مجله دانشکده علوم پزشکی ساوه | مقاله مروری

۱۴۰۴، دوره ۱، شماره ۲

مروری بر رگ‌زایی و فعال‌کننده‌های رگ‌زایی در تومور

شیرین براتی [۱]، فاطمه طهماسبی [۱]، علی احسان شهبازی [۲]، المیرا روشنی اصل [۳*]

۱.گروه علوم تشریحی، دانشکده علوم پزشکی ساوه، ساوه، ایران

۲. گروه انگل‌شناسی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی ساوه، ساوه، ایران

۳. گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده علوم پزشکی ساوه، ساوه، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۴/۱۱ تاریخ انتشار: ۱۴۰۴/۰۶/۳۰

چکیده

مقدمه: رگ‌زایی[1] یک فرآیند فیزیولوژیک تنظیم‌شده است که طی آن، عروق خونی جدید از شبکه عروقی موجود از طریق تکثیر، مهاجرت و سازمان‌یابی سلول‌های اندوتلیال شکل می‌گیرند. فرآیند رگ‌زایی وابسته به تعادل بین فعال‌کننده و مهارکننده‌های رگ زایی می‌باشد. رگ‌زایی نقش مهمی در رشد و پیشرفت تومور و همچنین تغییر حالت یک تومور از حالت نهفته به حالت بدخیم و متاستاز دارد. به دلیل اهمیت فرآیند رگ‌زایی و بیماری‌های مرتبط با آن، این مقاله مروری به بررسی و جمع‌بندی انواع فاکتورهای مؤثر بر رگ‌زایی و شرح مکانیسم‌های آن می‌پردازد.

روش: باتوجه‌به اهمیت فرآیند رگ‌زایی در ایجاد و رشد تومور، در این مطالعه به بررسی رگ‌زایی و فعال‌کننده‌های رگ‌زایی در تومور و همچنین بررسی فاکتورهای مرتبط با آن پرداخته شده است. برای جستجوی مقاله‌ها از کلیدواژه‌های رگ‌زایی، فعال‌کننده‌های رگ‌زایی و تومور استفاده گردید. در این پژوهش، برای نگارش مقاله از منابع و مقالات موجود در پایگاه‌های علمی معتبر از جمله Google Scholar، NCBI، PubMed و SID استفاده شده است. معیار ورود شامل تمامی مقالات انگلیسی‌زبان منتشرشده در بازه زمانی ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۵ است که دارای کلیدواژه‌های مرتبط باشند. از میان این مقالات، تنها مقالات چاپ‌شده در مجلات معتبر (بر اساس سامانه منبع‌یاب) مورداستفاده قرار گرفته‌اند. معیار خروج نیز شامل مقالات قدیمی، مقالات به زبان‌های غیرانگلیسی و مقالات چاپ‌شده در مجلاتی است که در فهرست مجلات معتبر سامانه منبع‌یاب قرار ندارند.

یافته‌ها: رگ‌زایی با القای فرآیندهایی همچون مهاجرت، رشد و تکثیر سلول‌های اندوتلیال منجر به تشکیل عروق خونی جدید می‌شود. این فرایند تحت تنظیم متقابل مولکول‌های فعال‌کننده و مهارکننده رگ‌زایی قرار دارد و نقش اساسی در فرآیندهای فیزیولوژیک از جمله رشد و تکامل اندام‌ها، ترمیم زخم و تولیدمثل ایفا می‌کند. همچنین، رگ‌زایی در بسیاری از فرآیندهای پاتولوژیک تخریب‌کننده بافت‌ها، نظیر رشد تومور و متاستاز، نقشی کلیدی دارد.

نتیجه‌گیری: برای مهار پیشرفت و متاستاز تومور، مهار رگ‌زایی یک روش درمانی جدید محسوب می‌گردد. با این روش امکان مقاوم شدن به درمان در سلول‌های طبیعی بسیار اندک است. همچنین در بالغین رگ‌زایی به‌ندرت به‌صورت نرمال دیده می‌شود، بنابراین استفاده از این روش برای درمان تومور که رگ‌زایی به‌صورت گسترده در آن رخ می‌دهد عوارض جانبی کمتری دارد و ازآنجایی‌که مانع از رسیدن مواد غذایی به سلول‌های توموری می‌شود باعث مرگ سلول‌های توموری می‌گردد.

کلیدواژه: رگ‌زایی، فعال‌کننده‌های رگ‌زایی، تومور.

[*]**نویسنده مسئول: المیرا روشنی اصل، ایمیل:** Eli.roshani@yahoo.com

ارجاع: براتی،شیرین،طهماسبی،فاطمه،شهبازی،علی احسان،روشنی اصل،المیرا. مروری بر رگ‌زایی و فعال کننده‌های رگ‌زایی در تومور. مجله دانشکده علوم پزشکی ساوه، ۱۴۰۴؛ ۱(۲): ۷۶-۸۹. doi: 10.22034/jsavehums.2025.467143.1032

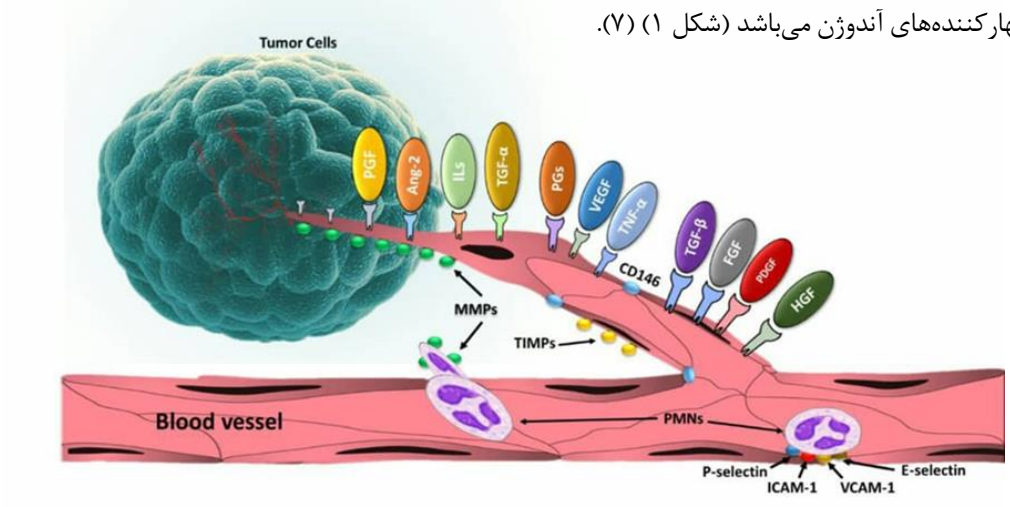
[1] Angiogenesis

مقدمه

رگ‌زایی یا آنژیوژنز

فرآیند رگ‌زایی باعث رشد عروق خونی جدید از عروق موجود شده و در بسیاری از فرآیندهای پاتولوژیکی و فیزیولوژیکی روی می‌دهد (۱, ۲). رگ‌زایی شامل چندین مرحله از جمله تهاجم سلول‌های اندوتلیالی، تجزیه انتخابی غشای پایه و ماتریکس سلولی، مهاجرت سلول‌های اندوتلیالی و تشکیل ساختار توبولی می‌باشد. سه فرآیند مهم در تشکیل رگ‌های خونی شامل: ۱. واسکولوژنز[1]: فرآیند تشکیل عروق خونی جدید از سلول‌های پیش‌ساز مزانشیمی ۲. رگ‌زایی: تشکیل رگ‌های خونی جدید از عروق موجود (جوانه زدن) ۳. آرتریوژنز[2]: تکثیر سریع عروق جانبی از عروق قبلی می‌باشد (۳). تاریخچه مدرن رگ‌زایی توسط فولکمن شروع شد و در سال ۱۹۷۱ منتشر گردید (۴). رگ‌زایی در بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیک (ترمیم زخم) و پاتولوژیک همانند بیماری‌های قلبی (۵) و نفروپاتی دیابتی و رشد تومور دخالت دارد. ایجاد رگ‌های خون‌رسان در درون تومورها برای رشد آن‌ها و همچنین تغییر تومور از حالت نهفته به حالت بدخیم و متاستاز ضروری است. این فرآیند در تومور با میانجی‌گری مولکول‌های مختلف القا می‌شود. تعادل بین عوامل فعال‌کننده و مهارکننده‌های رگ‌زایی این فرآیند را به شدت کنترل می‌کند(۶). رگ‌زایی، وابسته به تعادل ظریف بین فعال‌کننده‌ها و مهارکننده‌های آندوژن می‌باشد (شکل ۱) (۷).

مهم‌ترین محرک‌های فیزیولوژیکی رگ‌زایی ایسکمی بافتی، هیپوکسی و التهاب هستند و علاوه بـر آن برخی از فاکتورهای اختصاصی از قبیل فاکتور رشد رگی، سایتوکاین‌های التهابی، مولکول‌های چسبنده و نیتریک اکساید، رگ‌زایی را تحریک و یا مهار می‌کنند. متاستاز نقش ویژه‌ای در گسترش سرطان‌هایی دارد کـه منجر به مرگ می شوند. در طی روند متاستاز سـلول‌های سرطانی از طریق عروق خونی مهاجرت و بـه سـایر بافت‌ها وارد می‌شوند و در نهایـت باعـث درگیـر شدن بافت‌های سالم بدن می‌گردند. مطالعات فولکمن نشان داد که تومورهـا هرگز فراتر از اندازه مشخصی رشد نمی‌کنند؛ مگر این که عروق آن‌ها افزایش یابد. همچنین این مطالعات نشان داد که مهار رگ‌زایی باعث مهار رشد تومورها می‌گردد (۴). به همین دلیل در مطالعات اخیر مهار رگ‌زایی به عنوان ایده‌ای جدید در کنترل و درمان انواعی از اختلالات وابسته به رگ‌زایی و مهـار متاستاز سلول‌ها و سرطان مطرح شده است. به دلیل اهمیت فرآیند رگ‌زایی و بیماری‌های مرتبط با آن، این مطالعه مروری به بررسی انواع فاکتورهای فعال کننده رگ‌زایی و مکانیسم‌های دخیل در آن پرداخته است.



شکل ۱.فاکتورهای فعال‌کننده اصلی رگ‌زایی در تومور

[1] Vasculogenesis
[2] Arteriogenesis

این فاکتورها پس از اتصال به گیرنده‌های خود بر روی سلول‌های اندوتلیال منجر به فعال‌شدن مسیر پیام‌رسانی آنژیوژنز و رشد تومور می‌گردند. فاکتورهای دخیل در رگ‌زایی همانند فاکتور رشد جفتی[1]، آنژیوپویتین[2]، فاکتور رشد توموری[3]، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی[4]، فاکتور نکروزدهنده تومور[5]، فاکتور رشد فیبروبلاستی[6] ، فاکتور رشد مشتق شده از پلاکت[7] و فاکتور رشد هپاتوسیتی[8] می‌باشند.

روش‌ها

جمع‌آوری اطلاعات و غربالگری مقالات در چند مرحله طراحی شده است که هر یک بادقت و بر اساس کلیدواژه‌های مربوطه انجام شده است. ابتدا کلیه مقالات مربوط به بازه زمانی سال ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۵ از پایگاه‌های اطلاعاتی علمی و مقالات موجود در مجلات معتبر (در سامانه منبع یاب) جمع‌آوری گردید. در مرحله بعد، ارزیابی اولیه بر اساس عنوان و چکیده مقالات صورت گرفت. مقالاتی که واجد شرایط اولیه بودند برای بررسی کامل متن انتخاب شدند. بدین منظور جستجوی جامع مقالات در پایگاه‌های معتبر بین‌المللی شامل PubMed، Scopus، Web of Science، Google Scholar با استراتژی جستجوی دقیق انجام شد. ترکیب کلید واژه‌های تخصصی شامل رگ‌زایی، فعال‌کننده‌های رگ‌زایی و تومور انجام گردید. انواع مطالعات شامل کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی شده، مطالعات کوهورت آینده‌نگر و گذشته‌نگر و مطالعات مورد-شاهدی بود. برای اطمینان از عینیت فرآیند، استخراج داده‌ها توسط پژوهشگران مختلف به صورت مستقل انجام شد و نتایج مورد مقایسه قرار گرفت و در نهایت توسط نویسنده مسئول چک شد. تحلیل نهایی داده‌ها با استفاده از روش‌های علمی معتبر انجام شد. این تحلیل‌ها به درک بهتر روابط بین متغیرهای مورد مطالعه و تدوین یافته‌های پژوهش کمک شایانی کرد. تمامی مراحل جمع‌آوری و تحلیل داده‌ها با رعایت اصول روش‌شناختی و استانداردهای پژوهشی انجام گرفت. این رویکرد ساختارمند و چندمرحله‌ای، امکان دستیابی به نتایج معتبر و قابل اتکا را فراهم ساخت. همچنین کیفیت روش‌شناسی مقالات با استفاده از ابزارهای استاندارد ارزیابی شد و تنها مقالاتی که در مجلات معتبر منتشر شده و دارای ضریب تأثیر مناسب بودند، در تحلیل نهایی مورد استفاده قرار گرفت. معیارهای خروج شامل مقالات قدیمی، مقالات نوشته‌شده به زبان‌هایی غیر از انگلیسی، و مقالاتی بودند که در مجلات خارج از فهرست مجلات معتبر موجود در منبع‌یاب منتشر شده‌اند.

فاکتورهای دخیل در رگ‌زایی و گسترش متاستاز تومور

آنژیوپوئتین-۱

به عنوان تنظیم‌کننده مثبت در رشد عروق خونی، ترمیم و بلوغ نقش داشته و همچنین یک فاکتور برای بقا سلول‌های اندوتلیالی می‌باشد (۸). این فاکتور، به طور وسیعی در بافت‌های بالغ انسانی و اساساً توسط سلول‌های اندوتلیالی همانند مگاکاریوسیت‌ها و پلاکت‌ها بیان می‌شود و با فسفریله کردن تیروزین، تیروزین کیناز-۲ را تحریک می‌کند و در القای رشد تومور نقش دارد (۹, ۱۰).

آنژیوژنین

به عنوان ۵-ریبونوکلئاز شناخته شده است که توسط ژن آنژیوژنین کد می‌شود(۱۱). آنژیوژنین (پروتئین پلاسمایی باند شده با هپارین) دارای فعالیت رگ‌زایی و ریبونوکلئازی است. این فاکتور در القای فرآیندهای درگیر در رگ‌زایی همانند اتصال به سلول‌های اندوتلیال، تحریک پیامبرهای ثانویه، چسبندگی و تهاجم سلولی و رشد سلول‌های سرطانی نقش مهمی دارد (۱۲).

فاکتور رشد اپیدرمال

رگ‌زایی سلول‌های اندوتلیالی را از طریق فعال کردن مسیر پیام رسانی تری‌فسفاتیدیل اینوزیتول و پروتئین کیناز فعال

[1] Placental Growth Factor
[2] Angiopoietin
[3] Transforming Growth Factor
[4] Vascular Endothelial Growth Factor
[5] Tumor Necrosis Factor
[6] Fibroblast Growth Factor
[7] Platelet-Derived Growth Factor
[8] Hepatocyte Growth Factor

شده با میتوژن[1] و نیتریک اکساید سنتاز [2] القا می‌کند. این فاکتور در تحریک فرآیندهای فیزیولوژیک همانند ترمیم زخم در in vivo، از طریق القای رگ‌زایی اهمیت دارد (۱۳).

فاکتور رشد جفتی

در جفت بیان شده و در کنترل رشد و تمایز تروفوبلاست نقش دارد (۱۴). همچنین فاکتور رشد جفتی در تکامل عروق نقش مهمی دارد و بیان آن در تعدادی از ارگان‌ها از جمله ریه و قلب دیده شده است. بسیاری از مطالعات نشان دادند که این فاکتور باعث پیشرفت رگ‌زایی بواسطه فاکتور رشد اندوتلیال عروقی رسپتور-۱ و ۲ می‌شود. اصلی‌ترین منبع این فاکتور در حین حاملگی تروفوبلاست جفتی می‌باشد (۱۴, ۱۵).

فاکتور رشد اندوتلیال عروقی[3]

یکی از مهم‌ترین فاکتورهای رگ‌زایی می‌باشد(۳, ۱۶). فاکتور رشد اندوتلیال عروقی یک میتوژن قوی برای سلول‌های اندوتلیال عروقی مشتق شده از شریان‌ها، وریدها و لنفوسیت‌ها (۱۷) و همچنین یک فاکتور بقا برای سلول‌های اندوتلیالی در in vitro و in vivo می‌باشد. بیان این فاکتور توسط هیپوکسی افزایش یافته (۱۸) و یک فاکتور رگ‌زایی اصلی در تکامل عروق نرمال می‌باشد(۱۹, ۲۰). این فاکتور با اتصال به رسپتور خود باعث شروع آبشارهای پیام‌رسانی تیروزین کینازی می‌شود که در نهایت باعث القای آنزیم نیتریک اکسید سنتاز و تولید نیتریک اکسید، تکثیر و تمایز عروق خونی بالغ می‌شود(۲۱).

نوروپیلین

توسط ژن NRP-1 در انسان کد می‌شود و نقش‌های متنوعی در رگ‌زایی، هدایت اگزون‌ها، بقای سلولی، مهاجرت و تهاجم دارد(۲۲). نوروپیلین به‌طور گسترده در سیستم عروقی بالغ، عروق در حال رشد، سلول‌های موجود در عروق عضله صاف و سلول‌های اندوتلیالی بیان می‌شود(۲۳). نوروپیلین دارای رسپتور برای ایزوفرمی از فاکتورهای رشد اندوتلیال عروقی نوع A بر روی سلول‌های اندوتلیالی و سلول‌های توموری می‌باشد(۲۴, ۲۵). بیان این فاکتور در اندوتلیوم عروقی تومور نشان دهنده افزایش رگ‌زایی در بدخیمی‌ها می‌باشد(۲۶).

فاکتور رشد توموری آلفا

از طریق ترشح اتوکرینی و یا از طریق القای مسیر پیام‌رسانی فسفاتیدیل اینوزیتول، پروتئین کیناز فعال‌کننده میتوژن در بقای سلولی، سبب تشکیل مویرگ‌ها و رگ‌زایی می‌گردد (۲۷, ۲۸).

فاکتور رشد فیبروبلاست

با اتصال به رسپتورهای موجود در سطح سلول در القای تکثیر و تمایز در سلول‌های اندوتلیالی، سلول‌های عضله صاف و فیبروبلاست‌ها نقش دارد. فعال‌سازی رسپتورها منجر به فعال شدن مسیرهای پیام‌رسانی و فعال‌شدن ژن‌ها و پاسخ‌های بیولوژیکی متعددی همچون تکثیر، تمایز و تجزیه ماتریکس می‌شود. بنابراین آغاز یک فرآیند میتوژنیک برای رشد سلول‌های اندوتلیالی، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های عضله صاف ضروری می‌باشد (۲۹, ۳۰).

فاکتور رشد مشتق شده از پلاکت

توسط سلول‌های عضله صاف، ماکروفاژهای فعال و سلول‌های اندوتلیالی تولید می‌شود ولی ذخیره و رها شدن آن با فعال شدن پلاکت‌ها انجام می‌گیرد. این فاکتور برای سلول‌هایی با منشأ مزانشیمال (سلول‌های عضله صاف و گلیال) یک میتوژن قوی بوده و در القای رگ‌زایی نقش مهمی دارد(۳۱, ۳۲). بسیاری از مطالعات نشان می‌دهد که این فاکتور به عنوان یک عامل پیش رگ‌زایی دارای اثرات غیرمستقیم در تحریک رگ‌زایی می‌باشد(۳۳).

فاکتور تحریک‌کننده کلونی گرانولوسیتی

درالقای حرکت گروهی سلول‌های پیش‌ساز و بنیادی در بیمارهای بدخیم و غیربدخیم نقش داشته و دارای فعالیت رگ‌زایی می‌باشد. فعالیت رگ‌زایی این فاکتور مربوط به نقش

[1] Mitogen-activated protein kinase
[2] Endothelial nitric oxide synthase
[3] Vascular endothelial growth factor

آن در افزایش تعداد سلول‌های نوتروفیل و القای ترشح فاکتور رشد اندوتلیالی می‌باشد(۳۴).

اندوتلین-۱

به‌عنوان پپتید منقبض‌کننده عروقی، دارای اثرات مستقیم بر روی سلول‌های اندوتلیالی و سلول‌های عروق محیطی و به واسطه فاکتور القا شونده با هیپوکسی دارای اثرات غیرمستقیم رگ‌زایی از طریق افزایش آزادسازی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی می‌باشد. همچنین در تحریک فیبروبلاست‌ها و سلول‌های سرطانی تولیدکننده پروتئازهای رگ‌زایی نقش مهمی دارد (۳۵).

فاکتور نکروزدهنده توموری آلفا

از عروق خونی در حال ترمیم و لنفوسیت‌ها منشأ می‌گیرد(۳۶). این فاکتور قادر به القای مسیرهای پیام رسان التهابی، مرگ سلولی، ژن‌های مرتبط با تکثیر سلولی و سایر ژن‌های القا کننده التهاب و رگ‌زایی می‌باشد(۳۷, ۳۸). برهم خوردن تعادل تولید این فاکتور در بسیاری از بیماری‌های انسانی همانند آلزایمر (۳۹)، سرطان (۴۰)، افسردگی، بیماری‌های مرتبط با التهاب روده (IBD[1]) و مقاومت به انسولین دیده می‌شود (۴۱).

اینتگرین

یکی از مهم‌ترین فاکتورهای موردنیاز برای رشد عروق خونی می‌باشد. هماهنگی سیگنال‌های حاصل از اینتگرین (رسپتور-های چسبنده سلولی) و رسپتورهای فاکتور رشد برای رگ‌زایی ضروری است. واکنش‌های میانجی‌گری شده توسط اینتگرین‌ها نقش مهمی در تنظیم تکثیر سلولی، مهاجرت و بقا داشته و همچنین ساختار خاص لیگاند آن‌ها، فعالیت سلول‌های عروقی درحال‌رشد و ترمیم عروق خونی را تنظیم می‌کند (۴۲).

رسپتورهای افرین

جزء بزرگ‌ترین خانواده تیروزین کینازی است (۴۳) و در برخی فرآیندها از قبیل تکامل جنین، تکامل سیستم عصبی، ایجاد تومور و رگ‌زایی توموری نقش مهمی دارد (۴۴). بسیاری از مطالعات نشان می‌دهد که افزایش بیان این رسپتورها در انواعی از سرطان‌ها همانند سرطان پستان، کولون، کبد، پروستات و ملانوما با پیشرفت تومور و متاستاز همراه است (۴۵-۴۷).

نیتریک اکساید سنتاز

به‌عنوان یک واسطه مهم در القای رگ‌زایی محسوب می‌شود. فاکتور رشد اندوتلیال عروقی از طریق افزایش بیان نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی و تحریک آزادسازی نیتریک اکساید در القای رگ‌زایی اهمیت زیادی دارد (۴۸, ۴۹).

سیکلو اکسیژناز

دارای دو ایزوآنزیم مجزا به نام سیکلواکسیژناز-۲ و سیکلو اکسیژناز-۱ می‌باشد (۵۰). سیکلو اکسیژناز-۱ در تمامی بافت‌ها بیان می‌شود و در فعالیت‌های فیزیولوژیکی نرمال (محافظت سلولی مخاط معده، تنظیم جریان خون کلیوی، تجمع پلاکتی) نقش مهمی دارد (۵۱). بیان سیکلواکسیژناز-۲ در پاسخ به فاکتورهای رشد، القاکننده‌های تومور، هورمون‌ها، اندوتوکسین باکتریایی، سایتوکاین و همچنین استرس به سرعت افزایش می‌یابد (۵۲). سیکلواکسیژناز-۲ همچنین در فرآیندهایی از قبیل بدخیمی تومور، پیشرفت تومور، متاستاز و رگ‌زایی نقش مهمی دارد (۵۳).

لیپوپلی‌ساکاریدهای باکتریایی[2]

به‌واسطه تحریک مستقیم مسیر پیام رسانی فاکتور ۶ مرتبط با فاکتور نکروز دهنده تومور[3] و فاکتور هسته‌ای کاپا در شروع رگ‌زایی سلول‌های اندوتلیال اهمیت زیادی دارد (۵۲, ۵۴).

فاکتور القا شونده با هیپوکسی

در پاسخ به هیپوکسی، سنتز می‌شود و در القای نسخه‌برداری از فاکتور رشد اندوتلیال عروقی نقش دارد (۵۵, ۵۶). این مسیر اغلب در مهار تمایز سلولی، القای تشکیل عروق خونی و ایجاد تومورهای سرطانی شرکت می‌کند (۵۷).

---

[1] Inflammatory Bowel Disease
[2] Lipopolysaccharide
[3] Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor 6

فاکتور رشد هپاتوسیتی

یک گلیکوپروتئین متصل شده به هپارین با منشا مزانشیال است. این فاکتور به‌عنوان یک میتوژن قوی عمل می‌کند و منجر به تکامل اندام‌ها و ترمیم بافت‌ها می‌شود (۵۸). فاکتور رشد هپاتوسیتی به‌واسطه افزایش بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در القای رگ‌زایی نقش مهمی دارد. این فاکتور همچنین از یک مسیر مستقل از فاکتور رشد اندوتلیال عروقی همانند مسیر فعال‌سازی پروتئین کینازهای فعال کننده میتوژن و تری فسفاتیدیل اینوزیتول کیناز در القای رگ‌زایی نقش مهمی ایفا می‌کند (۵۹).

اریتروپویتین

هورمون گلیکوپروتئینی است که محرک سنتز گلبول‌های قرمز می‌باشد و توسط کبد در دوران جنینی و کلیه‌ها در دوران بلوغ تولید می‌شود (۶۰). این فاکتور در القای تکثیر و تمایز رده پیش‌سازهای اریتروئیدی، افزایش بیان پروتئین‌های ضد آپوپتوزی (۶۱) و رگ‌زایی (۶۲) نقش مهمی ایفا می‌کند. اریتروپویتین به‌عنوان بهترین ژن تنظیم‌کننده هیپوکسی شناخته شده است و توسط فاکتور محرک هیپوکسی نوع یک میانجی‌گری می‌شود (۶۳). عمده‌ترین مسیرهای پیام‌رسانی فعال‌شده توسط اریتروپویتین مسیر پیام‌رسانی جانوس کینازها می‌باشد که باعث مهار آپوپتوز و تحریک تکثیر سلولی در پاسخ به اریتروپویتین می‌گردد (۶۴).

کاتپسین B

واسطه مهم در تخریب بافتی حین تهاجم توموری است و در غیرفعال‌سازی مهارکننده‌های متالوپروتئینازهای بافتی[1] نقش مهمی دارد (۶۵). به همین دلیل این فاکتور با افزایش فعالیت متالوپروتئینازهای بافتی باعث القای رگ‌زایی می‌شود (۶۵).

کاتپسین S

در بافت‌های لنفاوی، ماکروفاژها و دیگر سلول‌های اختصاصی عرضه‌کننده آنتی‌ژن یافت می‌شود و نقش مهمی در عرضه آنتی‌ژن دارد (۶۶, ۶۷). همچنین کاتپسین S در رگ‌زایی و پیشرفت تومور نقش مهمی دارد (۶۸). بیان نامناسب این فاکتور در برخی از تومورها مانند تومور موجود در آستروسیت‌های سیستم عصبی، پروستات، سلول‌های کبدی و سرطان پانکراس گزارش شده است (۶۹).

ترومبوپوئتین

یک فاکتور گلیکوپروتئینی سنتز شده توسط کبد و کلیه است که تولید پلاکت‌ها را تنظیم می‌کند. مکانیسم عملکردی این فاکتور به‌واسطه‌ی فعال‌سازی سلول‌های اندوتلیالی و القای پاسخ‌های رگ‌زایی توسط فاکتور فعال‌کننده پلاکتی[2] می‌باشد(۷۰).

پروتئین کموتاکسی مونوسیتی 1

یکی از اصلی‌ترین کموکاین‌های کلیدی است که نقش مهمی در فعال‌سازی مونوسیت‌ها و جذب ماکروفاژها به محل‌های التهاب و آسیب دارد. بیان این پروتئین در بسیاری از بیماری‌ها همانند بیماری‌های قلبی عروقی، بیماری‌های کلیوی و سرطان افزایش می یابد (۷۱). مکانیسم عملکردی این فاکتور در القای رگ‌زایی بواسطه القای تمایز سلول‌های اندوتلیالی می‌باشد (۷۲).

هیستامین

تولید شده توسط ماست‌سل‌ها در القای واکنش‌های التهابی، ترمیم زخم و رشد تعدادی از تومورهای انسانی نقش مهمی دارد (۷۳). هیستامین با اتصال به رسپتور دو به‌عنوان یک سرکوب‌گر و از طریق رسپتور یک خود به‌عنوان یک محرک پاسخ سیستم ایمنی عمل می‌کند (۷۴). همچنین هیستامین در کنترل رشد تومور نقش مهمی دارد (۷۵). به‌همین دلیل داروهای مهارکننده رسپتورهای نوع یک یا دو به ترتیب باعث تحریک یا مهار رشد تومور می‌گردند (۷۵-۷۷). بسیاری از مطالعات نشان می‌دهد که هیستامین در غلظت‌های میکرومولار باعث تحریک رگ‌زایی می‌شود اما با افزایش غلظت هیستامین این اثر کاهش می‌یابد. به‌طور کلی نقش

[1] Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1
[2] Platelet - activating factor

فعال یا مهار کردن رگ‌زایی وابسته به رسپتور متصل‌شونده به هیستامین می‌باشد (۷۸).

فعال‌کننده‌های پلاسمینوژن

جزء خانواده سرین پروتئازها بوده و دارای نقش فیبرینولیز داخل عروقی می‌باشند (۷۹). از لحاظ ایمونولوژیکی دو نوع فعال‌کننده پلاسمینوژن به نام‌های فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی و فعال‌کننده پلاسمینوژن اوروکینازی شناسایی شده است (۸۰). از ویژگی فیبرینولیز داخل عروقی فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی، برای درمان انفارکتوس میوکارد استفاده می‌شود (۸۱, ۸۲). فعال‌کننده پلاسمینوژن اوروکینازی نقش مهمی در تبدیل پلاسمین به پلاسمینوژن دارد (۸۳). بسیاری از مطالعات نقش مستقیم فعال‌کننده پلاسمینوژن اوروکینازی در فرآیند رگ‌زایی را اثبات کرده‌اند (۸۴).

بازدارنده یک فعال‌کننده پلاسمینوژن

جزء خانواده مهارکننده سرین پروتئاز می‌باشد (۸۲, ۸۵). بازدارنده یک فعال‌کننده پلاسمینوژن یکی از اصلی‌ترین مهارکننده‌های پلاسمینوژن بافتی و اوروکینازی در پلاسما بوده و در چسبندگی سلولی، مهاجرت و تهاجم سلولی نقش دارد (۸۵). نقش مهم این فاکتور در تنظیم فیبرینولیز و کنترل تجزیه ترومبین می‌باشد (۸۶). هپاتوسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال، آدیپوسیت‌ها، مگاکاریوسیت‌ها همگی قادر به سنتز و ترشح آن به داخل خون می‌باشند (۸۷). بسیاری از مطالعات با نشان‌دادن کاهش این بازدارنده مهاری در حیوانات آزمایشگاهی و همچنین مهار پیشرفت تومور و مهار رگ‌زایی، اهمیت بالقوه این فاکتور در القای رگ‌زایی توموری را اثبات کرده‌اند (۸۸).

پرومینین (CD133)

به‌عنوان یک مارکر در رده‌های خون‌ساز مغز استخوان انسانی ($CD34^+$) نشانگر تمایز اندوتلیالی و رگ‌زایی سلول‌ها می‌باشد(۸۶, ۸۹).

مهارکننده تمایز[20]

به‌طور غالب در بافت‌های جنینی و بسیاری از سلول‌های تغییرشکل یافته افزایش می‌یابد اما در زمان تمایز بیان آن کاهش می‌یابد. این مهارکننده با مسدود کردن مسیرهای سیگنالینگ سلولی، مانع از فعال‌شدن ژن‌های مرتبط با تمایز می‌شود و به‌همین دلیل این فاکتور در کنترل تکثیر سلولی، پیشرفت چرخه سلولی و رگ‌زایی در طول تکامل جنینی و همچنین ایجاد تومور نقش مهمی دارد (۹۰-۹۲).

نتیجه‌گیری

تهاجم و متاستاز از مشخصه‌های بیولوژیک تومورهای بدخیم و علت عمده مرگ‌ومیر ناشی از سرطان می‌باشد. فرآیند تشکیل عروق جدید یا همان رگ‌زایی سبب رشد تومور می‌گردد و احتمال تهاجم سلول‌های توموری را از طریق واردشدن به جریان خون و انتشار به اندام‌های دیگر را افزایش می‌دهد. همچنین بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که تشکیل سیستم عروقی در تومورهای بدخیم باقدرت متاستاز تومور رابطه مستقیم دارد. به‌طورکلی در بافت‌های سالم فاکتورهای ممانعت‌کننده از رگ‌زایی غالب بوده درحالی‌که در بافت‌های در حال تقسیم فاکتورهای فعال‌کننده رگ‌زایی غالب می‌باشند. به همین دلیل مهار رگ‌زایی به‌عنوان یک عامل کمک‌کننده در درمان سرطان‌ها شناخته می‌شود. در نتیجه مطالعات محققان جهت تشخیص مکانیسم مولکولی و فاکتورهای دخیل در این فرآیند، می‌تواند زمینه‌ساز توسعه راه‌های درمانی باشد. باتوجه‌به اهمیت رگ‌زایی تحقیقات مربوط به سال‌های اخیر مربوط به کشف و شناسایی فاکتورهای آنژیوژنیک و عوامل مهارکننده رگ‌زایی جهت درمان بیماری‌های مختلف از جمله انواعی از تومورها بوده و

[20] Inhibitor of differentiation

مسیر امیدوارکننده‌ای بـرای درمان سرطان محسوب می-گردند.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از ریاست محترم و معاونت پژوهشی دانشکده علوم پزشکی ساوه به‌خاطر حمایت معنوی در اجرای این پژوهش، صمیمانه تشکر می‌کنیم.

ملاحظات اخلاقی

کلیه مطالب ذکر شده در این مقاله مطابق با قوانین کمیته اخلاق دانشکده علوم پزشکی ساوه نوشته شده است و دارای کد اخلاق (IR.SAVEHUMS.REC.1403.004) می‌باشد.

تضاد منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تضاد منافعی را اعلام نکرده‌اند.

سهم نویسندگان

طراحی این مطالعه توسط المیرا روشنی اصل صورت‌گرفته است. جمع‌آوری داده‌ها و محتوا، تهیه پیش‌نویس اول مقاله و بررسی مقاله توسط المیرا روشنی اصل، شیرین براتی، فاطمه طهماسبی و علی احسان شهبازی انجام شده است. علاوه بر این، همه نویسندگان پیش‌نویس نهایی نسخه خطی را تأیید می‌کنند.

همه نویسندگان در تدوین مقاله مشارکت نمودند و نسخه نهایی را مطالعه و تاییدکردند.

References:

1. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. Nat Med. 1995;1(1):27-31.
2. Battegay EJ. Angiogenesis: mechanistic insights, neovascular diseases, and therapeutic prospects. J Mol Med (Berl). 1995;73(7):333-46.
3. Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Van Oosterom AT, De Bruijn EA. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. Pharmacol Rev. 2004;56(4):549-80.
4. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. N Engl J Med. 1971;285(21):1182-6.
5. Asl ER, Rasmi Y, Khadem-Ansari M-H, Seyed-Mohammadzad M, Rostamzadeh A, Ghaffari F, Mokarizadeh N. Increased levels of angiogenic factors in microvascular angina. Medicine and Pharmacy Reports. 2019;92(1):31.
6. Greenblatt M, Shubi P. Tumor angiogenesis: transfilter diffusion studies in the hamster by the transparent chamber technique. J Natl Cancer Inst. 1968;41(1):111-24.
7. Nyberg P, Xie L, Kalluri R. Endogenous inhibitors of angiogenesis. Cancer Res. 2005;65(10):3967-79.
8. Takakura N, Watanabe T, Suenobu S, Yamada Y, Noda T, Ito Y, et al. A role for hematopoietic stem cells in promoting angiogenesis. Cell. 2000;102(2):199-209.
9. Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C, et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. Science. 1997;277(5322):55-60
10. Loughna S, Sato TN. Angiopoietin and Tie signaling pathways in vascular development. Matrix Biol. 2001;20(5-6):319-25.

11. Weremowicz S, Fox EA, Morton CC, Vallee BL. Localization of the human angiogenin gene to chromosome band 14q11, proximal to the T cell receptor alpha/delta locus. Am J Hum Genet. 1990;47(6):973-81.
12. Oikonomou KA, Kapsoritakis AN, Kapsoritaki AI, Manolakis AC, Tiaka EK, Tsiopoulos FD, et al. Angiogenin, angiopoietin-1, angiopoietin-2, and endostatin serum levels in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis.17(4):963-70.
13. Mehta VB, Besner GE. HB-EGF promotes angiogenesis in endothelial cells via PI3-kinase and MAPK signaling pathways. Growth Factors. 20۲۵۳-:(۴)۲۵;۰۷ .۶۳
14. Maglione D, Guerriero V, Viglietto G, Ferraro MG, Aprelikova O, Alitalo K, et al. Two alternative mRNAs coding for the angiogenic factor, placenta growth factor (PlGF), are transcribed from a single gene of chromosome 14. Oncogene. 19۹۲۵-:(۴)۸;۹۳ .۳۱
15. Khalil A, Muttukrishna S, Harrington K, Jauniaux E. Effect of antihypertensive therapy with alpha methyldopa on levels of angiogenic factors in pregnancies with hypertensive disorders. PLoS One. 2008;3(7):e2766.
16. Huang XL, Khan MI, Wang J, Ali R, Ali SW, Zahra Q-u-A, et al. Role of receptor tyrosine kinases mediated signal transduction pathways in tumor growth and angiogenesis—New insight and futuristic vision. International Journal of Biological Macromolecules. 2021;180:739-52.
17. Achen MG, Jeltsch M, Kukk E, Makinen T, Vitali A, Wilks AF, et al. Vascular endothelial growth factor D (VEGF-D) is a ligand for the tyrosine kinases VEGF receptor 2 (Flk1) and VEGF receptor 3 (Flt4). Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95(2):548-53.
18. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. Nature. 1992;359(6398):843-5.
19. Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu XF, Breitman ML, Schuh AC. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. Nature. 1995;376(6535):62-6.
20. Fong GH, Rossant J, Gertsenstein M, Breitman ML. Role of the Flt-1 receptor tyrosine kinase in regulating the assembly of vascular endothelium. Nature . .۶۶-۷۰:(۶۵۳۵)۳۷۶;۱۹۹۵
21. Prior BM, Yang HT, Terjung RL. What makes vessels grow with exercise training? J Appl Physiol. 2004;97(3):1119-28.
22. Osada H, Tokunaga T, Nishi M, Hatanaka H, Abe Y, Tsugu A, et al. Overexpression of the neuropilin 1 (NRP1) gene correlated with poor prognosis in human glioma. Anticancer Res. 2004;24(2B):547-52.
23. Holmes K, Roberts OL, Thomas AM, Cross MJ. Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition. Cell Signal. 2007;19(10):2003-12.
24. Soker S, Fidder H, Neufeld G, Klagsbrun M. Characterization of novel vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors on tumor cells that bind VEGF165 via its exon 7-encoded domain. J Biol Chem. 1996;271(10):5761-.۷
25. Soker S, Takashima S, Miao HQ, Neufeld G, Klagsbrun M. Neuropilin-1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isoform-specific receptor for vascular endothelial growth factor. Cell. 1998;92(6):735-45.
26. Ellis LM. The role of neuropilins in cancer. Mol Cancer Ther. 2006;5(5):1099-107.
27. Vinals F, Pouyssegur J. Transforming growth factor beta1 (TGF-beta1) promotes endothelial cell survival during in vitro angiogenesis via an autocrine mechanism implicating TGF-alpha signaling. Mol Cell Biol. 2001;21(21):7218-30.

28. Yang S, Fang Y, Ma Y, Wang F, Wang Y, Jia J, et al. Angiogenesis and targeted therapy in the tumour microenvironment: From basic to clinical practice. Clinical and Translational Medicine. 2025;15(4):e70313.
29. Blaber M, DiSalvo J, Thomas KA. X-ray crystal structure of human acidic fibroblast growth factor. Biochemistry. 1996;35(7):2086-94.
30. Bai Y, Bai L, Zhou J, Chen H, Zhang L. Sequential delivery of VEGF, FGF-2 and PDGF from the polymeric system enhance HUVECs angiogenesis in vitro and CAM angiogenesis. Cellular Immunology. 2018;323:19-32.
31. Hannink M, Donoghue DJ. Structure and function of platelet-derived growth factor (PDGF) and related proteins. Biochim Biophys Acta. 1989;989(1):1-10.
32. Heldin CH. Structural and functional studies on platelet-derived growth factor. EMBO J. 1992;11(12):4251-9.
33. Cao Y, Langer R, Ferrara N. Targeting angiogenesis in oncology, ophthalmology and beyond. Nature Reviews Drug Discovery. 2023:1-20.
34. Ohki Y, Heissig B, Sato Y, Akiyama H, Zhu Z, Hicklin DJ, et al. Granulocyte colony-stimulating factor promotes neovascularization by releasing vascular endothelial growth factor from neutrophils. FASEB J. 2005;19(14):2005-7.
35. Knowles J, Loizidou M, Taylor I. Endothelin-1 and angiogenesis in cancer. Curr Vasc Pharmacol. 2005;3(4):309-14.
36. Baluk P, Yao LC, Feng J, Romano T, Jung SS, Schreiter JL, et al. TNF-alpha drives remodeling of blood vessels and lymphatics in sustained airway inflammation in mice. J Clin Invest. 2009;119(10):29.۵۴-۶۴
37. Tracey KJ, Cerami A. Pleiotropic effects of TNF in infection and neoplasia: beneficial, inflammatory, catabolic, or injurious. Immunol Ser. 1992;56:431-52.
38. Li YP, Schwartz RJ. TNF-alpha regulates early differentiation of C2C12 myoblasts in an autocrine fashion. FASEB J. 2001;15(8):1413-5.
39. Swardfager W, Lanctot K, Rothenburg L, Wong A, Cappell J, Herrmann N. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. Biol Psychiatry.68(10):930-41.
40. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. Cell. 2001;104(4):487-501.
41. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctot KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. Biol Psychiatry.67(5):446-57.
42. Stupack DG, Cheresh DA. Integrins and angiogenesis. Curr Top Dev Biol. 2004;64:207-38.
43. Surawska H, Ma PC, Salgia R. The role of ephrins and Eph receptors in cancer. Cytokine Growth Factor Rev. 2004;15(6):419-33.
44. Mosch B, Reissenweber B, Neuber C, Pietzsch J. Eph receptors and ephrin ligands: important players in angiogenesis and tumor angiogenesis. J Oncol.2010:135285.
45. Dong Y, Wang J, Sheng Z, Li G, Ma H, Wang X, et al. Downregulation of EphA1 in colorectal carcinomas correlates with invasion and metastasis. Mod Pathol. 2009;22(1):151-60.
46. Guan M, Xu C, Zhang F, Ye C. Aberrant methylation of EphA7 in human prostate cancer and its relation to clinicopathologic features. Int J Cancer. 2009;124(1):88-94.
47. Hafner C, Bataille F, Meyer S, Becker B, Roesch A, Landthaler M, Vogt T. Loss of EphB6 expression in metastatic melanoma. Int J Oncol. 2003;23(6):1553-9.
48. Hood JD, Meininger CJ, Ziche M, Granger HJ. VEGF upregulates ecNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. Am J Physiol. 1998;274(3 Pt 2):H1054-8.
49. van der Zee R, Murohara T, Luo Z, Zollmann F, Passeri J, Lekutat C, Isner JM. Vascular endothelial growth factor/vascular

permeability factor augments nitric oxide release from quiescent rabbit and human vascular endothelium. Circulation. 1997;95(4):1030-7.
and prognostic molecular markers. Breast Cancer Res Treat. 2006;98(1):115-20.
51. Singh-Ranger G, Mokbel K. The role of cyclooxygenase-2 (COX-2) in breast cancer, and implications of COX-2 inhibition. Eur J Surg Oncol. 2002;28(7):729-37.
52. Harmey JH, Bucana CD, Lu W, Byrne AM, McDonnell S, Lynch C, et al. Lipopolysaccharide-induced metastatic growth is associated with increased angiogenesis, vascular permeability and tumor cell invasion. Int J Cancer. 2002;101(5):415-22.
53. Tatsuguchi A, Matsui K, Shinji Y, Gudis K, Tsukui T, Kishida T, et al. Cyclooxygenase-2 expression correlates with angiogenesis and apoptosis in gastric cancer tissue. Hum Pathol. 2004;35(4):488-95.
54. Pidgeon GP, Harmey JH, Kay E, Da Costa M, Redmond HP, Bouchier-Hayes DJ. The role of endotoxin/lipopolysaccharide in surgically induced tumour growth in a murine model of metastatic disease. Br J Cancer. 1999;81(8):1311-7.
55. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. Cell. 1996;86(3):353-64.
56. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000;100(1):57-70.
57. Benizri E, Ginouves A, Berra E. The magic of the hypoxia-signaling cascade. Cell Mol Life Sci. 2008;65(7-8):1133-49.
58. Birchmeier C, Gherardi E. Developmental roles of HGF/SF and its receptor, the c-Met tyrosine kinase. Trends Cell Biol. 1998;8(10):404-10.
59. Sengupta S, Gherardi E, Sellers LA, Wood JM, Sasisekharan R, Fan TP. Hepatocyte growth factor/scatter factor can induce angiogenesis independently of vascular endothelial growth factor. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23(1):69-75.
60. Schuster SJ, Koury ST, Bohrer M, Salceda S, Caro J. Cellular sites of extrarenal and renal erythropoietin production in anaemic rats. Br J Haematol. 1992;81(2):153-9.
61. Silva M, Grillot D, Benito A, Richard C, Nunez G, Fernandez-Luna JL. Erythropoietin can promote erythroid progenitor survival by repressing apoptosis through Bcl-XL and Bcl-2. Blood. 1996;88(5):1576-82.
62. Ribatti D, Vacca A, Roccaro AM, Crivellato E, Presta M. Erythropoietin as an angiogenic factor. Eur J Clin Invest. 2003;33(10):891-6.
63. Ebert BL, Bunn HF. Regulation of the erythropoietin gene. Blood. 1999;94(6):1864-77.
64. Wojchowski DM, Gregory RC, Miller CP, Pandit AK, Pircher TJ. Signal transduction in the erythropoietin receptor system. Exp Cell Res. 1999;253(1):143-56.
65. Kostoulas G, Lang A, Nagase H, Baici A. Stimulation of angiogenesis through cathepsin B inactivation of the tissue inhibitors of matrix metalloproteinases. FEBS Lett. 1999;455(3):286-90.
66. Nakagawa TY, Brissette WH, Lira PD, Griffiths RJ, Petrushova N, Stock J, et al. Impaired invariant chain degradation and antigen presentation and diminished collagen-induced arthritis in cathepsin S null mice. Immunity. 1999;10(2):207-17.
67. Shi GP, Villadangos JA, Dranoff G, Small C, Gu L, Haley KJ, et al. Cathepsin S

required for normal MHC class II peptide loading and germinal center development. Immunity. 1999;10(2):197-206.
68. Burden RE, Gormley JA, Jaquin TJ, Small DM, Quinn DJ, Hegarty SM, et al. Antibody-mediated inhibition of cathepsin S blocks colorectal tumor invasion and angiogenesis. Clin Cancer Res. 2009;15(19):6042-51.
69. Gocheva V, Zeng W, Ke D, Klimstra D, Reinheckel T, Peters C, et al. Distinct roles for cysteine cathepsin genes in multistage tumorigenesis. Genes Dev. 2006;20(5):543-56.
70. Lamanuzzi A, Saltarella I, Frassanito MA, Ribatti D, Melaccio A, Desantis V, et al. Thrombopoietin promotes angiogenesis and disease progression in patients with multiple myeloma. The American Journal of Pathology. 2021;191(4):748-58.
71. Pandya NM, Dhalla NS, Santani DD. Angiogenesis--a new target for future therapy. Vascul Pharmacol. 2006;44(5):265-74.
72. Zhou L, Azfer A, Niu J, Graham S, Choudhury M, Adamski FM, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 induces a novel transcription factor that causes cardiac myocyte apoptosis and ventricular dysfunction. Circ Res. 2006;98(9):1177-85.
73. Enerback L, Norrby K. The mast cells. Curr Top Pathol. 1989;79:169-204.
74. Bartholeyns J, Bouclier M. Involvement of histamine in growth of mouse and rat tumors: antitumoral properties of monofluoromethylhistidine, an enzyme-activated irreversible inhibitor of histidine decarboxylase. Cancer Res. 1984;44(2):639-45.
75. Rivera ES, Davio CA, Venturino A, Caro RA, Bergoc RM. Histamine receptors in an experimental mammary carcinoma. Biomed Pharmacother. 1994;48(8-9):399-406.
76. Burtin C, Noirot C, Scheinmann P. Antitumour activity of histamine plus H2-receptor antagonist. Lancet. 1988;2(8624):1369.
77. Brandes LJ, Warrington RC, Arron RJ, Bogdanovic RP, Fang W, Queen GM, et al. Enhanced cancer growth in mice administered daily human-equivalent doses of some H1-antihistamines: predictive in vitro correlates. J Natl Cancer Inst. 1994;86(10):770-5.
78. Norrby K. Evidence of a dual role of endogenous histamine in angiogenesis. Int J Exp Pathol. 1995;76(2):87-92.
79. Lijnen HR. Pleiotropic functions of plasminogen activator inhibitor-1. J Thromb Haemost. 2005;3(1):35-45.
80. Huber K. Plasminogen activator inhibitor type-1 (part one): basic mechanisms, regulation, and role for thromboembolic disease. J Thromb Thrombolysis. 2001;11(3):183-93.
81. Marler JR, Goldstein LB. Medicine. Stroke--tPA and the clinic. Science. 2003;301(5640):1677.
82. Huber K, Christ G, Wojta J, Gulba D. Plasminogen activator inhibitor type-1 in cardiovascular disease. Status report 2001. Thromb Res. 2001;103 Suppl 1:S7-19.
83. Mazar AP, Henkin J, Goldfarb RH. The urokinase plasminogen activator system in cancer: implications for tumor angiogenesis and metastasis. Angiogenesis. 1999;3(1):15-32.
84. Goldfarb RH, Ziche M, Murano G, Liotta LA. Plasminogen activators (urokinase) mediate neovascularization: possible role in tumor angiogenesis. Semin Thromb Hemost. 1986;12(4):337-8.
85. Binder BR, Christ G, Gruber F, Grubic N, Hufnagl P, Krebs M, et al. Plasminogen activator inhibitor 1: physiological and pathophysiological roles. News Physiol Sci. 2002;17:56-61.
86. Salven P, Mustjoki S, Alitalo R, Alitalo K, Rafii S. VEGFR-3 and CD133 identify a population of CD +۳۴lymphatic/vascular

endothelial precursor cells. Blood. 2003;101(1):168-72.
87. Dellas C, Loskutoff DJ. Historical analysis of PAI-1 from its discovery to its potential role in cell motility and disease. Thromb Haemost. 2005;93(4):631-40.
88. Bajou K, Noel A, Gerard RD, Masson V, Brunner N, Holst-Hansen C, et al. Absence of host plasminogen activator inhibitor 1 prevents cancer invasion and vascularization. Nat Med. 1998;4(8):923-8.
89. Quirici N, Soligo D, Caneva L, Servida F, Bossolasco P, Deliliers GL.
Differentiation and expansion of endothelial cells from human bone marrow CD133(+) cells. Br J Haematol. 2001;115(1):186-94.
90. Zebedee Z, Hara E. Id proteins in cell cycle control and cellular senescence. Oncogene. 2001;20(58):8317-25.
91. Ohtani N, Zebedee Z, Huot TJ, Stinson JA, Sugimoto M, Ohashi Y, et al. Opposing effects of Ets and Id proteins on p16INK4a expression during cellular senescence. Nature. 2001;409(6823):1067-70.
92. Bain G, Cravatt CB, Loomans C, Alberola-Ila J, Hedrick SM, Murre C . Regulation of the helix-loop-helix proteins, E2A and Id3, by the Ras-ERK MAPK cascade. Nat Immunol. 2001;2(2):165-71.

An overview of angiogenesis and angiogenesis activators in tumor

Shirin Barati[1], Fatemeh Tahmasebi[1], Ali Ehsan Shahbazi[2], Elmira Roshani Asl [3*]

1. Department of Anatomy, Saveh University of Medical Sciences, Saveh, Iran
2.Department of Parasitology, Saveh University of Medical Sciences, Saveh, Iran
3. Department of Biochemistry, Saveh University of Medical Sciences, Saveh, Iran

Received : 07/02/2025 ePublished: 09/21/2025

ABSTRACT:

Introduction: Angiogenesis is a tightly regulated physiological process whereby new blood vessels arise from the pre-existing vascular network through a cascade of endothelial cell proliferation, migration, and spatial organization. This tightly orchestrated event is governed by a delicate balance between pro-angiogenic and anti-angiogenic mediators. Angiogenesis plays a pivotal role in tumor initiation, growth, and progression, facilitating the transition from a dormant to a malignant phenotype, and enabling metastatic dissemination. Given its central role in both physiological and pathological contexts, particularly in malignancies, this narrative review aims to synthesize current knowledge on the principal modulators of angiogenesis and to briefly outline their underlying molecular mechanisms.

Methods: Considering the critical role of angiogenesis in tumour development and expansion, this review adopts a narrative approach to examine angiogenesis, tumor-associated angiogenic activators, and related regulatory factors. A comprehensive literature search was performed in reputable scientific databases, including PubMed, Google Scholar, the National Center for Biotechnology Information (NCBI), and the Scientific Information Database (SID). Search terms included “angiogenesis,” “angiogenesis activators,” and “tumor.” Inclusion criteria comprised peer-reviewed, English-language research articles published between 1990 and 2025 containing relevant keywords. Only studies published in high-impact or reputable journals, as determined by the Journal Citation Report (JCR), were considered. Exclusion criteria included outdated studies, non-English manuscripts, and publications from journals not listed in JCR.

Results: Angiogenesis is mediated through cellular events such as endothelial cell migration, proliferation, and morphogenesis, resulting in the formation of new vascular structures. The process is under the reciprocal regulation of activatory and inhibitory molecular signals. Physiologically, angiogenesis is indispensable for organ growth and development, tissue repair, and reproductive processes. Pathologically, however, it underlies various destructive conditions, with tumor growth and metastatic spread being among the most prominent examples.

Conclusion: Targeting angiogenesis represents a promising therapeutic strategy for inhibiting tumor progression and metastasis. This approach carries a low probability of inducing treatment resistance in normal cells, as angiogenesis rarely occurs under physiological conditions in adult tissues. Consequently, selective inhibition of angiogenesis in tumors characterized by excessive neovascularization is associated with fewer systemic side effects. By depriving tumor cells of essential nutrients and oxygen, angiogenesis inhibition can effectively induce tumor cell apoptosis and necrosis.

Keyword: Angiogenesis, Activators, Tumor

[*]**Corresponding Author: Elmira Roshani Asl, e-mail: eli.roshani@yahoo.com**

CITATION: Barati,S.,Tahmasebi,F.,Shahbazy,A. E.,Roshani Asl,E. An overview of angiogenesis and angiogenesis activators in tumor. Saveh University of Medical Sciences Journal, 2025; 1(2): 76-89. doi: 10.22034/jsavehums.2025.467143.1032