مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و چهارم/شماره‌ی ۳۸٤/هفته‌ی چهارم تیر ماه ۱۳۹۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۱/۲۲
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۳/۸

التهاب و آنژیوژنز: نقش سلول‌ها و عوامل التهابی

علی رستمی[۱]، مجید خزاعی[۲]

مقاله مروری

چکیده

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

واژگان کلیدی: التهاب، آنژیوژنز، سلول‌های التهابی

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

مقدمه

التهاب

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

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

آنژیوژنز یا رگ‌زایی

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

۱- دانشیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران
۲- استاد، مرکز تحقیقات التهاب نوروژنیک و گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: مجید خزاعی
Email: khazaeim@mums.ac.ir

Archive of SID
www.SID.ir

وجود داشته‌اند. آنژیوژنز، در شرایط فیزیولوژیک در طی دوره‌ی قاعدگی و ترمیم زخم قابل مشاهده است و در شرایط پاتولوژیک نظیر سرطان‌ها یا بیماری‌های مزمن التهابی مثل آرتریت روماتوئید، پسوریازیس، استئوآرتریت وجود دارد (۶). مهم‌ترین محرک ایجاد آنژیوژنز، کمبود اکسیژن بافتی است که با افزایش بیان عامل Hypoxia Inducible Factor-1α (HIF-1 α) -یک عامل رونویسی هسته‌ای- همراه است (۸-۷).

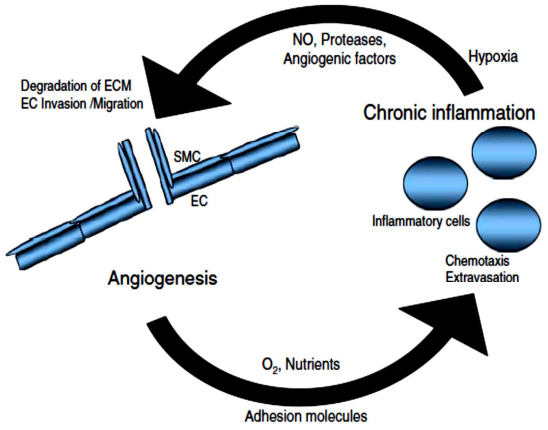
مراحل مختلف آنژیوژنز کمبود اکسیژن عبارت از فعال شدن و تشکیل فنوتیپ آنژیوژنیک سلول های اندوتلیال، تغییر در ماتریکس خارج سلولی و تخریب غشای پایه، تکثیر و مهاجرت سلول های اندوتلیال، تشکیل عروق اولیه و تکامل عروق تازه تشکیل شده می باشند. تخریب ماتریکس خارج سلولی توسط پروتئازها صورت می گیرد که منجر به از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

ارتباط بین التهاب مزمن و آنژیوژنز

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

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

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



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

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

Archive of SID
www.SID.ir
www.mui.ac.ir

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

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

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

فرایند آنژیوژنز به جز این که سلول های اندوتلیال را درگیر می کند، سایر سلول ها از جمله سلول های التهابی را نیز درگیر می‌نماید. سلول‌هایی مثل نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و پلاکت‌ها با اثر بر عوامل رشد به خصوص VEGF در فرایند آنژیوژنز نقش دارند. این سلول ها، قادرند عوامل مختلف پروآنژیوژنیک نظیر VEGF، bFGF، TGF-β، PDGF، TNF-α، Insulin-like growth factor-1 (IGF-1)، Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)، اینترلوکین-۶ و اینترلوکین-۸ را ترشح نمایند (۳۳). این سیتوکین‌ها، موجب اتصال لکوسیت ها به اندوتلیوم عروق و شروع فرایند ترمیم می‌شوند. در هنگام آسیب و زخم پوستی، منوسیت‌ها با هدایت تعدادی از واسطه های التهابی و عوامل شیمیایی به محل آسیب مهاجرت می کنند و به ماکروفاژهای بالغ یا سلول‌های دندرتیک تمایز می یابند. ماکروفاژهای فعال شده، عوامل التهابی و یک سری عامل رشد مانند FGF-2 یا PDGF را ترشح می‌کنند که به ترمیم زخم کمک می‌نمایند. همچنین، با ایجاد تغییراتی که در محیط آسیب در سلول‌هایی مثل اندوتلیوم، اپی‌تلیوم یا مزانشیمال ایجاد می‌کنند، شرایط را برای ترمیم بافت و آنژیوژنز فراهم می‌کنند.

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

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

نقش HIFها در التهاب

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

Archive of SID
www.SID.ir
www.mui.ac.ir

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

نقش گیرنده‌های Toll-like (TLRs) در آنژیوژنز

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

مطالعات نشان داده است که آگونیست‌های TLR در محیط‌های In vitro قادر به افزایش بیان و ترشح عوامل آنژیوژنیک از انواع مختلف سلولی هستند و اغلب این مطالعات بر روی ارتباط لیپوپلی ساکارید و VEGF متمرکز شده‌اند و تعداد مطالعات In vivo در شرایط فیزیولوژیک یا مدل های پاتوفیزیولوژیک بسیار محدود است (۴۰-۳۹). این گیرنده‌ها، نقش بسیار زیادی در بیماری‌هایی که با آنژیوژنز همراه هستند، مانند بیماری‌های خود ایمن (مثل پسوریازیس)، رتینوپاتی دیابتی، ترومبوز و بیماری‌های التهابی مثل آرتریت، آترواسکلروز و سرطان دارند (۴۰) و پیشنهاد شده است که این گیرنده‌ها، از طریق آنژیوژنز ناشی از التهاب (Inflammation-induced angiogenesis) در این فرایند نقش دارند (۴۱-۴۰).

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

التهاب و آنژیوژنز در تومور

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

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

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

Archive of SID
www.SID.ir
www.mui.ac.ir

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

نقش سلولهای التهابی در آنژیوژنز

ماکروفاژها

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

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

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

۱- ترشح بسیاری از عوامل آنژیوژنیک مثل VEGF، عوامل شیمیایی یا کموکاین، اینترلوکین-۸، TGF بتا، PDGF و TNF آلفا (۵۵). بسیاری از این عوامل از طریق تکثیر و مهاجرت سلول های اندوتلیال عمل می‌کنند. ارتباط بین سلول‌های اندوتلیال و منوسیت‌ها/ماکروفاژها یک ارتباط دو طرفه است؛ چرا که سلول‌های اندوتلیال نیز عواملی ترشح می‌کنند که سبب کموتاکسی و افزایش اثرات آنژیوژنیک منوسیتها/ماکروفاژها می گردند و بدین ترتیب، یک چرخه‌ی بازخورد مثبت ایجاد می‌کنند.

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

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

نوتروفیل‌ها

نوتروفیل ها منبع اصلی تولید VEGF هستند (۵۹-۵۸، ۲۰) که نقش زیادی در فرایند آنژیوژنز دارد. در بیماری آندومتریوز، افزایش تولید VEGF توسط نوتروفیل‌ها، یکی از مهم‌ترین علل افزایش آنژیوژنز در این بیماری است (۶۰). اثبات شده است که حذف CD18 از نوتروفیل ها سبب کاهش بهبود زخم در مدل حیوانی به دلیل کاهش آنژیوژنز می شود (۶۱). مشخص شده است که نوتروفیل ها به همراه سلول های دندرتیک، تولید VEGF و سایر عوامل آنژیوژنیک مثل HGF و FGF2 را تحریک می کنند (۵۹).

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

سلول‌های کشنده‌ی طبیعی (Natural killer cells)

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

Archive of SID
www.SID.ir
www.mui.ac.ir

با تولید اینترفرون گاما، می تواند در فعالیت آنتی‌آنژیوژنیک القا شده توسط اینترلوکین- ۱۲ نقش داشته باشد (۶۴)، اما در بافت هایی مثل بافت رحم، مشاهده شده است که این سلول ها، سبب افزایش آنژیوژنز می شوند که این افزایش البته تحت کنترل دو عامل تحریک کننده و مهار کننده ی آنژیوژنز یعنی اینترلوکین-۱۸ و اینترلوکین-۱۲ است (۶۵).

سلول‌های دندرتیک

این سلول ها، اغلب به عنوان یک سلول عرضه کننده‌ی آنتی‌ژن (Antigen presenting cells) شناخته شده‌اند، اما مطالعات نشان داده است که در فرایند آنژیوژنز نیز نقش دارند (۲۰). این سلول ها، ممکن است با تولید و ترشح عوامل پروآنژیوژنیک و یا تمایز آن ها به سلول های شبه اندوتلیال، سبب تسریع آنژیوژنز یا واسکولوژنز شوند. به عنوان مثال، اثبات شده است که سلول های دندرتیک فعال شده در حضور عوامل آنتی‌آنژیوژنیک مثل اینترلوکین-۱۰، می‌توانند تولید VEGF نمایند (۶۶).

ماست‌سل‌ها

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

نقش عوامل التهابی در آنژیوژنز

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

سه ملکول اینترلوکین-۱ آلفا، اینترلوکین-۱ بتا و آنتاگونیست گیرنده‌ی اینترلوکین-۱ (IL-1Ra) با اینترلوکین-۱ ارتباط دارند. اینترلوکین-۱، اغلب توسط منوسیت های فعال شده و ماکروفاژها ترشح می شود. اثرات اینترلوکین-۱ بتا بر آنژیوژنز در مطالعات مختلف متناقض است. از یک سو، نشان داده شده است که این سیتوکین، اثرات کشندگی سلولی و تحلیل تومووری در محیط In vitro دارد (۷۲) و از سوی دیگر، تجویز آن به موش‌های مبتلا به ملانوما، اندازه ی تومور را افزایش داده است (۷۳). اینترلوکین-۱ بتا، یک مهار کننده‌ی ترشح اسید معده است و مشخص شده است که در بیماری هایی که با التهاب مزمن همراه هستند، مثل گاستریت که با کاهش ترشح اسید و در نتیجه عفونت با هلیکوباکتر پیلوری ایجاد می‌شود، شانس ابتلا به سرطان معده افزایش می‌یابد (۱۹).

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

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

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

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

از جمله سیتوکین های با اثرات آنتی‌آنژیوژنیک، اینترلوکین-۱۲ و اینترفرون گاما هستند. اینترلوکین-۱۲ با اثرات آنتی‌آنژیوژنیک، سبب تحلیل رشد تومور می‌شود. این اثر، می تواند به صورت مستقیم و یا از طریق اینترفرون گاما باشد (۸۱). اینترلوکین-۱۲، در محیط In vitro سبب مهار تولید VEGF می‌شود و همراه با سایر داروهای آنتی‌آنژیوژنیک می تواند سبب مهار رشد تومور، نئوواسکولاریزاسیون

Archive of SID
www.SID.ir
www.mui.ac.ir

و رشد سلول‌های اندوتلیال گردد (۸۲، ۱۹).

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

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

اینترلوکین-۶ نیز یک عامل آنژیوژنیک است که از سلول های تومور آزاد می‌شود و سطوح بالای آن با میزان VEGF در سرطان‌های کولون و معده همراه است (۸۶). اینترلوکین-۶، سبب القای بیان VEGF به صورت وابسته به دز در سلول‌های سرطان معده می‌شود (۸۷). همچنین، می‌تواند از طریق مسیر STAT3 سبب تسریع آنژیوژنز در سرطان سرویکس رحم می‌شود (۸۸).

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

نتیجه گیری

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

References

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

Archive of SID

www.SID.ir

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

Archive of SID

www.SID.ir
www.mui.ac.ir

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

Archive of SID
www.SID.ir
www.mui.ac.ir

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

Archive of SID

www.SID.ir

Journal of Isfahan Medical School
Received: 10.04.2016
Vol. 34, No. 384, 4th Week, July 2016
Accepted: 28.05.2016

Inflammation and Angiogenesis: Role of Inflammatory Cells and Mediators

Ali Rostami[1], Majid Khazaei[2]

Review Article

Abstract

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

Keywords: Inflammation, Angiogenesis, Inflammatory cells

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

Archive of SID

1- Associate Professor, Department of Pharmacology, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran
2- Professor, Neurogenic Inflammation Research Center AND Department of Physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
Corresponding Author: Majid Khazaei, Email: khazaeim@mums.ac.ir

www.SID.ir