

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، اندومتريوز، 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 مهارکننده 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

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 فاکتورهای محرک رگ‌زایی آزاد می‌کنند جذب می‌شوند و در تشکیل عروق جدید مشارکت می‌کنند (۲-۳).

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 عروق دارای عملکرد تبدیل می‌شوند. ۲- عروق جدید شکننده و ضعیفی که در فرایندهایی مثل آنژیوژنز

عملکرد بافت‌های مختلف به طور مستقیم 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 هماتوپوئیتیک و سلول‌های اندوتلیال هستند) آغاز می‌گردد. با تمایز بیشتر، همانژیوبلاست‌ها به آنژیوبلاست تبدیل شده و با تجمع آنژیوبلاست‌ها 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

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد، 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.

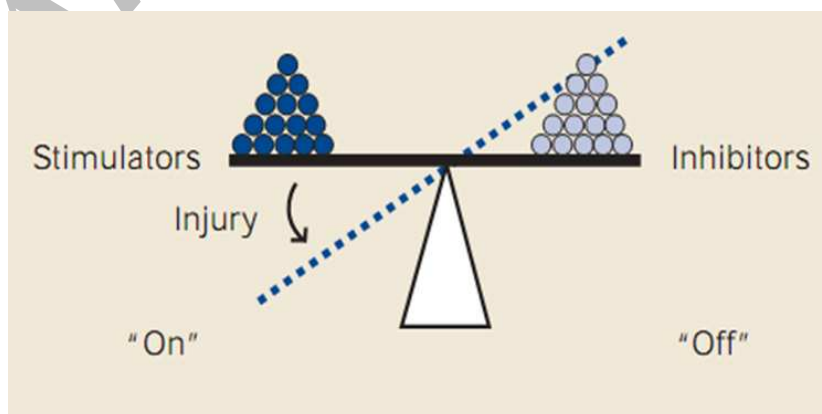
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مجید خزاعی

در بیماری‌هایی مثل رتینوپاتی دیابتی، آترواسکلروز، رشد و متاستاز تومورها، همانژیوم‌ها، پسروریازیس، 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 بیماری‌های 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 جابه‌جا 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، آبخاری از وقایع بایستی به وقوع بپیوندد که به طور خلاصه عبارتند از: ۱- تجزیه‌ی غشای پایه‌ی عروقی که از قبل وجود داشتند

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 استرس‌های 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 ۱۹۳۵ جهت 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 و حیوانات 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، سیکل‌های قاعدگی، رشد جفت، لانه‌گزینی جنین و تخمک‌گذاری اتفاق می‌افتد، در حالی که آنژیوژنز پاتوفیزیولوژیکی که اشاره به تکثیر غیرقابل کنترل اندوتلیوم مویرگی دارد



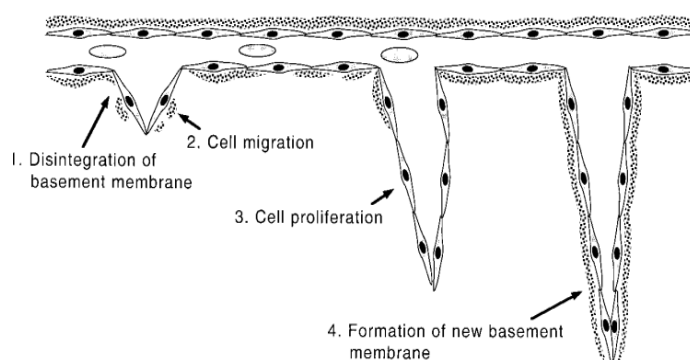
شکل ۱. تنظیم فیزیولوژیکی آنژیوژنز در اثر تعادل بین فاکتورهای محرک و مهارکننده‌ی آنژیوژنز تعیین می‌شود (۵).

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 شماره ۱ و ۲ ارائه شده‌اند.

۲- مهاجرت سلول‌های اندوتلیال به فضای بین بافتی و به سمت یک محرک آنژیوژنز ۳- تکثیر سلول‌های اندوتلیال ۴- تشکیل لامینا و غشای پایه 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 نیروهای همودینامیک و عوامل متابولیکی



شکل ۲. مراحل آنژیوژنز (۶)

جدول ۱. عوامل محرک آنژیوژنز و اثرات فیزیولوژیک آنها

فاکتور	نام کامل	اثرات فیزیولوژیک
VEGF	فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی	افزایش مهاجرت و تکثیر سلول‌های 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	آنژیوپوئین 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 و تمایز سلول‌های اندوتلیال، القای فعال‌کننده‌ی پلاسمینوژن (۱۴)
TGF- α	فاکتور رشد تغییر شکل 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 VEGF، FGF 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 پروليفراسیون سلول‌های اندوتلیال و مهار آپوپتوز (۱۸)
Leptin	لپتین	تکثیر سلول‌های اندوتلیال، افزایش بیان MMP (۱۹)
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 مهارکننده آنژیوژنز و اثرات بیولوژیک آنها

اثرات بیولوژیک	نام	فاکتور
کاهش تکثیر و افزایش آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال (۲۰)	آنژیواستاتین	Angiostatin
کاهش تکثیر و افزایش آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال (۲۱)	اندواستاتین	Endostatin
کاهش تکثیر و افزایش آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال (۲۲)	ترومبوسپوندين يك	Tsp-1
کاهش تکثیر سلول‌های اندوتلیال (۲۳)	تروپونين آي	Troponin I
کاهش مهاجرت سلول اندوتلیال (۲۴)	اینترلوکین چهار	IL-4
کاهش تکثیر سلول‌های اندوتلیال (۱۱)	اینترفرون گاما	IFN- γ
کاهش مهاجرت سلول‌های اندوتلیال (۲۵)	مهارگر رشد اندوتلیال عروقی	VEGI
کاهش بلوغ عروق خونی، آنتاگونیست کردن آنژیوژنین یک (۱۱)	آنژیوژنین دو	Angiogenin-2
کاهش $TGF\beta$ الفاکتندهی آنژیوژنز (۲۶)	پرولاکتین	Prolactin

تیروزین کینازی 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 VEGF را مهار کنند (۲۸).

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

فاکتور رشد مشتق از اندوتلیوم (VEGF): فاکتور رشد مشتق از اندوتلیوم یا VEGF یک پروتئین همودیمر باند شونده‌ی به هیپارین با وزن مولکولی ۴۵ کیلودالتون است که توانایی فعالیت پروآنژیوژنیک 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 اسپیلیسینگ متفاوت از ژن VEGF تولید می‌شوند. این ایزوفرم‌ها از لحاظ 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 میتوژنیک و آنژیوژنزی خود را با واسطه‌ی دو رسپتور

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 آن‌ها 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 ۱۳ زن) انجام شد نتایج حاکی از افزایش ۷۶/۱ درصد بیان VEGF در بافت‌های توموری معده نسبت به بافت‌های 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 خوش خیم 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).

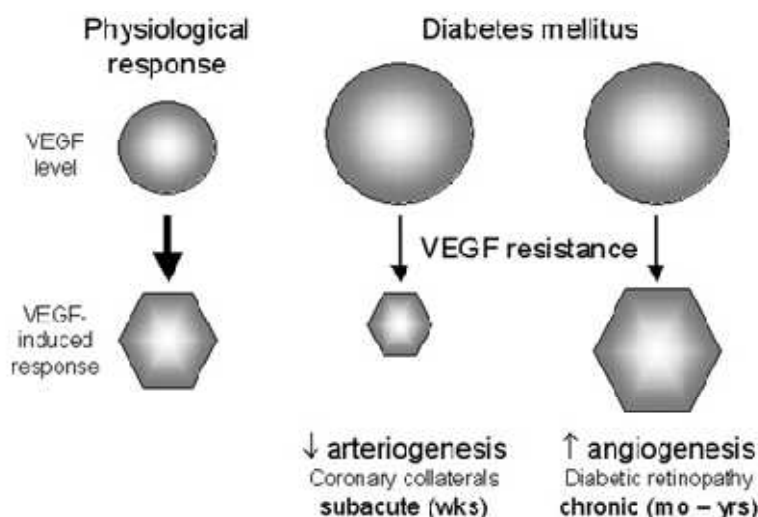
هیپرانسولینمی، هیپرگلیسمی، مقاومت به انسولین، تغییرات متابولیکی ثانویه و تغییرات عروقی در عروق کوچک، متوسط و بزرگ مشخص می‌شود (۳۶). این بیماری هم‌چنین با آترواسکلروز پیش رونده در شریان‌های بزرگ که یک عامل خطر مهم در ایجاد انفارکتوس حاد میوکارد می‌باشد، مرتبط است. علاوه بر این، دیابت با ناهنجاری‌هایی 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 (۳۷-۳۹، ۲۹). به طور کلی دیابت از نقطه نظر عروقی و آنژیوژنز یک بیماری متناقض (Paradox) می‌باشد؛ چرا که از یک طرف باعث افزایش نئوواسکولاریزاسیون 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 آنتی آنژیوژنیک 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 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).

دیابت و آنژیوژنز: دیابت ملیتوس یک بیماری

مزمین متابولیکی است که با ویژگی‌هایی مثل

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 آرتیوژنز و آنژیوژنز است ۲- در دیابت ملیتوس میزان VEGF آنژیوژنیک افزایش یافته است ۳- در دیابت ملیتوس پاسخ آنژیوژنیک و آرتیوژنیک به VEGF کاهش یافته است. این فرضیه بیان می‌کند که در دیابت ملیتوس مقاومت به VEGF و نقص پاسخ‌دهی به آن وجود دارد (شکل شماره ۳). البته این نقص پاسخ‌دهی 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 سلول‌های اندوتلیال (۸)؟ هر چند مطالعه‌ی Waltenberger و همکاران بر روی مونسیت‌های 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 آترواسکلروسیک با وجود نقص پاسخ‌دهی 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 رسپتور VEGF به صورت موضعی می‌تواند موجب تسهیل این فرایند شود. از سوی دیگر سطح بالای VEGF با افزایش نفوذپذیری در ساختارهای عروقی سراسر بدن به ویژه در چشم یک پاسخ التهابی موضعی را القا کرده، منجر به جوانه زدن عروق جدید می‌شود.

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 (۴۳، ۴۸). دیابت بر روی فاکتورهای پروآنژیوژنیک و آنتی‌آنژیوژنیک نیز اثر می‌گذارد و این اثر باعث تغییر موازنه‌ی بین عوامل تحریک‌کننده و مهارکننده‌ی آنژیوژنز شده و در نتیجه با تغییر آنژیوژنز، بیماری‌های قلب و عروقی افزایش می‌یابد (۴۳-۴۴، ۴۹). از سوی دیگر آنژیوژنز پاتولوژیک و افزایش یافته 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 سیتوکاین‌هایی 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 FGF، VEGF، تنظیم افزایشی اینتگرین‌ها (که زمینه‌ساز مهاجرت و به حرکت در آوردن فاکتورهای رشد ضروری برای آنژیوژنز است)، اختلالات متابولیسمی و گلیکوزیلاسیون غیر آنزیمی مرتبط است (۲۷).



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

برابری رسپتور VEGFR1 و VEGFR2 در شبکه‌ی رت‌های دیابتی مقاوم به انسولین است و درمان با انسولین موجب طبیعی شدن این تغییرات می‌گردد (۵۲). از سوی دیگر بیان VEGF-A و هردو نوع رسپتور آن در قلب این رت‌ها کاهش نشان می‌دهد (۵۲). مطالعات دیگری نیز نشان‌دهنده‌ی کاهش دو برابر میزان VEGF-A و VEGFR2 در میوکارد افراد دیابتی در مقایسه‌ی با افراد غیر دیابتی است (۳۶). این یافته‌های متناقض نشان‌دهنده‌ی تفاوت در تنظیم سیستم VEGF در قلب و چشم است. فاکتورهای رشد آنژیوژنیک هم‌چنین با نفروپاتی دیابتی که با افزایش سطح سرمی کراتینین و کاهش میزان فیلتراسیون گلومرولی مشخص می‌گردد، مرتبط است (۵۳). میزان مویرگ‌های گلومرولی در افراد دیابتی در مقایسه‌ی با افراد سالم بیشتر بوده که این خود نشانگر عملکرد آنژیوژنیک در شرایط دیابت است. در کلیه، پودوسیت‌ها قادر به ترشح VEGF هستند (۵۳) و بیان بیش از حد این فاکتور در کلیه‌ی افراد مبتلا به نفروپاتی دیده شده است (۵۴). به تازگی مشخص گردیده است که بلوک کردن مسیر سیگنال‌رسانی VEGF منجر به کاهش آلبومینوری دیابتی می‌گردد (۵۳).

نقش VEGF در آنژیوژنز دیابتی: سطوح غیرطبیعی VEGF در محل‌هایی با آنژیوژنز غیرعادی در دیابت گزارش شده است. مطالعات نشان داده‌اند که بیماران با رتینوپاتی دیابتی سطوح افزایش یافته‌ای از این فاکتور را در زجاجیه دارند، در حالی که اختلاف واضحی در VEGF چشمی بین دیابتی‌های بدون رتینوپاتی و افراد سالم وجود نداشت (۳۲). مطالعه‌ی دیگری نیز نشان می‌دهد که میزان سطح سرمی VEGF-A به طور معنی‌داری (۱/۵ برابر) در بیماران مبتلا به رتینوپاتی دیابتی و بیماری عروق کرونر بیشتر از بیماران بدون رتینوپاتی اما مبتلا به بیماری عروق کرونر است (۵۱). نشان داده شده است که هیپرگلیسمی و ایسکمی باعث فعال‌سازی پروتئین کیناز C می‌شود و همه‌ی این فاکتورها باعث شروع بیان VEGF در اپی‌تلیوم رنگدانه‌دار شبکه‌ی می‌گردد. در مدل‌های حیوانی نیز تزریق داخل قرنیه‌ای VEGF نو ترکیب انسانی باعث القای نشانه‌های پاتولوژیکی عروقی (مثل انسداد مویرگی، ناهنجاری‌های مویرگی شبیه میکروآنوریزم و...) شبیه آن‌چه در افراد مبتلا به رتینوپاتی دیابتی دیده می‌شود، می‌گردد. علاوه بر VEGF مطالعات پره‌کلینیکال نشان‌دهنده‌ی بیان دو

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 آنتی‌بادی مونوکلونال علیه VEGF است و به 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 بالای 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 آنتی‌هیپرتانسیو، مارکرهای آنژیوژنیک 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، درد لگن، سیکل‌های قاعدگی دردناک و ناباروری از علایم این بیماری است (۶۵). با وجود مبهم بودن

با آنتی‌بادی علیه VEGF و رسپتور sflt-1 آن باعث مهار رشد ضایعات اندومتريوزی گردید (۷۱). شایان ذکر است که بیشتر مطالعات در مورد نقش آنژیوزنز در اندومتريوز در مدل‌های حیوانی انجام گردیده و هنوز آزمایشات بیشتری جهت تشخیص اثر مهارکننده‌های آنژیوزنز بر فیزیولوژی و پاتوفیزیولوژی این بیماری در انسان لازم است.

آنژیوزنز و اهمیت آن در رشد تومورها: آنژیوزنز 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 آنژیوزنز 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 (۷۲-۷۳). برای رشد سریع بافت در حال توسعه‌ی تومور، وجود گردش خون کافی ضروری است. سلول‌های تومور تا رسیدن به سایز ۱ تا ۲ میلی‌متر می‌توانند 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 آنژیوزنز 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 آنژیوزنز استفاده می‌کنند اما ماهیت پاتولوژیک بافت تومور سبب تشکیل عروق به صورت غیرطبیعی می‌گردد.

پاتوفیزیولوژی این بیماری به تازگی مشخص شده که آنژیوزنز یک نقش حیاتی در اندومتريوز ایفا می‌کند و یک فرضیه در این مورد این است که در زنانی که پتانسیل بالاتری برای آنژیوزنز دارند رشد بافت اندومتر در خارج از رحم و توسعه‌ی اندومتريوز بیشتر است (۶۶). آنژیوزنز در رشد و تثبیت ضایعات اندومتریك نقش کلیدی دارد. شواهد حاکی از آن است که تعادل فاکتورهای پرو و آنتی‌آنژیوزنیک در ضایعات، تعیین‌کننده‌ی رشد یا عدم رشد آن‌هاست (۶۶). همان‌طور که ذکر شد یکی از ویژگی‌های اصلی این بیماری ماهیت التهابی آن است و سیتوکاین‌های آزاد شده از سلول‌های ایمنی که نقش مهمی در پاتوزنز این بیماری ایفا می‌کنند فعالیت آنژیوزنیک دارند؛ برای مثال اینترلوکین ۱ به وسیله‌ی ماکروفاژهای فعال آزاد شده و منجر به افزایش بیان VEGF و IL-6 می‌شود. VEGF یک فاکتور پروآنژیوزنیک برجسته در اندومتريوز است و معتقدند که VEGF یک تحریک‌کننده‌ی اصلی برای آنژیوزنز و افزایش نفوذپذیری در این بیماری است. مطالعات نشان داده است که VEGF در ضایعات اندومتریك و ماکروفاژها و نوتروفیل‌های فعال شده بیان می‌شود (۶۸-۶۷) و سطوح افزایش‌یافته‌ای از VEGF در مایع صفاقی زنان بیمار در مقایسه‌ی با زنان سالم کنترل وجود دارد؛ اما میزان VEGF در ارار و سرم خون زنان بیمار با زنان کنترل تفاوتی نداشت (۶۹-۶۶). یک رابطه‌ی مثبت بین مراحل این بیماری و غلظت VEGF وجود دارد. از سوی دیگر استرادیول که با غلظت‌های بالایی در ضایعات اندومتریك یافت شده است یک محرک قدرتمند آنژیوزنز از طریق افزایش مستقیم بیان VEGF است. لذا پیشنهاد شده است که مهار VEGF می‌تواند راه درمانی جدید و جالبی برای درمان اندومتريوز باشد (۷۰)، به گونه‌ای که Hull و همکاران نشان دادند که در موش‌های مبتلا به اندومتريوز درمان سیستمیک

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 هوموستانز اکسیژن از طریق مکانیسم‌هایی از جمله تقویت گلیکولیز، اریتروپوئیس 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 می‌افتند شروع به ترشح مقدار زیادی EGF، PDGF، TNF α ، bFGF و ماتریکس متالوپروتئینازها می‌کنند که همگی عوامل محرک تکثیر، مهاجرت و بقای سلول‌های

آنژیوژنز چه در تومور و چه در شرایط فیزیولوژیک تحت تأثیر فاکتورهای فعال‌کننده مانند: VEGF، bFGF، نیتریک اکساید و ماتریکس متالوپروتئازها قرار دارد (۷۴). همه‌ی این فاکتورهای فعال‌کننده می‌توانند به وسیله‌ی خود تومورها یا بافت اطراف آن‌ها یا ماکروفاژها و فیروبلاست‌ها 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 پرو آنژیوژنیک افزایش می‌یابد (۷۶-۷۵).

مهم‌ترین عوامل پرو آنژیوژنیک VEGF و فاکتور رشد فیروبلاستی (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 فعال‌ترین بعضی شاخص‌های سطحی سلول‌های اندوتلیال را نیز مثل VEGF، Tie1، Tie2 و اینترگرین‌های $\alpha v\beta 3$ و $5\beta\alpha$ را بیشتر بیان می‌کنند و بیان این‌ها، مولکول‌های محرک آنژیوژنز را نیز بیشتر القا می‌نمایند. به علاوه میزان بیان مولکول‌های

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.

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

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.
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 Angiogenesis 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-Toraihi KM, Yasseen AA. Over expression of vascular endothelial growth factor in correlation to Ki-67, 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 Hypothesis. *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, Emanuelli 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, Pourshanzari 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, Pourshanzari 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, Dreves 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.
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. *Clin Chim Acta*. 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. *Fertil Steril* 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 Clin Endocrinol Metab* 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 Thromb Haemost* 2005; 3(8): 1835-42.
 84. Sacewicz I, Wiktorska M, Wysocki T, Niewiarowska J. [Mechanisms of cancer angiogenesis]. *Postepy Hig 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. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23(3): 431-46.

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

Ensieh Salehi¹, Fateme Sadat Amjadi², Majid Khazaei MD, PhD³

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, 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