

مقاله پژوهشی

بررسی اثرات ضد رگ‌زایی نانوامولسیون سنتز شده از اسانس گیاه شوید

هاله سادات توکل افشاری^۱، * مسعود همایونی تبریزی^۱، توران اردلان^۲

۱. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران.

۲. گروه شیمی، دانشکده علوم، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: رگ‌زایی یا آنژیوژنز، به فرایند تشکیل عروق خونی جدید از عروق پیشین گفته می‌شود که نقش مهمی در شرایط فیزیولوژیک، از جمله رشد و نمو، ترمیم زخم و تولید مثل بر عهده دارد. همچنین این فرایند در پدیده‌های پاتولوژیک و بروز بیماری‌های مختلف، به خصوص رشد تومور و متاستاز نقش حیاتی دارد. در پژوهش حاضر، اثرات ضد رگ‌زایی نانوامولسیون سنتز شده از اسانس گیاه شوید با استفاده از روش CAM ارزیابی شد.

مواد و روش‌ها: به منظور بررسی اثرات ضد رگ‌زایی در روز دوم انکوباسیون، روی تخم‌مرغ‌ها پنجره باز شد و در روز هشتم یک اسفنج ژلاتینی به همراه نانوامولسیون شوید با ش‌های مختلف (۲۵، ۵۰ و ۷۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر) روی پرده کوریوآنتوتیک قرار داده شد. در روز دوازدهم انکوباسیون از استرومیروسکوپ تحقیقاتی به منظور ارزیابی میزان رگ‌زایی و تصویربرداری از ناحیه تیمار استفاده شد. فاکتورهای عروقی با نرم‌افزار Image J بررسی شد.

ملاحظات اخلاقی: تمامی آزمایش‌های این تحقیق با رعایت موازین اخلاقی و طبق تأیید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد انجام گرفت (کد: IR.IAU.MSHD.REC.1398.027).

یافته‌ها: نتایج بررسی اثر نانوامولسیون بر میزان رگ‌زایی در تست CAM، نشانگر کاهش طول و تعداد رگ‌های پرده کوریوآنتوتیک در نمونه‌های تیمار شده در مقایسه با تیمار نشده است. همچنین کاهش قد و وزن جنین‌های تیمار شده در مقایسه با تیمار نشده در این بررسی نشان داده شد ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: فعالیت ضد رگ‌زایی نانوامولسیون شوید نشان‌دهنده کاربرد احتمالی این ماده برای بیماری‌هایی همچون سرطان است که مهار تشکیل رگ‌های خونی در آن‌ها مورد نظر است؛ بنابراین نانوامولسیون شوید می‌تواند به عنوان یک ماده برای مطالعات بیشتر در زمینه سرطان پیشنهاد شود.

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۷ بهمن ۱۳۹۸

تاریخ پذیرش: ۳ شهریور ۱۳۹۹

تاریخ انتشار: ۱۲ فروردین ۱۴۰۰

کلیدواژه‌ها:

آنژیوژنز، پرده کوریوآنتوتیک، نانوامولسیون اسانس شوید

مقدمه

آنژیوژنز فیزیولوژیک، فرایندی است به شدت تنظیم شده که در مواردی مانند ترمیم زخم، سیکل‌های قاعدگی، رشد جفت، لانه‌گزینی جنین و تخمک‌گذاری اتفاق می‌افتد، در حالی که آنژیوژنز پاتوفیزیولوژیک به تکثیر غیر قابل کنترل اندوتلیوم مویرگی اشاره دارد که از جمله مثال‌های این گروه می‌توان آترواسکلروز، اندومتریوز و رتینوپاتی دیابتی را نام برد [۱].

از ویژگی‌های اصلی سلول‌های سرطانی می‌توان به مقاومت در برابر مرگ سلولی، عدم حساسیت به سیگنال‌های متوقف‌کننده رشد سلول و رگ‌زایی اشاره کرد [۲، ۳].

از آنجا که آنژیوژنز در متاستاز تومورهای سرطانی دارای نقش

آنژیوژنز به فرایند بیولوژیکی تشکیل رگ‌های جدید از رگ‌های موجود در بافت اطلاق می‌شود. اگر تعادل بین فاکتورهای القاکننده و مهارکننده رگ‌زایی دچار اختلال شود، زمینه برای بروز بیماری‌ها، از جمله رشد و متاستاز سلول‌های سرطانی فراهم خواهد شد. امروزه بسیاری از دانشمندان از ترکیبات گیاهی به عنوان مهارکننده‌های آنژیوژنز به عنوان راهکار ضد توموری استفاده می‌کنند. پدیده آنژیوژنز برای اندام‌زایی، تکثیر و تمایز سلولی در دوره جنینی لازم است که می‌توان آن را به دو دسته فیزیولوژی و پاتولوژی تقسیم‌بندی کرد.

* نویسنده مسئول:

دکتر مسعود همایونی تبریزی

نشانی: مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مشهد، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی.

تلفن: ۰۰۰ ۸۴۳۵۰۰۰ (۵۱۳) ۰۹۸

پست الکترونیکی: mhmayouni6@gmail.com



در این بررسی از نانوامولسیون تهیه شده از اسانس گیاه شوید، به منظور دسترسی زیستی به اسانس شوید استفاده شد و اثرات این نانوامولسیون بر میزان رگ‌زایی با استفاده از روش CAM ارزیابی شد.

مواد و روش‌ها

تهیه نانوامولسیون

در تهیه نانوامولسیون گیاه شوید، از توئین ۲۰ و توئین ۸۰ به عنوان امولسیون فایر، اتیلن گلیکول به عنوان حلال کمکی و آب مقطر استفاده شد. نانوامولسیون در حضور امواج ماوراء صوت با قدرت ۲۰۰ وات و به مدت ۶۰ دقیقه تهیه شد [۱۳]. این نانوامولسیون دارای اندازه ۳۱/۱ نانومتر است و مورفولوژی آن به شکل تقریباً کروی گزارش شده است.

بررسی رگ‌زایی

به منظور بررسی فعالیت آنژیوژنز از تست CAM استفاده شد. در این بررسی پنجاه عدد تخم‌مرغ نطفه‌دار از نژاد ROSS از شرکت مرغداران توس مشهد، تهیه و پس از انجام ضدعفونی به ماشین جوجه‌کشی با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۵ درصد منتقل شدند. پس از ۴۸ ساعت انکوباسیون در زیر هود لامینار، در سر پهن هر تخم‌مرغ پنجره و در انتهای هر نمونه کیسه هوایی به شکل یک نقطه ایجاد شد. در ادامه، این پنجره‌ها با استفاده از چسب زخم و پارافین استریل بسته شده و دوباره تخم‌مرغ‌ها به انکوباتور انتقال یافتند.

نمونه‌ها در پنج گروه ده‌تایی شامل دو گروه کنترل و کنترل آزمایشگاهی و سه گروه آزمایش شامل غلظت‌های مختلف نانوامولسیون (۱۲/۵، ۲۵ و ۵۰ میکروگرم / میلی‌لیتر) تقسیم شدند. در روز هشتم انکوباسیون، اسفنج ژلاتینی به منظور فراهم کردن بستر تیمار نانوامولسیون ساخته و روی غشای کوریوآنتوتیک قرار داده شد. برای تهیه این اسفنج آلبومین سفیده تخم‌مرغ و محلول آگار (تهیه شده با نرمال سالین) هم‌دمای شده و سپس با هم ترکیب می‌شوند.

در ادامه به آن، آنتی‌بیوتیک اضافه می‌شود. سپس محلول حاصل به پتری‌دیش منتقل شده و به منظور ایجاد یک لایه ژلاتینی در یخچال نگهداری می‌شود. در زمان استفاده هر قطعه با ابعاد ۴×۴×۱ میلی‌متر روی پرده کوریوآنتوتیک قرار می‌گیرد.

گروه آزمایش در شرایط طبیعی نگهداری و به اسفنج ژلاتینی روی پرده کوریوآنتوتیک توسط میکروپیپت میزان ده میکرولیتر آب مقطر استریل اضافه شد، گروه آزمایش آزمایشگاهی با ده میکرولیتر ترکیب نرمال سالین تیمار شد و در ادامه ده میکرولیتر از غلظت‌های مختلف (۱۲/۵، ۲۵ و ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) نانوامولسیون شوید روی اسفنج اضافه

مهمی است، می‌تواند هدف درمان‌های ضدتوموری قرار گیرد [۴]. در حالت سلامت آنژیوژنز به وسیله تعادل بین فاکتورهای آنژیوژنیک و آنتی‌آنژیوژنیک تنظیم می‌شود. زمانی که مقدار فاکتورهای رشد آنژیوژنیک بیشتر از مهارکننده‌های آنژیوژنز باشد، تعادل به سمت رشد رگ‌های جدید جابه‌جا می‌شود [۵].

پرده کوریوآنتوتیک جنین جوجه (CAM) یک پرده شفاف همراه با عروق خونی زیاد است که به واسطه ترکیب لایه‌های مزودرمی آنتوتیسی و کوریون تشکیل می‌شود [۶]. ترکیب ماتریکس خارج سلولی و درجه تمایز سلول‌های اندوتلیال و عروقی، از جمله ویژگی‌های CAM هستند که باعث شده از آن به عنوان الگویی برای مطالعات آنژیوژنز استفاده کنند [۷].

نانوامولسیون شبیه به میکرو امولسیون است که قطر ذرات آن‌ها در مقیاس نانومتر بوده و به همین دلیل به آن نانوامولسیون می‌گویند [۸]. یک نانوامولسیون معمولی حاوی روغن، آب و امولسیفایر (سورفاکتانت) است [۹].

سنتر نانوامولسیون‌ها به روش‌های مختلف قابل انجام است که عموماً به دو دسته اصلی تقسیم می‌شوند که شامل امولسیون‌سازی با انرژی بالا و امولسیون‌سازی با انرژی پایین [۱۰] است.

مهم‌ترین ویژگی نانوامولسیون‌ها، اندازه کوچک آن‌ها است که سبب افزایش نفوذ یا جذب آن‌ها توسط سلول‌ها می‌شود. اخیراً استفاده از نانوامولسیون‌ها برای مصارف درمان و دارو مورد توجه قرار گرفته است.

بررسی‌ها نشان داده که کپسوله کردن و امولسیفیکاسیون روغن‌های گیاهی به دلیل اثرات ضدسرطان این ترکیبات می‌تواند سبب استفاده وسیع از آن‌ها در زمینه مهار سلول‌های سرطانی شود. تا کنون نیز مطالعاتی در زمینه استفاده از روغن‌های گیاهی در درمان برخی سرطان‌ها، از جمله سرطان سینه و کبد انجام شده است [۱۱].

گیاه دارویی شوید یکی از بهترین گیاهان دارویی قابل تغذیه است که به عنوان یک داروی جانبی در جهان استفاده می‌شود. شوید با نام علمی (*Anethum graveolens* L) جزء خانواده جعفری یا چتریان، گیاهی یک‌ساله و دارای برگ‌های پر به رنگ سبز روشن شناخته می‌شود. جنس آن دارای سه گونه شناخته شده به نام‌های گراویولانس، کریزیوم و اینولوکراتوم است که مهم‌ترین گونه آن شوید معمولی یا همان گراویولانس است که عمدتاً در هندوستان کشت می‌شود.

آنتریوم گراویولانس (شوید) حاوی موادی همچون عصاره اسنشال، روغن چرب، رطوبت ۸/۳۹ درصد، پروتئین ۱۵/۶۸ درصد، کربوهیدرات ۳۶ درصد، فیبر ۱۴/۸ درصد، اش ۹/۸ درصد و فوران و کومارین، انواع پلی‌فنول و مواد معدنی همچون کلسیم، پتاسیم، منیزیم، فسفر، سدیم و ویتامین A است [۱۲].

استفاده از نرم‌افزار آماری بررسی شد. بررسی قد در جنین‌های تیمار شده در مقایسه با کنترل (تصویر شماره ۲) نشان می‌دهد که اختلاف معناداری بین کنترل و کنترل آزمایشگاهی و همچنین بین گروه کنترل و نمونه تیمار شده با غلظت ۱۲/۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر وجود ندارد، اما با افزایش غلظت به ۲۵ و ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر سطح معناداری $P < 0.05^*$ و $P < 0.01^{**}$ وجود دارد.

در ارزیابی وزن جنین‌ها (تصویر شماره ۳) نیز هیچ تفاوت معناداری بین گروه‌های کنترل و کنترل آزمایشگاهی وجود ندارد. همچنین بین گروه کنترل و نمونه تیمار شده با غلظت ۱۲/۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر نیز تفاوت معناداری وجود ندارد، اما با افزایش غلظت به ۲۵ و ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر تفاوت در سطح معناداری $P < 0.05^*$ مشاهده می‌شود.

نتایج حاصل از ارزیابی میزان رگ‌زایی نشان می‌دهد که در هیچ یک از فاکتورها بین گروه‌های کنترل و کنترل آزمایشگاهی تفاوت معنادار نیست، ولی با تیمار نمونه‌ها با نانوامولسیون طول و تعداد رگ‌ها کاهش یافته و این کاهش میزان رگ‌زایی رشد جنین (وزن و قد) را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد.

بررسی طول رگ‌های خونی

ارزیابی طول عروق خونی در گروه‌های مختلف نشان می‌دهد که طول عروق خونی در نمونه‌های شاهد نسبت به کنترل آزمایشگاهی اختلاف معناداری وجود ندارد، اما طول عروق خونی در نمونه‌های تیمار شده با غلظت‌های ۱۲/۵، ۲۵ و ۵۰ میکروگرم

شد. پس از تیمار نمونه‌ها، پنجره تخم‌مرغ‌ها با استفاده از چسب و پارافین مجدداً بسته شد و نمونه‌ها به دستگاه جوجه‌کشی منتقل شدند. در روز دوازدهم، نمونه‌ها از ماشین جوجه‌کشی خارج و پنجره‌ها باز شدند. توسط استرئومیکروسکوپ از نمونه‌ها در محدوده اسفنج عکس‌برداری صورت گرفت.

تصاویر با استفاده از نرم‌افزار Image J برای ارزیابی طول و تعداد رگ‌ها ارزیابی شدند. قد و وزن جنین‌ها نیز به ترتیب به کمک کولیس (واحد آن میلی‌متر است) و ترازو (واحد آن گرم است) اندازه‌گیری شد. نتایج حاصل با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون تجزیه و تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون LSD تحلیل شدند.

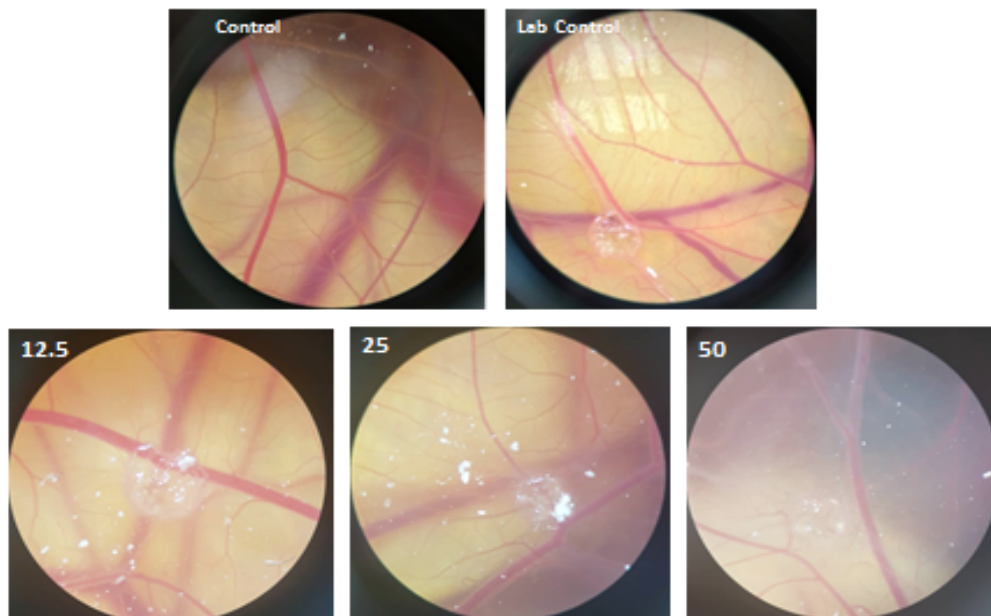
یافته‌ها

بررسی تغییرات مورفولوژیک آنژیوژنز

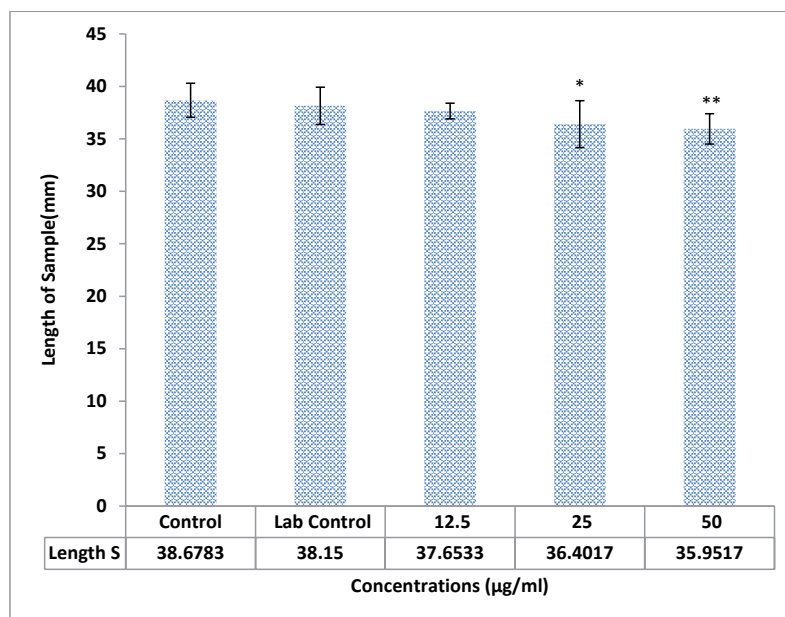
در این بررسی تعداد، طول رگ‌های خونی، قد و همچنین وزن جنین اندازه‌گیری شد. تصاویر مورفولوژی از پرده کوریوآلتوتوئیک در نمونه‌های تیمار شده با غلظت‌های مختلف نانوامولسیون (۱۲/۵، ۲۵ و ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) در مقایسه با نمونه‌های کنترل و کنترل آزمایشگاهی کاهش میزان رگ‌ها را نشان می‌دهد (تصویر شماره ۱).

ارزیابی قد و وزن جنین‌ها

در این مطالعه، وزن و قد جنین‌ها با استفاده از ترازو و کولیس ارزیابی شد و سطح معناداری تغییرات نسبت به گروه کنترل با



تصویر ۱. تصویر استرئومیکروسکوپ از پرده کوریوآلتوتوئیک جنین جوجه در نمونه‌های تیمار با نانوامولسیون اسانس شوید در مقایسه با گروه‌های آزمایش و آزمایشگاهی



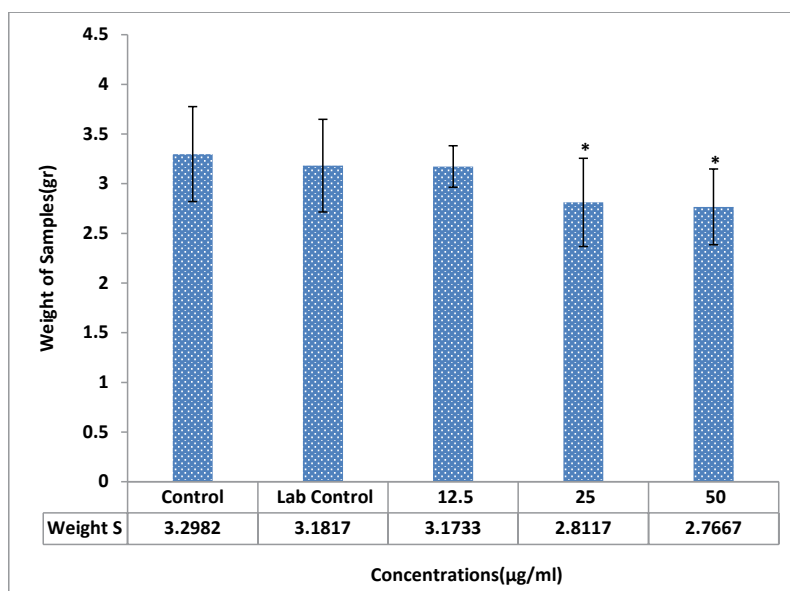
تصویر ۲. مقایسه میانگین قد در نمونه‌های تیمار شده با غلظت‌های مختلف نانوامولسیون (۱۲.۵، ۲۵ و ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) مقایسه با گروه کنترل و کنترل آزمایشگاهی که نشان‌دهنده کاهش قد در سطح معناداری $P < 0.05^*$ و $P < 0.01^{**}$ (در غلظت‌های ۲۵ و ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) است.

می‌شود که اختلاف معناداری بین گروه کنترل و کنترل آزمایشگاهی وجود ندارد، اما بین غلظت‌های ۱۲/۵، ۲۵ و ۵۰ تیمار شده با شاهد اختلاف معنادار $P < 0.05^*$ و $P < 0.001^{***}$ وجود دارد.

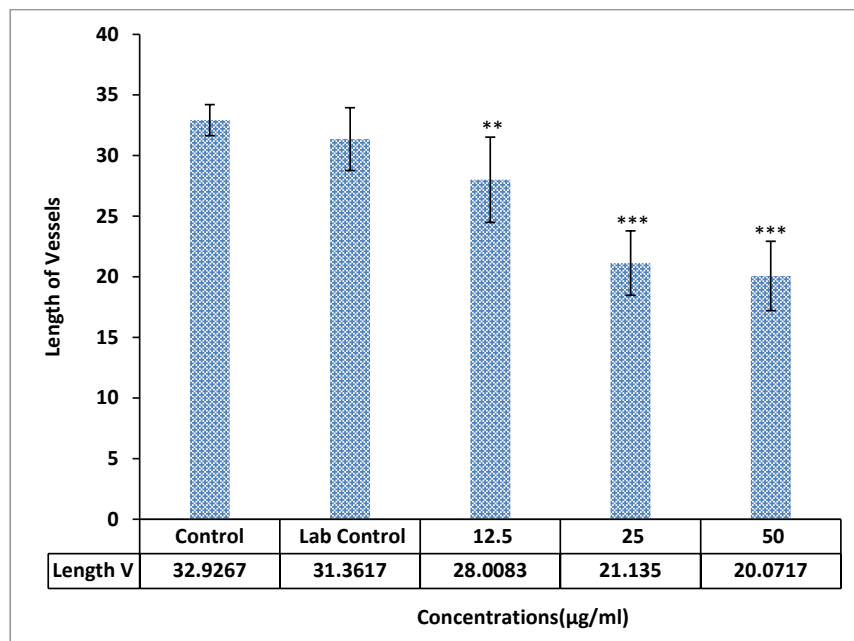
بر میلی‌لیتر نسبت به گروه کنترل اختلاف معنادار $P < 0.01^{**}$ و $P < 0.001^{***}$ را نشان می‌دهد (تصویر شماره ۴).

بررسی میانگین تعداد عروق خونی

در بررسی تصویر شماره ۵ مربوط به تعداد عروق خونی مشاهده



تصویر ۳. مقایسه میانگین وزن جنین‌ها در نمونه‌های تیمار شده با غلظت‌های مختلف نانوامولسیون (۱۲.۵، ۲۵ و ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) مقایسه با کنترل و کنترل آزمایشگاهی که نشان‌دهنده کاهش وزن در سطح معناداری $P < 0.05^*$ (در غلظت‌های ۲۵ و ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) است.



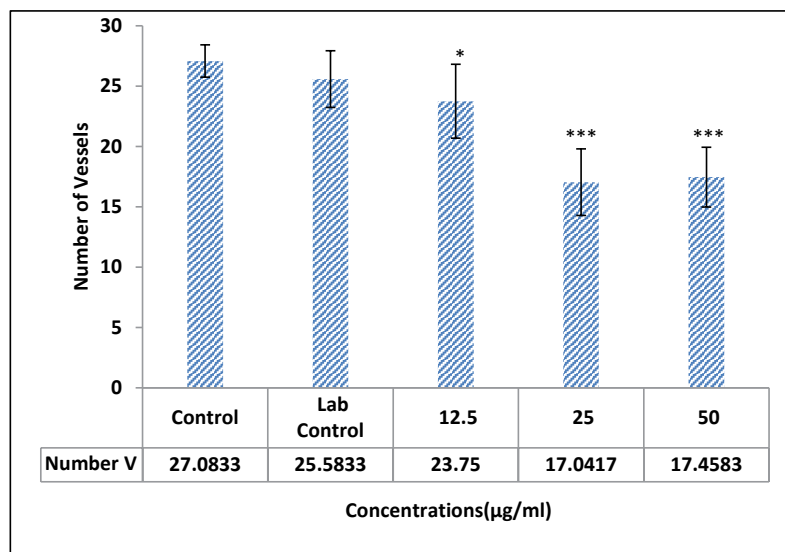
تصویر ۴. کاهش طول عروق خونی در نمونه‌های تیمار شده با غلظت‌های مختلف نانومولسیون (۱۲/۵، ۲۵ و ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) مقایسه با کنترل و کنترل آزمایشگاهی در سطح معناداری $P < 0.01^{**}$ و $P < 0.001^{***}$ نشان می‌دهد.

سیستم های پایزوتروپیک ثابتی هستند و کاربردهای زیادی دارند [۱۴].

اسانس‌ها مخلوطی از ترکیبات روغنی فرّار است که به عنوان یک متابولیت ثانویه در گیاهان دارویی ساخته می‌شوند، این ترکیبات آب‌گریز بوده و دارای حلالیت بسیار

بحث

نانومولسیون‌ها، امولسیون‌های بسیار ریز شده یا امولسیون‌های زیرمیکرون هستند که اندازه ذرات آنها پنجاه تا هزار نانومتر است و با توجه به ساختار و ویژگی‌های منحصر به فرد خود از نظر ترمودینامیکی،



تصویر ۵. مقایسه میانگین تعداد انشعابات عروقی در سطح پرده کوریو آلتوفیک در نمونه‌های تیمار شده با غلظت‌های مختلف نانومولسیون (۱۲/۵، ۲۵ و ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) مقایسه با کنترل و کنترل آزمایشگاهی که نشان‌دهنده کاهش تعداد عروق در سطح معناداری $P < 0.05^*$ و $P < 0.001^{***}$ است.



نانومولسیون‌ها با توجه به اندازه کوچک خود توانایی عبور از سد خونی را داشته و به راحتی می‌توانند از طریق عروق خونی احاطه‌کننده تومور، در بافت‌های توموری حضور یافته و اثرات خود را اعمال کنند. علاوه بر این، آن‌ها همچنین می‌توانند برای کپسوله کردن انواع مختلفی از داروها و انتخاب اهداف خاص طراحی شوند [۲۰].

در پژوهش دهلین^۱ و همکاران از نانومولسیون دارای خاصیت آنتی‌آنژیوژنیک برای دارورسانی استفاده شد. آن‌ها اثر آنتی‌آنژیوژنیک نانومولسیون سنتز شده از روغن دانه کتان را با استفاده از روش CAM بررسی کردند. نتایج نشان داد که این ترکیب با اثر بر مزانشیم رگ‌ها، از رگ‌زایی جلوگیری می‌کند [۲۱].

همچنین این گروه مطالعاتی در سال ۲۰۱۳ در طی تحقیق دیگری اثر نانومولسیون بتولین (ترکیبی که از پوست درخت غان جدا شده بود) را بر رگ‌زایی در سلول‌های کارسینوم پوست در موش و غشای کوریون جنین مرغ بررسی کردند. نتایج این بررسی نیز تأییدکننده اثر ضد رگ‌زایی نانومولسیون بود [۲۲].

در مطالعه یوسفیان و همکاران، اثر آنتی‌آنژیوژنیک نانومولسیون اسانس لیمو با استفاده از روش CAM مورد مطالعه قرار گرفت و نتایج حاصل از آن نشان داد که این ترکیب از رگ‌زایی جلوگیری می‌کند [۲۳].

در مطالعه حاضر اثرات ضد رگ‌زایی نانومولسیون گیاه شوید تأیید شده است. این بررسی مشابه مطالعات یاد شده کاهش معنادار ($P < 0.001$) تعداد و طول رگ‌های خونی را در پرده کوریوآلانتوئیک جوجه نشان داد.

نتیجه‌گیری

در پژوهش حاضر، اثرات رگ‌زایی نانومولسیون سنتز شده از اسانس گیاه شوید با استفاده از روش‌های CAM بررسی شد. نتایج این بررسی بیانگر توانایی نانومولسیون گیاه شوید در کاهش میزان رگ‌زایی است. از آنجا که کاهش فرایند رگ‌زایی یکی از راه‌حل‌های مهم جهت مهار رشد تومور به شمار می‌رود؛ بنابراین می‌توان نانومولسیون سنتز شده از گیاه شوید را به عنوان عاملی برای انجام تحقیقات بیشتر در زمینه درمان سرطان و پیشگیری از متاستاز با انجام آزمایش‌های بیشتر پیشنهاد کرد.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

تمامی آزمایش‌های این تحقیق با رعایت موازین اخلاقی و طبق تأیید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی با شناسه مصوبه IR.IAU.MSHD.REC.1398.027 انجام شد.

1. Dehelean

پایینی در آب هستند و به راحتی توسط گرما، نور و هوا اکسیده می‌شوند [۱۶، ۱۵]. روغن‌های گیاهی دارای محتوای فنولی بوده و به همین علت از عوامل مؤثر در درمان برخی بیماری‌ها، از جمله سرطان به شمار می‌روند. تا کنون بسیاری از پژوهش‌ها اثرات این روغن‌ها را در درمان سرطان‌هایی همچون سینه، کبد، روده بزرگ و... بررسی کرده‌اند.

مهم‌ترین مشکل در به‌کارگیری این ترکیبات حلالیت ضعیف در آب و خاصیت چربی‌دوستی بالای آن‌ها بوده که استفاده از این ترکیبات را محدود کرده است. به همین دلیل، اخیراً تلاش شده که نانومولسیون‌های سنتز شده از روغن‌های گیاهی به منظور افزایش سازگاری زیستی و اثربخشی بیشتر مورد استفاده قرار گیرد [۱۱].

بنابراین در این مطالعه از نانومولسیون اسانس شوید به علت پایداری زیستی بالاتر نسبت به اسانس، جهت بررسی اثرات بیولوژیک استفاده کردیم. در بررسی حاضر، از نانومولسیون شوید جهت ارزیابی اثرات رگ‌زایی روی پرده کوریوآلانتوئیک جوجه با روش CAM استفاده شد.

نتایج حاصل از بررسی میزان رگ‌زایی نشان می‌دهد که نانومولسیون گیاه شوید قادر به کاهش تعداد و طول عروق خونی در جنین‌های تیمار شده در مقایسه با گروه تیمار نشده است و ممکن است کاهش رگ‌زایی سبب کاهش رشد جنین (کاهش قد و وزن) شود.

جلوگیری از توسعه سلول‌های سرطانی و مهار آن‌ها می‌تواند با راهکارهای مختلفی همچون القای آپوپتوز یا مهار رگ‌زایی صورت گیرد. مهار رگ‌زایی یکی از مهم‌ترین استراتژی‌ها جهت سرکوب سرطان به شمار می‌رود. ریزمحیط زیست تومور از ماتریس خارج سلولی (ECM)، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اپیتلیال، سلول‌های ایمنی، پرسیست‌ها، چربی‌ها، سلول‌های گلیال (موجود در سیستم عصبی)، پروتئین‌ها، سلول‌های عروقی و سلول‌های لنفاوی تشکیل شده است.

آنژیوژنز جزء مهمی از متاستاز تومور است و می‌تواند متاستاز تومور را با فراهم کردن زمینه‌ای برای خروج سلول‌های تومور و ترک محل و ورود به جریان خون تسهیل کند [۱۷]. کلونیزاسیون متاستازی بدون ایجاد عروق جدید نمی‌تواند به صورت موفق ایجاد شود، زیرا تمام سلول‌ها باید در حدود صد تا دویست میکرون از رگ‌های خونی برای دریافت اکسیژن و مواد مغذی فاصله داشته باشند [۱۸].

بنابراین مهار فرایند رگ‌زایی، سبب مهار رشد و توسعه سلول‌های سرطانی می‌شود. در سال‌های اخیر، بسیاری از داروهای ضد رگ‌زایی بررسی شده‌اند، اما بیشتر آن‌ها دارای سمیت بالا بوده و مقاومت ایجاد کرده‌اند و از طرفی توانایی عبور از موانع برای رسیدن به هدف مورد نظر را ندارند [۱۹].

حامی مالی

این تحقیق هیچ کمک مالی خاصی از سازمان‌های تأمین مالی بخش‌های دولتی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

مشارکت‌نویسندگان

مفهوم‌سازی: مسعود همایونی تبریزی؛ روش‌شناسی: مسعود همایونی تبریزی، توران اردلان؛ اعتبارسنجی: مسعود همایونی تبریزی، توران اردلان؛ تحلیل، تحقیق و بررسی: هاله سادات توکل افشاری؛ نگارش پیش‌نویس: هاله سادات توکل افشاری؛ ویراستاری و نهایی‌سازی نوشته: مسعود همایونی تبریزی، توران اردلان؛ بصری‌سازی، نظارت، مدیریت پروژه و تأمین مالی: مسعود همایونی تبریزی.

تعارض منافع

طبق نظر نویسندگان این مقاله هیچ گونه تعارض منافی ندارد.

Reference

- [1] 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. [DOI:10.1067/mnc.2001.118924] [PMID]
- [2] Korir A, Mauti N, Moats P, Gurka MJ, Mutuma G, Metheny C, et al. Developing clinical strength-of-evidence approach to define HIV-associated malignancies for cancer registration in Kenya. *PLoS one.* 2014; 9(1):e85881. [DOI:10.1371/journal.pone.0085881] [PMID] [PMCID]
- [3] Fiaschi T, Chiarugi P. Oxidative stress, tumor microenvironment, and metabolic reprogramming: A diabolic liaison. *Int J Cell Biol.* 2012; 2012:762825. [DOI:10.1155/2012/762825] [PMID] [PMCID]
- [4] Kouhestanian K, Baharara J, Ramezani T, Mousavi M. [Antiangiogenic effects of eugenol in chorioallantoic membrane of chick embryo (Persian)]. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci.* 2015; 23(4):2109-17. https://jssu.ssu.ac.ir/browse.php?a_code=A-10-1624-2&slc_lang=en&sid=1
- [5] Salehi E, Amjadi FS, Khazaei M. [Angiogenesis in health and disease: Role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) (Persian)]. *J Isfahan Med Sch.* 2011; 29(132):312-26. <https://www.sid.ir/fa/Journal/ViewPaper.aspx?ID=139629>
- [6] Attarian F, Zafar Bala Nezhad S, Tehrani pour M. [The effect of stachys lavandulifolia alcoholic extract on angiogenesis in chorioallantoic membrane of ross chicken embryo (Persian)]. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci.* 2016; 23(11):1084-93. https://jssu.ssu.ac.ir/browse.php?a_code=A-10-2257-1&slc_lang=en&sid=1
- [7] Ribatti D. The chick embryo chorioallantoic membrane as an in vivo assay to study angiogenesis. *Pharmaceuticals.* 2010; 3(3):482-513. [DOI:10.3390/ph3030482] [PMID] [PMCID]
- [8] Gutiérrez JM, González C, Maestro A, Solè IM, Pey CM, Nolla J. Nanoemulsions: New applications and optimization of their preparation. *Curr Opin Colloid Interface Sci.* 2008; 13(4):245-51. [DOI:10.1016/j.cocis.2008.01.005]
- [9] Gupta A, Eral HB, Hatton TA, Doyle PS. Nanoemulsions: Formation, properties and applications. *Soft Matter.* 2016; 12(11):2826-41. [DOI:10.1039/C5SM02958A] [PMID]
- [10] Tadros T, Izquierdo P, Esquena J, Solans C. Formation and stability of nano-emulsions. *Adv Colloid Interface Sci.* 2004; 108-9:303-18. [DOI:10.1016/j.cis.2003.10.023] [PMID]
- [11] Nirmala MJ, Nagarajan R. Microemulsions as potent drug delivery systems. *J Nanomed Nanotechnol.* 2016; 7:e139. [DOI:10.4172/2157-7439.1000e139]
- [12] Mohammed GJ, Kadhim MJ, Hussein HM. Characterization of bioactive chemical compounds from *Aspergillus terreus* and evaluation of antibacterial and antifungal activity. *Int J Pharmacogn Phytochem Res.* 2016; 8(6):889-905. https://www.researchgate.net/profile/Mohamad-Jawad/publication/304945402_Characterization_of_bioactive_chemical_compounds_from_aspergillus_terreus_and_evaluation_of_antibacterial_and_antifungal_activity/links/57e2482908ae9e25307eb3ba/Characterization-of-bioactive-chemical-compounds-from-aspergillus-terreus-and-evaluation-of-antibacterial-and-antifungal-activity.pdf
- [13] Tavakkol Afshari HS, Homayouni Tabrizi M, Ardalan T. [Evaluation of Antioxidant and Anticancer Effects of Nanoemulsions Prepared Using Dill Essential Oil (Persian)]. *J Arak Univ of Med Sci.* 2019; 22(4):40-51. [DOI:10.32598/JAMS.22.4.40]
- [14] Jaiswal M, Dudhe R, Sharma PK. Nanoemulsion: An advanced mode of drug delivery system. *3 Biotech.* 2015; 5(2):123-7. [DOI:10.1007/s13205-014-0214-0] [PMID] [PMCID]
- [15] Geng S, Cui Z, Huang X, Chen Y, Xu D, Xiong P. Variations in essential oil yield and composition during *Cinnamomum cassia* bark growth. *Ind Crops Prod.* 2011; 33(1):248-52. [DOI:10.1016/j.indcrop.2010.10.018]
- [16] Sabzghabae AM, Nili F, Ghannadi A, Eizadi-Mood N, Anvari M. Role of menthol in treatment of candidial napkin dermatitis. *World J Pediatr.* 2011; 7(2):167-70. [DOI:10.1007/s12519-011-0253-0] [PMID]
- [17] Mäkelä S. [Use of mesoporous torture particles as a drug carrier in the development of therapies for visceral leishmaniasis (Finnish)] [MSc. Thesis]. Kuopio, Finland: University of Eastern Finland. 2015. https://erepo.uef.fi/bitstream/handle/123456789/16201/urn_nbn_fi_uef-20151124.pdf?sequence=1
- [18] Paduch R. The role of lymphangiogenesis and angiogenesis in tumor metastasis. *Cell Oncol.* 2016; 39(5):397-410. [DOI:10.1007/s13402-016-0281-9] [PMID] [PMCID]
- [19] Tan W, Wang H, Chen Y, Zhang X, Zhu H, Yang C, et al. Molecular aptamers for drug delivery. *Trends Biotechnol.* 2011; 29(12):634-40. [DOI:10.1016/j.tibtech.2011.06.009] [PMID] [PMCID]
- [20] Sandip T, Yi-Meng T, Mansoor A. Preparation and in vitro characterization of multifunctional nanoemulsions for simultaneous MR imaging and targeted drug delivery. *J Biomed Nanotechnol.* 2006; 2(3-4):217-24. [DOI:10.1166/jbn.2006.038]
- [21] Dehelean CA, Feflea S, Ganta S, Amiji M. Anti-angiogenic effects of betulinic acid administered in nanoemulsion formulation using chorioallantoic membrane assay. *J Biomed Nanotechnol.* 2011; 7(2):317-24. [DOI:10.1166/jbn.2011.1297] [PMID]
- [22] Dehelean CA, Feflea S, Gheorgheasu D, Ganta S, Cimpean AM, Muntean D, et al. Anti-angiogenic and anti-cancer evaluation of betulin nanoemulsion in chicken chorioallantoic membrane and skin carcinoma in Balb/c mice. *J Biomed Nanotechnol.* 2013; 9(4):577-89. [DOI:10.1166/jbn.2013.1563] [PMID]
- [23] Yousefian Rad E, Homayouni Tabrizi M, Ardalan P, Seyedi SM, Yadmani S, Zamani-Esmati P, et al. Citrus Lemon Essential Oil Nanoemulsion (CLEO-NE), a safe cell-dependent apoptosis inducer in human A549 lung cancer cells with anti-angiogenic activity. *J Microencapsul.* 2020; 37(5):394-402. [DOI:10.1080/02652048.2020.1767223] [PMID]

This Page Intentionally Left Blank