progenitor cells in angiogenesis with the approach of physical activity. J Neyshabur Univ Med Sci. 2020;8(2):1-17.



*www.SID.ir*