مقاله مروری

مروری بر رگ زایی و نقش آن در متاستاز به همراه اهداف درمانی

داریوش رستمی[۱]، الهه عبدالهی[۲]، حسن تقی زاده[۳]، سید محمد غیبی حیات[۴]، اسکندر تقی زاده[۵*]

۱- گروه بیهوشی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران
۲- گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران
۴- گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی یزد، یزد، ایران
۵- گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۰۷/۱۰ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۲/۱۶

چکیده

رگ زایی یا آنژیوژنز فرایندی است که طی آن عروق خونی جدید به وجود می‌آید و این پروسه نقش مهمی در فرایندهای طبیعی بدن دارد. همچنین رگ زایی در سلول‌های توموری زمینه رشد بیشتر این سلول‌ها را به دنبال دارد و منجر به متاستاز آن‌ها می‌گردد. این فرایند شامل مهاجرت، تکثیر و تمایز سلول‌های اندوتلیال است. یکی از ایده‌های جدید درمانی در سلول‌های توموری که توجه دانشمندان را به خود جلب کرده است مهار فرایند رگ زایی در بیماران سرطانی است و دانشمندان امیدوارند در سال‌های آتی به راهکارهای مؤثری در این زمینه برسند. هدف از این مطالعه بررسی نقش رگ زایی در متاستاز سلول‌های توموری و تبیین راهکارهای درمانی در این مورد است.

کلمات کلیدی: رگ زایی، تومور، متاستاز

مقدمه

آنژیوژنز یا رگ زایی اولین بار توسط دانشمندی به نام Hertig در سال ۱۹۳۵ به کار رفت. رگ زایی به مفهوم ایجاد مویرگ‌های جدید از عروق اولیه است که در فرایندهای فیزیولوژیک مانند رشد و نمو، بهبودی زخم و تولیدمثل دخالت دارد. اختلال در تعادل بین فاکتورهای القاکننده و مهارکننده آنژیوژنز می‌تواند زمینه‌ساز یک سری از بیماری‌ها ازجمله تومورهای سرطانی گردد (۱-۳).

رگ زایی در شرایط طبیعی، شامل شکل‌گیری عروق خونی جدید از عروق قبلی است. این پروسه باعث ایجاد چندین فرآیند فیزیولوژیک مهم در بدن ازجمله رشد و تکامل جنین، تشکیل جفت و ترمیم زخم‌ها می‌گردد. در زمان شکل‌گیری طبیعی عروق خونی جدید که همراه بانظم کنترل‌شده است، سلول‌های موجود در بخش اندوتلیال، سیگنال‌های محرکی را از سوی آنژیوکینین‌ها دریافت می‌کنند و یک سری از آنزیم‌ها مانند متالوپروتئینازهای ماتریکس و هپاریناز را ترشح می‌کنند که باعث درهم شکستن ماتریکس خارج سلولی می‌گردد و درنهایت پیوندهای بسیار محکم بین سلول‌های اندوتلیال ازهم‌گسیخته می‌شوند. در ادامه این فرایند، سلول‌های اندوتلیال قادر به حرکت از میان فضاهای جدید می‌گردند و بدون کنترل به‌پیش رفته و باعث ایجاد لوله‌های مویرگی جدید می‌گردند و درنهایت تمایز حاصل می‌نمایند (۴، ۵).

یک تومور در صورتی قادر به رشد و زنده ماندن است که به‌اندازه کافی مواد غذایی و اکسیژن و همچنین جریان خون به آن ناحیه توموری برسد و این امر با رگ زایی سلول‌های توموری تسهیل می‌گردد (۶، ۷). تومورهای بدخیم دارای افزایش

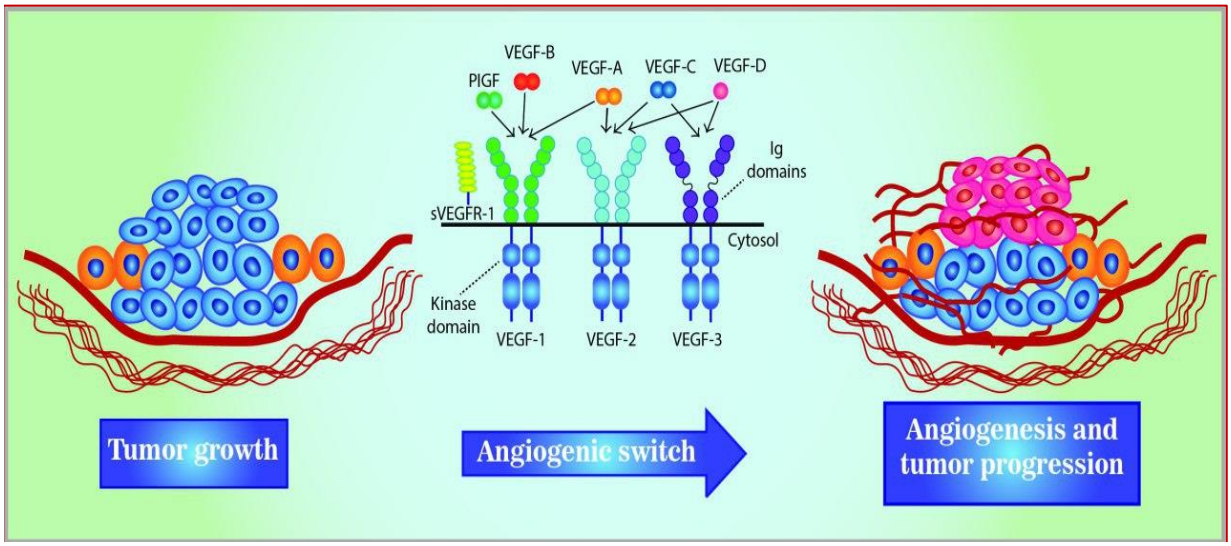
*نویسنده مسئول: **اسکندر تقی زاده**، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
Email: Eskandar.taghizadeh@yahoo.com
https://orcid.org/0000-0002-7394-2539

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2025-11-18]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.3.3.0]

نامتناسب عروق می‌باشند که به رشد آن‌ها کمک می‌کند و درنهایت با گسترش سیستم عروقی تومورها خاصیت تهاجمی پیدا می‌کنند و به بافت‌های دیگر وارد می‌شوند که به این حالت متاستاز گفته می‌شود (۸). بنابراین قدرت رگ زایی تومورهای بدخیم باقدرت متاستاز تومور رابطه مستقیم دارد (۹-۱۱). فاکتورهای رگ زایی توسط سلول‌های توموری در محیط رها و باعث تحریک انواع متفاوتی از سلول‌ها خصوصاً سلول‌های اندوتلیال در مویرگ‌های مجاور تومور می‌گردند. درنهایت این سلول‌ها باعث تجزیه غشای پایه می‌گردند و وارد ماتریکس خارج سلولی می‌شوند و به سمت سلول‌های توموری مهاجرت می‌کنند (۱۲، ۱۳). بعضی فاکتورهای عروقی مثل VEGF[1] که یک فاکتور آنزیوژنیک است و همچنین شرایط هیپوکسی، می‌توانند شرایط را برای متاستاز تسهیل نمایند (۱۴). هدف از این مطالعه بررسی نقش رگ زایی در متاستاز سلول‌های توموری و تبیین راهکارهای درمانی در این مورد است.

تعامل بین آنژیوژنز و متاستاز

فرایند آنژیوژنز که همراه با تولید رگ‌های خونی است نه‌تنها باعث رشد سلول‌های اولیه توموری می‌شود بلکه انتشار این سلول‌های توموری به بافت‌های اطراف را به دنبال دارد که درنهایت توسط چندین مکانیسم متفاوت زمینه را برای ایجاد متاستاز فراهم می‌آورد. افزایش بیان VEGF[1] و فعال‌سازی مسیرهای پایین‌دست منجر به رشد و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال خونی و سلول‌های لنفاوی می‌شود و درنتیجه یک محیط با عروق زیاد پدید می‌آید که زمینه را برای حمله سلول‌های توموری به اطراف مساعد می‌کند (۱۵). همچنین VEGF از طریق بالا بردن قابلیت نفوذپذیری عروق باعث تسهیل متاستاز می‌گردد. ناهنجاری‌های موجود در سلول‌های توموری نه‌تنها به سلول‌های اندوتلیالی وابسته است، بلکه به سایر سلول‌های استرومائی مانند پریسیت‌ها[2] که تحت تأثیر فاکتورهای ترشح‌شده توسط سلول‌های تومور قرار می‌گیرند، نیز وابسته است. سلول‌های پریسیت موجود در تومور یک ارتباط نسبتاً ضعیف با سلول‌های اندوتلیال دارند و این موضوع می‌تواند بر بقای سلول‌های اندوتلیال تأثیر بگذارد و با ایجاد شکاف‌هایی در این سلول‌ها زمینه را برای خروج و انتشار سلول‌های توموری فراهم آورد (۱۶). افزایش نشت عروقی باعث افزایش فشار مایع بینابینی می‌شود که منجر به فرار سلول‌های تومور از طریق استروما می‌گردد. در سلول‌های توموری اندوتلیال، VEGF باعث افزایش بیان ترشح پروتئازها می‌گردد که این پروتئازها غشای پایه را تخریب می‌کنند (شکل ۱) . علاوه بر این VEGF می‌تواند به‌طور مستقیم بر بقای سلول‌های تومور، تهاجم و مهاجرت آن‌ها از طریق یک فرآیند اتوکرین و مستقل از عروق اثر بگذارد (۱۷). مشاهدات دانشمندان نشان می‌دهد که مهار مسیر VEGF نه‌تنها منجر به کاهش رشد تومور، بلکه مانع تشکیل متاستاز نیز می‌گردد اما استفاده از داروهای ضد رگ زایی در این مورد



[1]- vascular endothelial growth factor
[2]- Pericytes

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2025-11-18]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.3.3.0]

بحث‌برانگیز است و گاهی دیده‌شده اثرات معکوس دارد (۱۸، ۱۹). به‌هرحال یکی از دلایل این امر ممکن است به این خاطر باشد که تومورها نسبت به داروهای ضد VEGF مقاوم می‌گردند. بنابراین شکست این درمان‌ها در درازمدت نشان می‌دهد که ممکن است ارتباطی بین استرومال و سلول‌های سرطانی وجود داشته باشد (۲۰). یک مثال در این مورد فیبروبلاست‌های مرتبط با سرطان است که با تولید فاکتور رشد مشتق از پلاکت مانع تأثیر داروهایی می‌شود که باعث مهار مسیر VEGF می‌گردند. همچنین، تومورها می‌توانند برای درمان با ضد VEGFها مقاوم گردند، زیرا آن‌ها نوعی از آنزیوژنز که توسط VEGF القا می‌شود را، ندارند (۲۱-۲۳).

ارتباط بین سلول‌های تومور و سلول‌های استرومال

سلول‌های توموری به‌طورمعمول قادر به مدیریت کردن شرایط هیپوکسی و جبران مواد مغذی از طریق رگ زایی می‌باشند (۲۴). بااین‌حال دیده‌شده است که جلوگیری از تشکیل عروق خونی جدید در توده تومور و یا از بین بردن عروق موجود با درمان‌های ضد VEGF و VEGFR می‌تواند تا حدود زیادی دسترسی این سلول‌ها را به مواد مغذی و اکسیژن بالا کاهش دهد (۲۵). در شرایط کمبود اکسیژن یا هیپوکسی فاکتور رونویسی HIF[3]-1 پایداری بیشتری دارد و درنتیجه منجر به رونویسی یک سری از ژن‌هایی می‌گردد که توسط این فاکتور کنترل می‌گردد. فاکتور HIF-1 باعث بیان ژن‌هایی می‌شود که در متابولیسم گلوکز، مصرف اکسیژن، آنژیوژنز، مهاجرت و تهاجم سلولی نقش دارند و بنابراین رفتار سلول تحت تأثیر قرار می‌گیرد و می‌تواند به رشد سلول‌های توموری کمک کند (۲۶، ۲۷). سلول‌های توموری در شرایط هیپوکسی ناشی از عوامل ضد رگ زایی با تغییر متابولیسم خود جذب بیشتری از گلوکز دارند که برای حفظ تولید انرژی از طریق گلیکولیز به دست می‌آید (۲۸). علاوه بر این، آن‌ها شروع به تولید فاکتورهای جبرانی رگ زا جهت تشکیل رگ‌های خونی تومور می‌نمایند که از این فاکتورها می‌توان به FGFها، افریون‌ها و آنژیوپوئیتین‌ها اشاره کرد که پس از مهار VEGF بیان آن‌ها افزایش می‌یابد (۲۹، ۳۰). علاوه بر این، هیپوکسی باعث افزایش تغییرات در ترکیب سلولی و سیگنالینگ سلول‌های توموری استروما می‌گردد. به‌طورمعمول، هر دو سلول تومور و استرومال برای تولید سایتوکاین‌ها تحریک می‌شوند. به‌عنوان‌مثال فاکتور مشتق از سلول استرومال (SDF-1)، فاکتور تحریک گرانولوسیتی کلنی (G-SCF) و اینترلوکین ۶ باعث افزایش تولید فاکتورهای رگ زایی می‌گردند (۳۱).

سلول‌های توموری می‌توانند به هیپوکسی مقاوم گردند و در شرایط کمبود اکسیژن رشد کنند و تکثیر گردند. همچنین این سلول‌ها می‌توانند از مناطق دچار هیپوکسی فرار کنند. مکانیسم‌های ایجاد تومور که توسط فاکتور HIF-1 ایجاد می‌شوند، می‌تواند در این واکنش دخیل باشد، ازجمله این می‌توان به تولید پروتئین‌های پیش متاستازی و ترشح آنزیم‌های پروتئولیتیک اشاره کرد. درواقع HIF-1 خصوصاً به علت نقش ارتباطی آن با ماتریکس خارج سلولی دارای نقش مؤثری در پیشرفت سلول‌های توموری است؛ زیرا می‌تواند باعث کاهش بیان کادهرین، افزایش متالوپروتئیناز و اروکیناز گردد که درنهایت تخریب غشای پایه را به همراه دارد (۳۲، ۳۳). همچنین فعالیت بیش‌ازحد مسیر سیگنالینگ c-MET به‌شدت در افزایش تهاجم و متاستاز بعد از درمان با VEGF دیده‌شده است. تومورهای وابسته به c-MET از هیپوکسی فرار می‌کنند. این موضوع ارتباط سلول‌های تومور و استروما را در پاسخ به سطوح پایین اکسیژن مشخص می‌کند. بنابراین سلول‌های توموری به‌تنهایی قادر به فرار در شرایط هیپوکسی نیستند و نمونه‌هایی از سلول‌های استرومائی که به‌طور مستقیم به این سلول‌ها در توسعه متاستاز کمک می‌کنند، دیده‌شده است (۳۴-۳۶). همچنین پیشنهادشده است که سلول‌های استرومائی می‌توانند به‌طور مستقیم به حرکت سلول‌های تومور کمک کنند. به‌عنوان‌مثال، فیبروبلاست‌های استرومال یا سلول‌های میلوئیدی در جلو و حاشیه سلول‌های توموری حرکت می‌کنند و قادر به متاستاز سلول‌های توموری هستند (۳۷، ۳۸) .

نقش متاستاز و آنژیوژنز در سرطان‌های اختصاصی

آنژیوژنز بر پیش‌آگهی سرطان‌های انسان تأثیر دارد. مطالعات متعددی همبستگی بین تولید عوامل آنژیوژنز و عود، متاستاز و پیش‌آگهی ضعیف در بیماران مبتلابه سرطان را نشان می‌دهند. بیماران مبتلابه سرطان کلیه با سطح بالایی از فاکتور آنژیوژنیک bFGF نسبت به بیماران با سطوح پایین bFGF در تومورهای اولیه، میزان بقای کمتری دارند. درنتیجه افزایش آنژیوژنز با توجه به تولید bFGF ممکن است منجر به افزایش پتانسیل متاستاتیک و درنتیجه کاهش بقای بیماران شود (۳۹). در سرطان پستان، تولید VEGF با عود زودرس همبستگی دارد. علاوه بر این، به

[3]- Hypoxia-inducible factor 1

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2025-11-18]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.3.3.0]

نظر می‌رسد که تومورهایی که عوامل متعدد آنژیوژنیک را تولید می‌کنند افزایش نرخ گسترش تومور اولیه را نشان می‌دهند. شاید مهم‌ترین همبستگی بین آنژیوژنز و متاستاز تومور در تعداد زیادی از مطالعات انجام‌شده همبستگی تراکم عروقی و متاستاز و پیش‌آگهی بیمار باشد. اولین مطالعه در این راستا مطالعه انجام‌شده توسط Weidner و همکاران بود که همبستگی مستقیم بین تراکم عروقی و احتمال متاستاز در بیماران مبتلابه سرطان پستان را نشان داد. پیامد این مطالعه این است که تراکم عروقی می‌تواند به‌عنوان یک متغیر پیش‌آگهی مستقل در سرطان پستان عمل کند. از زمانی که این گزارش منتشر شد، تعداد زیادی از گروه‌ها این مطالعه را با بیماران مبتلابه سرطان پستان تکرار کرده و همبستگی اولیه در بیشتر آن‌ها تائید شده است (۴۰). این یافته محدود به سرطان پستان نیست، بلکه به چندین تومور دیگر ازجمله کارسینومای پروستات (۴۱)، ریه (۴۲)، معده (۴۳)، دهانه رحم(۴۴) و تخمدان (۴۵) و کارسینوم سلول سنگفرشی سر و گردن (۴۶) نیز گسترش‌یافته است بنابراین، برای بسیاری از تومورها، افزایش تراکم عروقی نشان‌دهنده افزایش متاستاز و کاهش بقا است.

مهارکننده‌های آنژیوژنز

در بدن به‌طور طبیعی سیستم هموستازی به‌عنوان تنظیم‌کننده مهم آنژیوژنز عمل می‌کند و تعادل بین فاکتورهای رگ زایی و ضد رگ زایی را برقرار می‌نماید (۴۷). همان‌طور که در جدول ۱ نشان داده‌شده است مهارکننده‌های رگ زایی را می‌توان به دو گروه تقسیم کرد که شامل مهارکننده‌های مشتق از ماتریکس و مهارکننده‌های غیر وابسته به ماتریکس می‌باشند (۴۸، ۴۹). این مولکول‌ها به‌طور طبیعی در بعضی فرایندها مثل انعقاد یا فیبرینولیز دخالت دارند و ممکن است مولکول‌های بزرگ و یا قطعات حاصل از مولکول‌های بزرگ باشند. از مهارکننده‌های

جدول ۱. مهارکننده‌های رگ زایی که می‌توانند جهت اهداف درمانی به کار روند

مهارکننده‌های رگ زایی وابسته به ماتریکس	Arresten
	Constatin
	Collagen fragment
	EFC-XV
	Endorepellin
	Tumstatin
	Fibronectin
	Fibulin
	Endostatin
مهارکننده‌های رگ زایی غیر وابسته به ماتریکس	PEDF
	Interlukins
	Interferons
	Angiostatin
	Antithrombin3
	Chondoromodulin
	Prolactin
	TIMP
	Troponin
	Plasminogen
	vasostatin

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2025-11-18]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.3.3.0]

وابسته به ماتریکس می‌توان به کانستاتین که باعث جلوگیری از مهاجرت سلول‌های اپی تلیال و در فعال‌سازی مرگ وابسته سلول نقش دارد، فیبولین، اندوستاتین که رشد اولیه تومور و متاستاز را سرکوب می‌کند و یا اجزای کلاژن اشاره کرد (۵۰، ۵۱). از مهارکننده‌های غیر وابسته به ماتریکس نیز می‌توان آنژیواستاتین، آنتی ترومبین‌ها ،اینترفرون‌ها، اینترلوکین‌ها و تروپونین را نام برد (۵۲).

اهداف درمانی آنژیوژنز و متاستاز در سرطان

اگر آنژیوژنز یک عامل مهم در پیشرفت تومور باشد، آنگاه مسدود کردن آنژیوژنز باید مانع پیشرفت سرطان شود. درواقع Folkman در سال ۱۹۷۱ معتقد بود که داروها می‌توانند برای مهار آنژیوژنز مفید باشند (۵۳). در سال ۱۹۸۰، اینترفرون α / β به‌عنوان مانع حرکت سلول‌های اپی تلیال مویرگی شناخته شد و بنابراین اولین شواهد تجربی برای مهار آنژیوژنز و متاستاز بود (۵۴). در حال حاضر لیست مهارکننده‌های آنژیوژنز بسیار بیشتر از آن است که بتوان به‌صورت جداگانه نام برد، اما شامل کلاس‌های مولکول مانند: پروتئین‌های اندوژنوس (به‌عنوان‌مثال، thrombospondin)، گیرنده‌های محلول، مهارکننده‌های گیرنده‌های تیروزین کیناز (ریز مولکول‌های مهاری)، siRNA برای فاکتورهای رگ زایی و آنتی‌بادی برای فاکتورها و گیرنده‌های رشد هستند (۵۵).

لازم به ذکر است که تومورهای بدخیم هم‌زمان چندین فاکتور رگ زایی را ترشح می‌کنند. VEGF یک فاکتور رگ زایی است که به‌خوبی موردمطالعه قرارگرفته است. واضح است که اکثر مهارکننده‌های آنژیوژنز در حال حاضر در آزمایش‌های بالینی مسیر سیگنالینگ VEGF را هدف قرار می‌دهند. بسیاری از تومورها در ابتدا به درمان با هدف‌گیری VEGF تنها به دلیل فرار از تومور پاسخ می‌دهند. فرار از تومور به یک سلول توموری اشاره دارد که در پاسخ به مسدود شدن یک مسیر آنژیوژنیک باعث افزایش بیان عوامل متعدد آنژیوژنیک دیگر می‌شود (۵۶). به‌عنوان‌مثال، تومورهایی که در معرض استراتژی‌های ضد VEGFهستند، ممکن است FGF یا سایر عوامل آنژیوژنیک را تعدیل کنند. درمان‌های ترکیبی در حال حاضر موردبررسی قرار می‌گیرد. در مورد داروهای ضد VEGF، درواقع سلول‌های توموری که VEGF را ترشح می‌کنند مورد هدف هستند. مهارکننده‌های آنژیوژنز بر اساس نوع فعالیت و سلول هدف آن‌ها به دودسته اصلی تقسیم می‌شوند. مهارکننده‌های آنژیوژنز مستقیم به‌صورت ویژه تکثیر سلول‌های اندوتلیال را متوقف می‌کنند، این مهارکننده‌ها عبارت‌اند از آندستاتین، آنژیواستاتین، تالیدومید، TNP470 و سمفورین F3(57). علاوه بر این، مهارکننده‌های آنژیوژنز غیرمستقیم، عامل‌های رشد یا مسیرهای سلول‌های غیر اندوتلیال را مسدود می‌کنند. نمونه‌هایی از مهارکننده‌های غیرمستقیم شامل آنتی‌بادی‌ها یا فاکتورهای رشد مثل عوامل رشدVEGF و گیرنده‌های محلول VEGFR هستند. شیمی‌درمانی ضد آنژیوژن موفق به مهار گسترش انواع تومورهای مختلف در in vivo شد (۵۸). در سال ۲۰۰۹، دو آزمایشگاه مستقل گزارش دادند که درمان ضد آنژیوژنیک متاستاز را تحریک می‌کند (۱۸، ۱۹). اخیراً یک پاسخ مشابه با همان دارو در سرطان کبد یافت شده است (۵۹). یکی از داروهای مورداستفاده، sunitinib است که یک مهارکننده تیروزین کیناز گیرنده VEGFR و PDGFR است. هم‌چنین این دارو برای درمان سلول‌های اپی تلیال نرمال در ریه استفاده می‌شود که درمان ضد عروقی نامیده می‌شود. نتایج این تحقیقات نشان داد که دوزهای بالای مهارکننده‌های کینازی مسیر VEGF در موش‌های نرمال احتمالاً باعث مسدود شدن سیگنال‌های بقاء VEGF می‌شود (۱۸).

بحث

ازآنجایی‌که حالت بدخیم تومورها همراه با افزایش رگ زایی در سلول‌های توموری است دانشمندان همواره سعی در مداخله در این روش به‌صورت مصنوعی را دارند. با توجه به اینکه رگ زایی جزئی از فرایندهای نرمال بدن است و وابسته به فعال شدن تکثیر، اتصال، مهاجرت و بلوغ سلول اندوتلیال است، بنابراین اکثر مداخلات دانشمندان جهت دست‌کاری آنژیوژنز، بر روی سلول‌های اندوتلیال در طی تشکیل رگ خونی انجام‌شده است. این مداخلات می‌تواند شامل جلوگیری از رشد سلول اندوتلیال یا جلوگیری از مهاجرت این نوع از سلول‌ها باشد. مهار رگ زایی در سلول‌های توموری می‌تواند یک راهکار امیدوارکننده در سال‌های پیش رو باشد زیرا رگ زایی در سلول‌های توموری بیشتر مربوط به استروما می‌شود که ازلحاظ ژنتیکی حالت پایدارتری نسبت به سلول‌های توموری دارند و ممکن است سلول‌های سرطانی، مقاومت کمتری نسبت به درمان با این روش نشان دهند؛ بنابراین علی‌رغم اینکه رگ زایی یک پروسه طبیعی در رشد و نمو است، به علت افزایش این فرایند در سلول‌های

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2025-11-18]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.3.3.0]

توموری رگ زایی یک عامل مهم در متاستازیس و خاصیت تهاجمی در این سلول‌ها است که با به‌کارگیری فاکتورهای آنژیوژنیک زمینه بدخیمی را ایجاد می‌کند. استراتژی مهار آنژیوژنز در سلول‌های استرومال می‌تواند راهکار درمانی خوبی جهت مقابله با این فرایند در تومورهای مختلف باشد.

نتیجه‌گیری

امروزه درمان سرطان بیشتر از تومورهای اولیه روی بیماری‌های متاستاتیک تمرکز دارد. اکنون ما می‌دانیم که گسترش تومور اولیه و متاستاز به اندام‌های دور، بستگی به تشکیل رگ‌های خونی جدید دارد که باعث افزایش دسترسی اکسیژن و مواد مغذی به تومور می‌شوند. تومورهای جامد بزرگ شامل سلول‌هایی هستند که یک یا چند عامل آنژیوژنیک مانند فاکتور رشد فیبروبلاست پایه و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی را آزاد می‌کنند. بهترین استراتژی برای مهار آنژیوژنز، به‌جای جلوگیری از تولید یک عامل آنژیوژنیک خاص از سلول‌های توموری توانایی سلول اندوتلیال را برای شرکت درروند آنژیوژنز را متوقف می‌کند، زیرا انعطاف‌پذیری جمعیت سلول‌های تومور به‌طورکلی منجر به گسترش سلول‌ها و تولید فاکتورهای رگ زایی دیگر می‌شود بنابراین تومور ممکن است به درمان مقاوم شود. در مقابل، درمان‌هایی که مستقیماً مجاز اندوتلیال را با مهار اجزای فرایند آنژیوژنیک مانند چسبندگی یا مهاجرت سلول اندوتلیال هدف قرار می‌دهند، منجر به ایجاد مقاومت درمانی نمی‌شود. مهار آنژیوژنز در بعضی می‌تواند منجر به حذف کامل تومور شود. نتایج مطالعات بالینی فاز اولیه با استفاده از مهارکننده‌های آنژیوژنز نسل اول مانند TNP-470 نشان می‌دهد که برخلاف عوامل مؤثر شیمی‌درمانی که عموماً در دوزهای بالا برای دوره‌های نسبتاً کوتاه استفاده می‌شوند، مهارکننده‌های آنژیوژن ممکن است در طول ماه‌ها به‌عنوان یک ابزار بالقوه برای جلوگیری از ورود میکرومتاستاز خاموش به مرحله رشد سریع مورداستفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه در دانشگاه علوم پزشکی مشهد، گروه ژنتیک پزشکی انجام شد.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

References

1.Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. Nature medicine. 1995;1(1):27-30.
2.Sheikhha MH, Taghizadeh E, Mahmoodi MB, Kalantar SM. Impact of SULF1 Gene on Angiogenesis. Iran J Diabetes Obesity. 2012;4:191-201.
3.Taghizadeh E, Kalantar SM, Mahdian R, Sheikhha MH, Farashahi-Yazd E, Ghasemi S, et al. SULF 1 gene polymorphism, rs6990375 is in significant association with fetus failure in IVF technique. Iranian journal of reproductive medicine. 2015;13(4):215.
4.Norrby K. In vivo models of angiogenesis. Journal of cellular and molecular medicine. 2006;10(3):588-612.
5.Ghinea N. Angiogenesis and vascular remodeling of vasa nervorum in locally advanced prostate cancer. American Society of Clinical Oncology; 2018.
6.Ellis L, Fidler I. Angiogenesis and metastasis. European Journal of Cancer. 1996;32(14):2451-60.
7.Kuchnio A, Moens S, Bruning U, Kuchnio K, Cruys B, Thienpont B, et al. The cancer cell oxygen sensor PHD2 promotes metastasis via activation of cancer-associated fibroblasts. Cell reports. 2015;12(6):992-1005.
8.Qin L, Yin Y-T, Zheng F-J, Peng L-X, Yang C-F, Bao Y-N, et al. WNT5A promotes stemness characteristics in nasopharyngeal carcinoma cells leading to metastasis and tumorigenesis. Oncotarget. 2015;6(12):210-39.
9.Taghizadeh E, Taheri F, Abdolkarimi H, Ghorbani RP, Gheibi HS. Distribution of Human Papillomavirus Genotypes among Women in Mashhad, Iran. Intervirology. 2017;60(1-2):38.
10.Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis—correlation in invasive breast carcinoma. New England Journal of Medicine. 1991;324(1):1-8.
11.Taghizadeh E, Jahangiri S, Rostami D, Taheri F, Renani P, Taghizadeh H, et al. Role of E6 and E7 Human Papillomavirus Proteins in Molecular Pathogenesis of Cervical Cancer. Current protein & peptide science. 2019.
12.Guzman A, Alemany VS, Nguyen Y, Zhang CR, Kaufman LJ. A novel 3D in vitro metastasis model elucidates differential invasive strategies during and after breaching basement membrane. Biomaterials. 2017;115:19-29.

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2025-11-18]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.3.3.0]

13.Gilkes DM, Semenza GL, Wirtz D. Hypoxia and the extracellular matrix: drivers of tumour metastasis. Nature Reviews Cancer. 2014;14(6):430-9.
14.Morfoisse F, Kuchnio A, Frainay C, Gomez-Brouchet A, Delisle M-B, Marzi S, et al. Hypoxia induces VEGF-C expression in metastatic tumor cells via a HIF-1α-independent translation-mediated mechanism. Cell reports. 2014;6(1):155-67.
15.Gerhardt H, Semb H. Pericytes: gatekeepers in tumour cell metastasis? Journal of molecular medicine. 2008;86(2): 135-44.
16.Xian X, Håkansson J, Ståhlberg A, Lindblom P, Betsholtz C, Gerhardt H, et al. Pericytes limit tumor cell metastasis. Journal of Clinical Investigation. 2006;116(3):642.
17.Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. Oncology. 2005;69(Suppl. 3):4-10.
18.Ebos JM, Lee CR, Cruz-Munoz W, Bjarnason GA, Christensen JG, Kerbel RS. Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis. Cancer cell. 2009;15(3):232-9.
19.Pàez-Ribes M, Allen E, Hudock J, Takeda T, Okuyama H, Viñals F, et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis. Cancer cell. 2009;15(3):220-31.
20.Orimo A, Weinberg RA. Stromal fibroblasts in cancer: a novel tumor-promoting cell type. Cell cycle. 2006;5(15):1597-601.
21.Neesse A, Michl P, Frese KK, Feig C, Cook N, Jacobetz MA, et al. Stromal biology and therapy in pancreatic cancer. Gut. 2011;60(6):861-8.
22. Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. Nature reviews Cancer. 2008;8(8):592.
23.Kamba T, McDonald D. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. British journal of cancer. 2007;96(12):1788.
24.Demir R, Naschberger L, Demir I, Melling N, Dimmler A, Papadopoulus T, et al. Hypoxia generates a more invasive phenotype of tumour cells: an in vivo experimental setup based on the chorioallantoic membrane. Pathology & Oncology Research. 2009;15(3):417.
25.Heath VL, Bicknell R. Anticancer strategies involving the vasculature. Nature reviews Clinical oncology. 2009;6(7):395-404.
26.Rapisarda A, Melillo G. Role of the hypoxic tumor microenvironment in the resistance to anti-angiogenic therapies. Drug Resistance Updates. 2009;12(3):74-80.
27.Semenza GL. Hypoxia and cancer. Cancer and Metastasis Reviews. 2007;26(2):223.
28. Gatenby RA, Gillies RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis? Nature reviews Cancer. 2004;4(11):891.
29.Feldser D, Agani F, Iyer NV, Pak B, Ferreira G, Semenza GL. Reciprocal positive regulation of hypoxia-inducible factor 1α and insulin-like growth factor 2. Cancer research. 1999;59(16):3915-8.
30.Hickey MM, Simon MC. Regulation of angiogenesis by hypoxia and hypoxia-inducible factors. Current topics in developmental biology. 2006;76:217-57.
31.Moserle L, Casanovas O. Anti-angiogenesis and metastasis: a tumour and stromal cell alliance. Journal of internal medicine. 2013;273(2):128-37.
32.Harris AL. Hypoxia-a key regulatory factor in tumour growth. Nature reviews Cancer. 2002;2(1):38.
33.Blagosklonny MV. Antiangiogenic therapy and tumor progression. Cancer cell. 2004;5(1):13-7.
34.You W-K, Sennino B, Williamson CW, Falcón B, Hashizume H, Yao L-C, et al. VEGF and c-Met blockade amplify angiogenesis inhibition in pancreatic islet cancer. Cancer research. 2011;71(14):4758-68.
35.Liotta LA, Kohn EC. The microenvironment of the tumour-host interface. Nature. 2001;411(6835):375.
36.Massagué J, Obenauf AC. Metastatic colonization by circulating tumour cells. Nature. 2010. 306-298:(7586)529;16
37.Özdemir BC, Pentcheva-Hoang T, Carstens JL, Zheng X, Wu C-C, Simpson TR, et al. Depletion of carcinoma-associated fibroblasts and fibrosis induces immunosuppression and accelerates pancreas cancer with reduced survival. Cancer cell. 2014;25(6):719-34.
38.De Bock K, Mazzone M, Carmeliet P. Antiangiogenic therapy, hypoxia, and metastasis: risky liaisons, or not? Nature reviews Clinical oncology. 2011;8(7):393-404.
39.Rajabi M, Mousa SA. The role of angiogenesis in cancer treatment. Biomedicines. 2017;5(2):34.
40.Weidner N, Carroll P, Flax J, Blumenfeld W, Folkman J. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. The American journal of pathology. 1993;143(2):401.
41.Bai W-k, Zhang W, Hu B. Vascular endothelial growth factor suppresses dendritic cells function of human prostate cancer. OncoTargets and therapy. 2018;11:1267.
42.Pu D, Liu J, Li Z, Zhu J, Hou M. Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR1), partly related to Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 (VEGFR2) and microvessel density, is an independent prognostic factor for non-small cell lung cancer. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. 2017;23:247.
43.Tamma R, Annese T, Ruggieri S, Marzullo A, Nico B, Ribatti D. VEGFA and VEGFR2 RNAscope determination in gastric cancer. Journal of molecular histology. 2018:1-7.
44.Lee J-W, Yang DH, Park S, Han H-K, Park J-W, Kim BY, et al. Trichostatin A resistance is facilitated by HIF-1α acetylation in HeLa human cervical cancer cells under normoxic conditions. Oncotarget. 2018;9(2):2035.

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2025-11-18]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.3.3.0]

45.Chen Y, Zhang L, Liu W-x, Wang K. VEGF and SEMA4D have synergistic effects on the promotion of angiogenesis in epithelial ovarian cancer. Cellular & molecular biology letters. 2018;23(1):2.
46.Parmar P, Marwah N, Parshad S, Yadav T, Batra A, Sen R. Clinicopathological Significance of Tumor Lymphatic Vessel Density in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. 2018;70(1):102-10.
47.Ruf W. Hemostasis and angiogenesis. Cancer-Associated Thrombosis: New Findings in Translational Science, Prevention, and Treatment. 2007:17.
48.Folkman J. Angiogenesis and angiogenesis inhibition: an overview. Regulation of angiogenesis: Springer; 1997. p. 1-8.
49.Shamoto T, Matsuo Y, Shibata T, Tsuboi K, Nagasaki T, Takahashi H, et al. Zerumbone inhibits angiogenesis by blocking NF-κB activity in pancreatic cancer. Pancreas. 2014;43(3):396-404.
50.Gomes FG, Nedel F, Alves AM, Nör JE, Tarquinio SBC. Tumor angiogenesis and lymphangiogenesis: tumor/endothelial crosstalk and cellular/microenvironmental signaling mechanisms. Life sciences. 2013;92(2):101-7.
51.Sholler GLS, Swamy N, Kalkunte S, Singh RK, Brard L, Kim KK. Nitrofuran compounds for the treatment of cancer and angiogenesis. Google Patents; 2015.
52.Shukunami C, Hiraki Y. Role of cartilage-derived anti-angiogenic factor, chondromodulin-I, during endochondral bone formation. Osteoarthritis and Cartilage. 2001;9:S91-S101.
53.Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. New england journal of medicine. 1971;285(21):1182-6.
54.Brouty-Boyé D, Zetter BR. Inhibition of cell motility by interferon. Science. 1980;208(4443):516-8.
55.Zhao Y, Adjei AA .Targeting angiogenesis in cancer therapy: moving beyond vascular endothelial growth factor. The oncologist. 2015;20(6):660-73.
56.Abdollahi A, Folkman J. Evading tumor evasion: current concepts and perspectives of anti-angiogenic cancer therapy. Drug Resistance Updates. 2010;13(1-2):16-28.
57.Migliozzi MT, Mucka P, Bielenberg DR. Lymphangiogenesis and metastasis—A closer look at the neuropilin/semaphorin3 axis. Microvascular research. 2014;96:68-76.
58.Browder T, Butterfield CE, Kräling BM, Shi B, Marshall B, O'Reilly MS, et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. Cancer research. 2000;60(7):1878-86.
59.Zhu X-D, Sun H-C, Xu H-X, Kong L-Q, Chai Z-T, Lu L, et al. Antiangiogenic therapy promoted metastasis of hepatocellular carcinoma by suppressing host-derived interleukin-12b in mouse models. Angiogenesis. 2013;16(4):809-20.

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2025-11-18]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.3.3.0]

Review Article

Angiogenesis and Metastasis with a Therapeutic Approach: A Review

Rostami D[1], Abdollahi E[2], Taghizadeh E[3], Gheibi Hayat SM[4], Taghizadeh E[5*]

1. Department of Anesthesiology, Faculty of Paramedicine, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran
2. Department of Medical Genetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Cellular and Molecular Research Center, Yasuj University of Medical Sciences, Yasouj, Iran
4. Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Yazd University of Medical Sciences, Yazd, Iran
6. Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad Iran

Received: 20 Jan 2019 Accepted: 07 Jul 2019

Abstract

Angiogenesis is a process in which new blood vessels are produced from old vessels and this process plays an important role in the natural processes of the body. Also, angiogenesis in tumor cells leads to further growth of these cells and leads to their metastasis. This process involves migration, proliferation and differentiation of endothelial cells. One of the new ideas that attracted scientists' attention is how to inhibit the angiogenesis process in cancer patients. Scientists are hoping that this method leads to tumor cells therapy. The purpose of this study was to review the role of angiogenesis in metastasis of tumor cells with a therapeutic approach.

Keywords: Angiogenesis, Tumor, Metastasis

***Corresponding Author: Taqhizadeh Eskandar,** Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad
Email: Eskandar.taghizadeh@yahoo.com
https://orcid.org/0000-0002-7394-2539

Journal of Fasa University of Medical Sciences 9 (2019):1525-1533

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2025-11-18]

[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.3.3.0]