انعقاد و رگـزایی در سرطان

کامران منصوری[1*]،فرهاد عوبری[1]، سمیه شاملو[1]،پریا احمدی[1]،محبوب کاشانی[2]

۱. مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۲. گروه علوم آزمایشگاهی ، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، ایران

* **عهده دار مکاتبات:** کرمانشاه،دانشگاه علوم پزشکی، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی

Email: Kamranmansouri@gmail.com

چکیده

زمینه: شکل‌گیری و پیشرفت عروق رگزایی (آنژیوژنز)بنام دارد، که در فرایندهای پاتولوژیک مانند سرطان و فرایندهای فیزیولوژیک مانند ترمیم زخم نقش دارد. زمان صدمه به عروق (بدخیم یا غیر بدخیم)به علت در معرض قرارگرفتن ماتریکس زیراندوتلیالی با جریان خون، هردو سیستم هموستاتیک و آنژیوژنیک برای توقف از دست رفتن حجم زیاد خون در بافتهای اطراف و برای ترمیم نقص ایجاد شده به محل آسیب حرکت می کنند .از این رو هر گونه اختلال در سیستم هموستاتیک و آنژیوژنیک منجر به رشد و متاستاز تومور می شود.

روش‌ها: مقالات مربوط به انعقاد و رگزایی در سرطان از بانکهای اطلاعاتی معتبر WILY ONLINE LIBRARY، ISI web of science، LinkSpringer ، Science direct ، Pubmed ، google scholar، SID و ISC در محدوده سالهای ۱۹۷۱تا ۲۰۱۴مرتبط مورد جستجو قرار گرفتند.

یافته‌ها: عوامل و فاکتورهای دخیل در آنژیوژنز ، انعقاد و سرطان ، منجر به تقویت سیستم آنژیوژنیک و به دنبال آن رشد و متاستاز تومور و افزایش استعداد انعقاد پذیری بیماران می گردد.

نتیجه‌گیری: نتایج حاصله حاکی از آنست که هر گونه اختلال در تنظیم صحیح بین سیستم پرو آنژیوژنیک و آنتی آنژیوژنیک سبب می شود، شرایط به نفع سیستم پرو آنژیوژنیک پیش رود و تومور بتواند رشد و متاستاز دهد. فاکتورها و عوامل مترشحه از پلاکتها، منجر به تنظیم انعقاد و توزیع آنها در تنظیم آنژیونز می شوند. .

کلید واژه‌ها: رگزایی، انعقاد ، متاستاز ،سرطان

مقدمه:

اصطلاح چرخه سلولی برای توصیف یک سری وقایع بکار می رود که طی آن تمام اجزاء سلولی از ارگانهای سلولی تا DNA دو برابر می شود، از اینرو دو دسته متفاوت از ژن و محصولات پروتئینی حاصل از آن، در چرخه سلولی شرکت می کنند:

۱-دسته ای که عملکرد آنها برای پیشرفت سلول از مرحله G2←S ←G1M در چرخه سلولی ضروری می باشد .

۲- نقاط بازرسی(Check Points) که پیشرفت سلول را در هر مرحله از چرخه سلولی را بررسی می کند و اگر شرایط نامناسب باشد جلوی ورود به مرحله بعد را می گیرد[۱-۳]. پس همان طور که بیان شد نقاط کنترل برای پیشرفت چرخه سلولی الزامی نیستند اما اگر وجود نداشته باشد ممکن است چرخه به طور غیرعادی ادامه پیدا کند و نتیجه آن مرگ سلول یا تولید سلولهای ناهنجاری باشد که سرطان را بوجود می آورند .طبق مطالعات از سلولهای سرطانی و سلولهای نرمال از آنالیز cDNA و ژنهای آنها، دوکلاس یا طبقه از ژن بنام انکوژن (Oncogene) و ژنهای سرکوب کننده تومور (Tumor Suppressor Genes) شناسایی شده‌اند. هرگونه جهش (Mutation) در ژنهای انکوژنیک منجر به تولید فرآورده‌ی پروتئینی شده که عملکردی غالب در مقایسه با آلل طبیعی

دارند. از اینرو حتی بروز یک جهش نقطه ای(Point Mutation) ساده در ژن ساختاری اگزون ۶۱ در انکوژن RAS یک پروتئین ناقص یا تغییر یافته را تولید می کند[۲-۴].

RAS یک G پروتئین وابسته به خانواده تیروزین کیناز بوده، که فعالیت آن وابسته به GTP بوده و با اتصال به GTP فعال شده و سیگنال نسخه‌برداری را مخابره می کند. حال زمانی که GTP شکسته شد و GDP به وجود آمد انتقال پیام با اختلال همراه خواهد شد. ژنهای سرکوب کننده تومور که نقش متضادی نسبت به انکوژن داشته، عمل آن ایجاد تمایل به عقب نشینی در سلولهای سرطانی است و از بین رفتن هردو آلل مربوط به ژن سرکوبگر تومور عامل ایجاد وقایع غیر نرمالی در چرخه سلولی است که نتیجه آن از تنظیم خارج شدن سلول از چرخه و تکثیر بی رویه آن می باشد[۲-۵]. در سال ۱۹۷۱, Folkman برای نخستین بار فرضیه وابسته بودن رشد تومورها به رگ زایی را مطرح کرد, مطالعات بعدی نشان داد که رشد و متاستاز تومور ها به ایجاد رگ های جدید و رفع نیازهای تغذیه ای تومور بستگی دارد. افزایش سیستم عروقی احتمالا تهاجم سلول های توموری را از طریق وارد شدن به جریان خون وانتشار به اندام های دیگر افزایش می دهد. مطالعات همچنین نشان داده که تشکیل سیستم عروقی در سرطان بدخیم با قدرت متاستاز تومور رابطه مستقیم دارد. مطالعات نشان می هد هیپوکسی رگ زایی را فعال کرده و باعث متاستاز می شود. در شرایطی که اکسیژن اطراف سلول وجود داشته باشد فاکتور القا شونده با هیپوکسی (Hypoxia Inducible Factor;HIF) هیدروکسیله شده و در نتیجه تجزیه می شود, در حالی که در شرایط کمبود اکسیژن این فاکتور هیدروکسیله نشده و پایدار بوده , به هسته مهاجرت کرده و باعث القای فاکتورهای مؤثر در رگ زایی می شود تغییرات انکوژنیک سلول های توموری ممکن است از طریق فاکتورهای آنژیوژنیک در القا و گسترش رگ زایی نقش داشته باشد. موتاسیون در ژن های انکوژنیک K-ras , V-, H-ras V-srcوraf موجب القای بیان VEGF می گردد, همچنین موتاسیون در ژن سرکوبگر P53 منجر به کاهش تولید تروسپوندین و افزایش بیان VEGF شده و درنتیجه رگ زایی فعال می شود. عوامل و فاکتورهای دخیل در آنژیوژنز ، انعقاد و سرطان ، منجر به تقویت سیستم آنژیوژنیک و به دنبال آن رشد و متاستاز تومور و افزایش استعداد انعقاد پذیری بیماران می گردد[۶،۷].

مواد و روش‌ها:

در ابتدا مقالات مربوط به لوسمی های حاد میلوبلاستیک از بانکهای اطلاعاتی ISI ، WILY ONLINE LIBRARY ، web ofscience، LinkSpringer، Sciencedirect ، Pubmed ، google scholar ، SID، ISC ، کتب مرجع و غیره مورد جستجو قرار گرفتند. سپس مقالات مرتبط انعقا و سرطان جستجو و مطالعه شدند. با جستجو کلید واژگان: رگزایی ، انعقاد و سرطان ۸۶ مقاله و کتاب مشاهده شد. برای انتخاب مستندات مورد استفاده ابتدا عناوین یافت شده توسط موتورهای جستجو از نظر ارتباط موضوعی بررسی شدند و پس از بررسی مواردی که کاملتر از بقیه بودند بعنوان مرجع مورد استفاده انتخاب شدند و در نهایت تعداد ۴۱ مقاله و کتاب در محدوده سالهای ۲۰۱۴ -۱۹۷۱ با توجه به معیارهای مذکور مورد بررسی نهایی قرار گرفتند.

نتایج:

سرطان و انعقاد : در سال ۱۸۵۶ Armaned Trousseau با گزارش اولین ترومبوفلبیت مهاجر در بدخیمی،رابطه عمیق بین هموستاز و رشد نئوپلاسم را شناسایی کرد.حتی امروزه با تمامی پیشرفتی که در کشف سریع سرطان صورت گرفته و با افزایش آگاهی بیماران، ترمبوز وریدی ایدیوپاتیک را می توان اولین تظاهر بدون علامت سرطان دانست[۶،۷]. مطالعات وسیع بالینی در سال ۱۹۹۰ میلادی نشان داد که DVT (Deep Venous Thrombosis) ایدیوپاتیک به طور آشکارا با افزایش خطر (Risk) بدخیمی همراه بود[۶،۸] . آنها هم چنین اشاره کردند که مراحل اولیه پیشرفت سرطان می تواند باعث افزایش انعقاد شود. مکانیسمی که در مراحل پیشرفته سرطان از از بین می رود. جایی که آسیب بافتی وسیع باشد یک فاجعه هموستاتیک رخ می دهد .رایج‌ترین بدخیمی‌های همراه با ترومبوز، از سرطان سینه، کولون ، ریه ثبت شده که منعکس کننده شیوع این سرطان‌ها در

عموم جمعیت می‌باشد. H.DAvarak فرض کرد که تومورها برای ساخت استروما پاسخ ترمیم زخم میزبان را فعال می‌کنند که نتیجه‌ی آن ایجاد لخته و قرارگرفتن فیبرین در جایگاه تومور می‌باشد[۶،۹]. فیبرین یک ماتریکس خارج سلولی را که به عنوان داربست موقتی برای سلول‌های سرطانی جدید مهیا و شرایط را برای مهاجرت سلول‌های التهابی و تشکیل یک مسیر گردش خون جدید فراهم می کند. برخلاف زخم‌ها که فرآیند انعقاد با ترمیم بافت خاتمه می‌یابد، سلول های توموری به طور پیوسته فیبرین ماتریکس را فعال می کنند و جایگزین استرومای بالغ می شود[۱۰]. بنابراین می‌توان تومور را زخمی که التیام پیدا نمی‌کند، در نظر گرفت. روند انعقاد زمانی فعال می‌شود که آسیب وارده به اندوتلیوم باعث القاء فاکتور بافتی و فیبرهای کلاژن ماتریکس زیر اندوتیلوم می‌گردد. فاکتور بافتی یک کمپلکس فعال با VII تشکیل می‌دهد، مقدار کمی از هر کدام در گردش وجود دارد، برای تبدیل فاکتور X و IX به فرم فعال، کمپلکس TF – FVIIa در شرایط داخل بدن بوسیله مسیر تخریبگر فاکتور بافتی وابسته به فاکتورXa از بین می‌رود، تشکیل فاکتور X نیز از طریق یک مسیر فرعی، بوسیله فاکتورIXa و VIIa به عنوان کوفاکتور، صورت می‌گیرد . حال فاکتورV در حضور فاکتور Xa و ترومبین به فاکتور Va فعال تبدیل می‌شود که بعنوان کوفاکتوری برای فاکتور Xaعمل می‌کند. از طرفی ترومبین نقش اساسی در تشکیل لخته داشته و باعث کاتالیز فیبرینوژن محلول و تشکیل فیبرین نامحلول می‌شود که بعد در حضور فاکتورXIII لخته پایدار می‌گردد. وقتی که نفوذپذیری رگ آسیب دیده افزایش پیدا کرد، بدنبال تراوش گلیکوپروتئین اتصالی پلاسما مانند فیبرینوژن و فیبرونکتین، داربستی موقتی برای مهاجرت سلول های اندوتلیال ایجادمیشود در نتیجه آنژیوژنز به طور هماهنگ با انعقاد آغاز می‌شود.در پی فعال شدن پلاکت در محل آسیب دیده، با ترشح گرانول های داخل منجر به فعال کننده‌های متعدد و تخریب گرهای فاکتور رگزایی می‌شود. به طور ویژه پلاکتها منبع مهم VEGF(Vascular Endothelial Growth Factor) داخل بدن می‌باشند که مهم‌ترین فاکتور رگزایی شناخته شده می‌باشد.VEGF هم‌چنین با اثر بر سلول‌های اندوتلیالی[۱۱،۱۲،۱۳]باعث آزادسازیVWF (Von Willebrand Factor) از آنها شده که اتصال پلاکت‌ها را تسهیل می‌کند[۱۰-۱۴]. VEGF باعث تکثیر سلول‌های اندوتلیال می‌شود و با افزایش نفوذپذیری عروق و افزایش بیان فاکتور بافتی بر سطح سلول‌های اندوتلیال که فعال کننده اصلی آبشار انعقادی می‌باشد به عنوان یک فاکتور انعقادی غیرمستقیم عمل می‌کند و باعث ارتقاء چسبندگی پلاکت و فعال شدن آن می‌شود. ترومبین، آنژیوژنز را در بدن به وسیله جدا کردن عامل آمین انتهایی PAR (Protease – Activated Receptors) روی سلول‌های اندوتلیال ،تحت تاثیر قرار می‌دهد واز این طریق باعث فعال شدن و ترشح، فعال کننده پلاسمینوژن و متالوپروتئیناز ، کیماز و هپاریناز و خانواده پروتئینازی می‌شود. این آنزیم ها باعث کاتالیز بیشتر غشاء پایه وافزایش آنژیوژنز بوسیله VEGF می شوند. فعال شدن سلول های اندوتلیال به وسیله ترومبین باعث افزایش بیان رسپتور VEGF نیز می شود. نتیجه این وقایع ، مهاجرت سلول های اندوتلیال تکثیر یافته از ناحیه لخته به سمت ریسمان فیبرینی و تشکیل دوباره دیواره عروقی می‌باشد. چسبندگی و توزیع سلولهای مهاجر اندوتلیال بستگی به اتصال اینتگرین سلول‌های اندوتلیال به اسیدهای آمینه آرژنین– گلاسین– آسپارتیک اسید فیبرین دارد. مهاجرت سلولی هم‌چنین نیازمند فعال شدن فیبرینولیز می‌باشد. این فرآیند بوسیله فاکتور رشد ترشح شده که فعال کننده رسپتور پلاسمینوژن سلولهای اندوتلیال و فعال کننده پلاسمینوژن از نوع اروکیناز را که باعث تشکیل آنزیم فیبرینولتیک پلاسمین از پلاسمینوژن می‌گردد را کاتالیز می کنند[۱۱،۱۴].

فعال شدن سیستم انعقاد طی آنژیوژنز تومور: رشد و متاستاز تومور وابسته به تداوم آنژیوژنز می‌باشد. فنوتیپ آنژیوژنیک در بدخیمی‌ها زمانی روی می‌دهد که تومور کوچک در محل قرارگیری خود شروع به دسترسی به منبع خونی کند. این تبدیل با افزایش بیان پروتئین‌های آنژیوژنیک مثل VEGF مشخص می‌شود[۱۳،۱۵]. نتیجه مطالعات در موش‌های ترانس ژنیک نشان می‌دهد که این تبدیل در اوایل پیشرفت

تومور در نتیجهٔ تغییر ژنتیکی یا در پاسخ تومور نسبت به استرس-های محیطی مثل هایپوکسی و کاهش PH اتفاق می افتد. در محیط سلولی، هایپوکسی باعث افزایش سطح فاکتورهای رونویسی HIF-1 (Hypoxia Inducible Factor-1) و HIF-2 در سلولهای توموری و سلول‌های استرومایی مثل ماکروفاژها و فیبروبلاست‌ها می‌شود. 2 و HIF1 باعث افزایش رونویسی ژن VEGF و فاکتورهای پروآنژیوژنیک متعدد دیگر می‌شود. هایپوکسی همچنین باعث کاهش سطح فاکتورهای ضدرگزایی مثل ترومبوسپوندین – ۱و در نتیجه تغییر تعادل به نفع فعالیت رگزایی می‌شود. فعالیت سیستم هموستاتیک سالهاست که در بیماران سرطانی شناخته شده وروی می‌دهد. بنا براین رویکرد بیماران سرطانی در خطر افزایش ترمبوآمبولی وریدی و شریانی قرار می‌گیرند [۱۳،۱۴]. شماری از فاکتورهای پیش انعقادی مثل فاکتور بافتی بوسیلهٔ سلول‌های سرطانی بیان و ترشح می‌شوند و گاهی حتی بوسیلهٔ سلول‌های استرومایی موجود در تومورها نیز بیان می‌شوند. نتیجهٔ آنژیوژنز تومور تشکیل عروق غیر نرمال و به دنبال آسیب یا اندوتلیوم غیرمنظم، جریان خون می‌تواند سیستم هموستاتیک را فعال کند. فاکتورهای مرتبط با درمان مثل جراحی، شیمی درمانی، هورمون درمانی و احتمال توزیع ترومبوآمبولی همراه با بدخیمی را افزایش می‌دهد. از طرفی سیستم انعقادی حین آنژیوژنز تومور نیز فعال می‌شوند. اساساً فاکتور بافتی توسط بسیاری از سلول های توموری بیان شده که ضمن برخورد با VIIa در حال گردش، فاکتور و آبشار انعقادی را فعال می‌کنند. سلول‌های توموری هم چنین سایر فعال کننده‌های فاکتورX مثل موسین، سیستین پروتئاز که به عنوان پیش انعقادهای سرطان شناخته می-شوند را ترشح می‌کنند. تشکیل ترومبین و وجود فیبرین باعث افزایش حرکت سلول‌های اندوتلیال و پیشرفت آنژیوژنز و فعال شدن پلاکت می‌شود[۱۲،۱۵].

نقش فاکتور بافتی در سرطـــــــان: فاکتور بافتـــــــی (Tissue Factor(TF)) به عنوان فاکتور۳ انعقادی، ترومبوپلاستین یا CD142 شناخته می‌شود ، از این رو یک گلیکوپروتئین غشایی با وزن ۴۷ KDa است. ژن فاکتور بافتی انسانی12/4kbp داشته و روی کروموزوم ۱ قرار گرفته و حاوی ۱۶ اگزون می‌باشد. فاکتور بافتی دارای ۳ دمین بوده که دمین خارج سلولی آن دارای ۲۱۹ اسید آمینه، دمین غشایی آن ۲۳ اسیدآمینه و دم سیتوپلاسمی آن حاوی ۲۱ اسیدآمینه می-باشد[۱۳،۱۴]. دمین خارج سلولی فاکتور بافتی محل قرارگیری فاکتور VII، دمین سیتوپلاسمی به عنوان یک لنگرگاه محکم برای کمپلکس TF-FVIIa بر سطح سلولی عمل می کنند [۲،۱۳]. بیان ژن فاکتور بافتی پیچیده بوده و بوسیلهٔ تعدادی از فاکتورهای رونویسی شامل پروتیئن فعال کنندهٔ -۱، فاکتور Bی هسته‌ایی، Sp1، Egr-1که می‌توانند به هایپوکسی یا آنوکسی حساس باشند تنظیم شوند. علاوه بر این ، هپارین و مولکول چسبندگی یک، سطح اندوتلیال و پلاکت هر دو در تنظیم بیان ژن فاکتور بافتی به وسیلهٔ فعال کردن مسیر سیگنال P38 شرکت می‌کنند. اگرچه بیان فاکتور بافتی می تواند در منوسیت/ماکروفاژ و سلول اندوتلیالی به وسیلهٔ فاکتور رشد و سیتوکین‌ها تنظیم شوند، اما سلول‌های اندوتلیال عروقی و بین عروقی، فاکتور بافتی را به طور نرمال در شرایط فیزیولوژیک بیان نمی‌کنند. قانون بیان فاکتور بافتی به زمانی که پایداری عروق بهم می‌خورد و خون با سطح زیر سلولی در تماس قرار می‌گیرد، محدود می‌شود. این افزایش فاکتور بافتی بوسیلهٔ سلول‌های توموری و سلول‌های استرومایی به خوبی در سرطان سینه و دیگر تومورهای بدخیم اثبات شده است.شواهد زیادی وجود دارد مبنی بر اینکه بعد از فعال شدن کمپلکس TF-FVIIa مستقیماً PAR-2 فعال شده، در نتیجهٔ فسفوریلاسیون دمین سیتوپلاسمی فاکتور بافتی را به دنبال دارد. این کار با کنترل فیدبک منفی PAR-2 باعث پیشرفت فرآیند آنژیوژنز می شود (شکل ۳)[۱۳،۱۶].

فاکتور بافتی و آنژیوژنز در تومور: Judah folkman در سال ۱۹۷۰ روی این موضوع کار کرد و در حال حاضر به طور وسیعی پذیرفته شده که آنژیوژنز برای رشد تومور ضروری است ، چون تومور بدون تشکیل عروق جدید نمی

تواند بیش از $2mm^3$پیشرفت کند.فاکتورهای بافتی می تواند آنژیوژنز را از ۲ طریق مستقیم و غیر مستقیم گسترش دهند:
۱ -مسیر مستقیم به وسیلهٔ مکانیسم وابسته به تشکیل لخته۲- مکانیسم غیرمستقیم وابسته به تشکیل لخته یا بوسیلهٔ فرآیندهای رگ زایی سلول های توموری که با ایجاد تغییر در تولید مولکول های تنظیمی در رشد سلول های اندوتلیال عروقی صورت می گیرد[۱۳،۱۷].

در تنظیم غیر مستقیم آنژیوژنز فعال شدن انعقاد به طور غیرمستقیم ، رگ زایی را به وسیلهٔ فاکتورهای رگ زایی که از گرانول ها α پلاکت ترشح می شود راحمایت می کنند. تولید مازاد مسیر آنژیوژنز به فاکتور Xa، ترومبین و پروتئین Gجفت شده(Coupled) به 4 و PAR-1 و همچنین به سیگنال تولید شده توسط PAR-1 برای سلول های اندوتلیال بستگی دارد. گفتنی است بیان بیش از حد فاکتور بافتی در فیبروسارکوما، سرطان معده و در ملانوما، رشد تومور را تقویت می‌کند،گرچه ترمبوسپوندین به وسیله افزایش بیان فاکتور بافتی، کنترل می-شود. دمین سیتوپلاسمی فاکتور بافتی ،توانایی تولید VEGF را در سرطان معده و ملانوما افزایش می‌دهد. از اینرومکانیسم فیدبک مثبت بین فاکتور بافتی و VEGF برقرار می باشد. فاکتور بافتی با افزایش تنظیم تولید VEGF باعث افزایش بیان فاکتور بافتی می شود[۱۳،۱۷].

در حال حاضر علاوه بر نقش غیرمستقیم فاکتور بافتی در آنژیوژنز، در تنظیم مستقیم آنژیوژنز عملکرد بین سلولی فاکتور بافتی مدنظر می‌باشد. تخریبگر ویژه جداکنندهٔ Fxa از کمپلکس TF-FvIIa-Fxa نشان داد که فرآیند آنژیوژنز به FVIIa بستگی دارد و نه FXa.مسیر غیر وابسته به تشکیل لخته از فاکتور بافتی که باعث آنژیوژنز تومور می‌شود به طور اولیه به وسیله PARs مشخص می شود[۱۳،۱۷].

فاکتور بافتی و متاستاز تومور: متاستاز نتیجهٔ مسیرهای متعددی است که باعث مهاجرت سلول و دسترسی به جریان خون یا عروق لنفاوی و قرار گرفتن در نواحی دورتر می باشد. امروزه این فرآیند وابستگی زیادی به اجزاء آبشار انعقادی مثل ترومبین دارد. فاکتور بافتی به میزان زیاد در سرطان سینه متاستاتیک نسبت به غیر متاستاتیک آن بیان می شود[۱۳،۱۴].

شواهد خوبی مبنی بر سیگنال ناشی از کمپلکس TF-FvIIa در حرکت سلول وجود دارد. بیان PAR-1 در بافت نرمال سینه و کارسینومای غیرتهاجمی یا کم است یا وجود ندارد. در شرایط خارج از بدن مشاهده شده که سیگنال ناشی از کمپلکس TF-FVIIa-FXaاز طریق مکانیسم PAR-2 باعث مهاجرت سلول های سرطانی سینه شده و آنتی بادی علیه PAR-2 باعث تخریب غیرمستقیم و تأثیر پیش مهاجرتی سلول ها در سرطان سینه به وسیلهٔ IL- 8 می‌شود[۱۳،۱۷].

فاکتور بافتی و زنده ماندن تومور:

نقص در آپپتوز و یا فعال شدن مسیر آنتی آپوپتوتیک باعث تسریع رشد و زنده ماندن تومور می شود. FVIIa با فعال کردن P42/44MAPK مسیر سیگنال پروتئین کینازB، به عنوان تخریبگر آپوپتوز شناخته شده است. تشکیل کمپلکس TF-FVIIa-Fxa بوسیله مسیر وابسته به ترومبین سیگنال ضدآپوپتوتیک بوده و مانع آپوپتوز می شود. این مسیر باعث فسفوریلاسیون P44/42MAPK و پروتئین کینازB می‌شود و ممکن است در حفظ حیات پروتئین آنتی آپوپتوتیک شرکت کنند.حذف ژنتیکی دمین سیتوپلاسمی فاکتور بافتی در هر دو حالت فیزیولوژیک و یا پاتولوژیک باعث تسریع آنژیوژنز در موش می‌شود. فقدان دمین سیتوپلاسمی فاکتورهای بافتی باعث فعال شدن عملکرد سیگنال PAR-2 می شود[۱۳،۱۷،۱۸].

اثر هم‌افزایی فاکتور رشد BB(Human Platelet-Derived Growth Factor BB(hPDGF-BB)) رها شده از پلاکت با سیگنال منتقله توسط PAR-2 مبتنی بر آنژیوژنز در موش‌های فاقد دمین سیتوپلاسمی فاکتور بافتی مشاهده شده است. بنابراین ممکن است که هدف سیگنال ناشی از دمین سیتوپلاسمی فاکتورهای بافتی ، سرکوب شرایط پاتولوژیک PAR-2 و فاکتور رشد رها شده از پلاکت که در آنژیوژنز نقش دارد باشد، بدون اینکه اثری روی عملکرد فاکتورهای رشد رها شده از پلاکت در شرایط فیزیولوژیک داشته باشد. زمانی که مبارزه سلول های منونوکلئر خون محیطی

انجام می شود، فاکتور بافتی بیان شده توسط سلول‌های سرطانی از دست سمیت سلولی فرار می‌کند و این عملکرد حفاظتی توسط دومن سیتوپلاسمی فاکتور بافتی انجام می‌شود[۱۷،۱۸].

فاکتورهای هموستاتیک تخریبگر آنژیوژنز: مهار کننده‌های درون زای آنژیوژنز از مهارکننده‌های مشتق نشده از ماتریکس و مشتق شده از پلاسما تشکیل شده اند:

۱.مهارکننده‌های مشتق نشده از ماتریکس:

این مهارکننده‌ها شامل فاکتورهای رشد ، سیتوکین‌ها (اینترفرون‌ها ، اینترلوکین‌ها، PEDF و فاکتور ۴ پلاکتی) و عوامل دیگر از قبیل آنژیواستاتین،آنتی ترومبین - III ، کندرومودولین، ۲- متوکسی استرادیول،PEX، پروترومبین کرینگل- ۲،1-SFll،T1MPS،تروپونین-I و وازوستاتین می-باشد[۱۷،۱۸].

۲) مهارکننده های مشتق شده از پلاسما:

از مهارکننده‌های مشتق شده از پلاسما می‌توان به آرستین،کانستاتین، قطعات کلاژن،EFC-XV، اندروپلین، اندروستاتین، قطعات فیبرونکتین، فیبولین، ترمبوسپوندین۱ و ۲ و تامستاتین اشاره نمود [۱۷،۱۹].

حال به طور مختصر به مهارکننده‌های مشتق نشده از ماتریکس می‌پردازیم:

۱-آنژیوستاتین:

در سال ۱۹۹۴ yReillO و همکارانش گزارش کردند که متاستاز یک مدل موشی کارسینوم ریه موش بواسطه مهارکننده آنژیوژنز سرکوب می‌شوند. این مهارکننده پروتئینی۳۸KDa کیلو دالتونی،آنژیواستاتین بود که با اولین دمین از چهار دمین کرینگل پلاسمینوژن موشی تشابه دارد. از سوی دیگر، قطعه‌ی معادل پلاسمینوژن انسانی نیز سبب مهار نئوواسکولاریزاسیون و رشد متاستازهای ریه در همان مدل موشی می‌شد و تکثیر سلول-های اندوتلیال را در درون تن (Invivo) نیز به طور اختصاصی مهار نمود[۱۷،۲۰،۲۱].

دمین‌های کرینگل نواحی مستقل حدوداً ۸۰ اسیدآمینه ای هستند ، که توسط ساختار سه حلقه ای با سه پیوند دی سولفید و بنیان‌های سیستئین در نواحی انتهایی کربوکسیل و آمینی مشخص می‌شوند و این دمین‌ها تا به امروز در چندین پروتئین دخیل در انعقاد خون و فیبرینولیز یافت شده‌اند[۱۷]. برش پروتئولیتیکی در جایگاههای مختلف پلاسمین و پیشساز آن یعنی پلاسمینوژن منجر به تولید چندین قطعه حاوی دمین کرینگل می‌شود که در مجموع تحت عنوان آنژیواستاتین شناخته می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که دمین‌های کرینگل - ۱ و ۲ و ۳ مشابه آنژیواستاتین مانع از تکثیر سلول اندوتلیال می-شوند، در صورتیکه دمین کرینگل -۴ فاقد فعالیت مهارکنندگی است. کوچکترین قطعه آنتی آنژیوژنیک فیزیولوژیکی مشتق از پلاسمینوژن قطعه۲۲KDaکیلو دالتونی است که دمین کرینگل - ۱ و بخشی از دمین کرینگل-۲ را می‌پوشاند. چگونگی تولید آنژیواستاتین در درون تن هنوز شناخته نشده است. به دلیل اینکه سلول‌های توموری،RNA پلاسمینوژن را بیان نمی کنند، احتمال اینکه مستقیماً آنژیواستاتین تولید کنند وجود ندارد. چندین پروتئیناز شامل متالوالاستاز ماکروفاژی و متالوپروتئینازهای ۳ و ۷ و ۹ می‌توانند آنژیواستاتین را از پلاسمینوژن سیستمیک فراهم کنند[۲۰،۲۱].

آنژیواستاتین همچنین توسط تیمار کاهشی پلاسمین تولید می‌شود. در حضور یک دهنده سولفیدریل آزاد، پلاسمین هم به عنوان سوبسترا و هم به صورت آنزیم برای تولید آنژیواستاتین عمل می‌کند. علاوه بر این، مطالعات نشان داده است که ماتریکس متالوپروتئیناز- ۲ ایجاد آنژیواستاتین را در مدل کارسینوم ریوی لویس کاتالیز می نماید[۲۱،۲۲]. علاوه بر مهار تکثیر سلولهای اندوتلیال، آنژیواستاتین همچنین سبب القای آپوپتوز سلولهای اندوتلیال در شرایط برون تن(Invitro) می-شود و مهاجرت سلولهای اندوتلیال و تشکیل لوله بواسطه سلولهای اندوتلیال القاء شده توسط FGF-2(Fibroblast Growth Factor - 2)و VEGF را با اتصال به TPA(Tissue Plasminogen Activator) و ممانعت از فعال شدن پلاسمینوژن توسط گیرنده آن (UPAR) را مهار می‌کنند. دست کم دو جایگاه اتصالی برای آنژیواستاتین بر روی سلول های اندوتلیال شناسایی شده است. یک ATP سنتتاز عرض غشایی سطح سلولی و آنژیوماتین که اتصال به آنها منجر

به ورود آنژیواستاتین و افزایش فعالیت کینازی چسبندگی کانونی می‌شود[۲۰،۲۲].

۲-آنتی ترومبین-III و پروترومبین کرینگل- ۲:

به نظر می‌رسد که فاکتورهای انعقادی در حال گردش در خون نقش مهمی در آنژیوژنز ایفا می‌نمایند. تحقیقات مختلف نشان داده‌اند که علاوه بر آنژیواستاتین، ترومبوسپوندین‌ها، فاکتور۴ پلاکتی، آنتی ترومبین- II و پروترومبین کرینگل- ۲ که دارای ویژگی‌های آنتی آنژیوژنیک می‌باشند، در خون وجود دارند. برش حلقه انتهای کربوکسیل آنتی ترومبین با تغییر شکل فضایی در مولکول به آن خواص قوی آنتی آنژیوژنیک و ضد توموری می‌دهد. مطالعات صورت گرفته در این زمینه هم چنین نشان می‌دهد که دمین پروترومبین کرینگل۲ -نیز از تکثیر سلول‌های اندوتلیال ممانعت می کند[۲۲].

۳-کندرومدولینI -:

هر چند غضروف حاوی بسیاری از فاکتورهای محرک آنژیوژنز در طی استخوانی شدن است، ولی در افراد بالغ یک بافت بدون عروق محسوب می‌شود. ماتریکس اختصاصی غضروف کندرومدولین - I است که دارای خواص مهارکنندگی آنژیوژنز می‌باشد. تجویز موضعی کندرومدولین- Iانسانی تا حد بسیاری سبب توقف و مهار تهاجم عروقی و رشد تومور در شرایط درون تن شده است[۲۳].

٤-اینترفرون ها:

سیتوکین‌ها با اثرات چندگانه بوده و از اولین عوامل تنظیم-کننده درونزای شناخته شده با خواص آنتی آنژیوژنیک هستند که پاسخ‌های ضد ویروسی، ضد توموری، آپوپتوزی و پاسخ های ایمنی سلولی را نیز تنظیم می‌کنند. مطالعه اثر سیتوکین‌ها بر آنژیوژنز القاء شده توسط سلول‌های توموری موش، حاکی از اثبات عمل ممانعت کنندگی آن‌هاست. مطالعات همچنین نشان داده‌اند که IFN-α و IFN-β فعالیت بیولوژیکی بر ضد کارسینوماهای سلول اسکواموس داشته و از آنژیوژنز موش های Nudeتوموری جلوگیری می کند[۲۴،۲۵].

۵-فاکتور٤ پلاکتی:

فاکتور رها شده از گرانول‌های α پلاکت فعال شده میباشد و توسط رقابت با آنتی ترومبین برای اتصال به گلیکوزآمینوگلیکانهای شبه هپارین سطح سلول‌های اندوتلیالی ، موجب پیشبرد انعقاد می‌شود[۲۶].

فاکتور پلاکتی ۴ با بلوکه کردن میان کنش بین فاکتورهای رشد متصل شونده به هپارین و گلیکوزآمینوگلیکانهای شبه هپارینی سلول‌های اندوتلیال، یا توسط خنثی کردن مستقیم ناحیه متصل کننده هپارین به فاکتورهای رشد ،آنژیوژنز را مهار می کنند. فاکتور پلاکتی ۴ تکثیر سلول های اندوتلیال عروقی القاء شده توسط VEGF121 را(که ایزوفرمی از VEGF است که به هپارین متصل نمی شود) مهار می کنند. فاکتور پلاکتی ۴ همچنین تأثیرات آنژیواستاتیک را توسط مهار پلیمرلیزاسیون اکتین تحریک شده با آنژیوژنین و با جلوگیری از ورود و پیشرفت چرخه سلولی به مرحلهٔ سنتز از طریق مسیری مستقل از گلیکوزآمینوگلیکان ،اعمال می کنند[۲۲،۲۶].

حال به طور مختصر به برخی از مهارکننده های مشتق شده از پلاسما می پردازیم:

۱-کانستاتین:

کانستاتین شامل قطعه ای ۲۴KDaکیلو دالتون از زنجیره α_2 کلاژن نوع چهارم است. مطالعات صورت گرفته روی کانستاتین نوترکیب نشان می دهدکه این مولکول به خوبی از مهاجرت سلول اندوتلیال و تشکیل لوله به روش وابسته به دوز ممانعت می کند. کانستاتین از تکثیر سلول اندوتلیال انسانی تحریک شده توسط سرم نیز جلوگیری کرده و آپوپتوز را بدون هیچگونه اثر مهاری بر روی تکثیر یا آپوپتوز سلول های غیر اندوتلیال ، فعال می کند. به نظر می رسد آپوپتوز تحریک شده توسط کانستاتین از طریق مهار فسفاتیدیل اینوزیتول ۳- کیناز (PI3K)/ Akt بوده و وابسته به وقایع پیام رسانی هدایت شده از طریق گیرنده های مرگ غشاء میباشد[۱۷،۲۷].

۲-اندورپلین:

پرلکان یک پروتئوگلیکان هپاران سولفات غشاء پایه است که نقش کلیدی در رشد عروق ایفا می‌کند. انتهای کربوکسیل پرلکان که اندورپلین یا دمین ۵ پرلکان نامیده می‌شود، آنژیوژنز

را از طریق مکانیسم‌های مختلفی خوبی مهار می‌کند. مکانیسم دخیل در آن، ممانعت از مهاجرت سلولهای اندوتلیال و تشکیل ساختار لوله‌ای تحریک شده توسط کلاژن، مهار رشد رگهای خونی در آزمایشات غشاء کوریوآلانتوئیک و جلوگیری از اتصال سلولهای اندوتلیال به فیبرونکتین و کلاژن نوع اول بدون اتصال مستقیم به پروتئین‌های ماتریکس مذکور می‌باشد. علاوه بر این اندورپلین به اندوستاتین که از مهارکننده‌های دیگر آنژیوژنز مشتق شده از ماتریکس است، متصل شده و با اثرات ضد آنژیوژنزی آن مقابله می‌کند[۱۷،۲۸،۲۹].

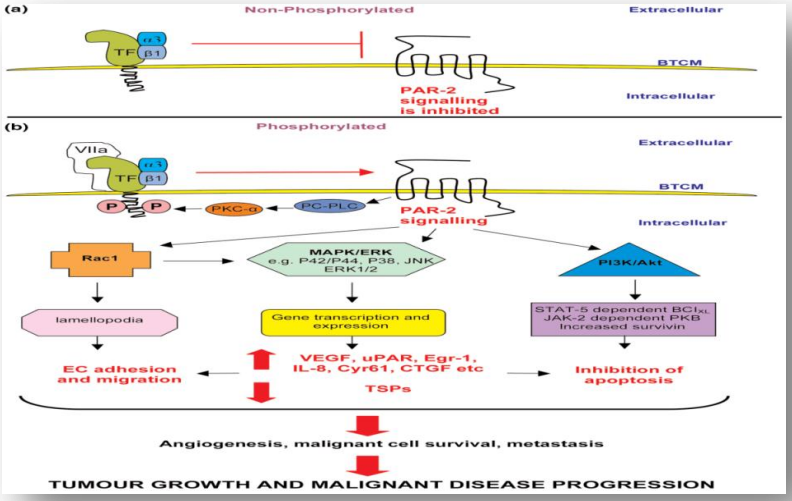
۳-اندوستاتین:

اندوستاتین یک مهارکننده درون زای آنژیوژنزی مشتق از کلاژن نوع ۱۸ بوده که نخست از رده سلولی همانژیواندوتلیوما موش نوع مورین تخلیص شده و تعیین خصوصیت گردید[۱۷،۳۰].

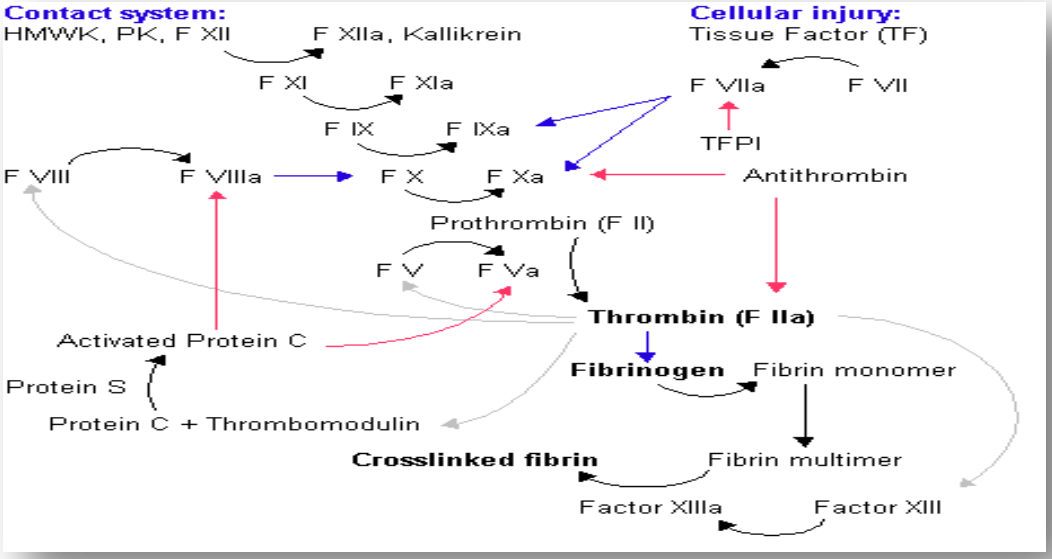
فرم نوترکیب اندوستاتین که یک قطعه ۲۰ کیلودالتونی مشتق از دمین کربوکسیل NC-1 کلاژن نوع ۱۸ است که از آنژیوژنز ممانعت کرده و رشد اولیه تومور و متاستاز را در مدل‌های حیوانی آزمایشگاهی بدون اثرات جانبی محسوس، سمیت یا مقاومت به دارو را سرکوب می کند[۳۰،۳۱].

مطالعات جدید هم‌چنین نشان داده‌اند که اندوستاتین اعمال مختلف دیگری از جمله تداخل با انتقال پیام القاء شده توسط FGF-2، مهار تحرک سلولهای اندوتلیال، تحریک آپوپتوز، توقف سلول‌های اندوتلیال در مرحله G1 از سایکلین D1، مهار پیام رسانی از طریق VEGF توسط برهمکنش مستقیم با گیرنده تیروزین کینازی Flk-1/KDR/VEGF-R2 در سلول‌های اندوتلیال سیاهرگ بند ناف را انجام می‌دهد[۱۷،۳۲]. علاوه بر این اندوستاتین سریعاً موجب افزایش بیان بسیاری از ژن‌ها در سلول-های اندوتلیال در حال رشد، از قبیل ژن‌های پاسخ فوری، ژن های مرتبط با چرخه سلولی، ژن‌های تنظیم کننده مهار آپوپتوز MAPKs، FAKs و پروتئین G جفت شده با گیرنده‌های انتقال پیام رشد سلولهای اندوتلیال، فاکتورهای میتوژنی، مولکول‌های اتصالی و اجزاء ساختار سلولی می شوند. اخیراً نیز نشان داده شده است که اندوستاتین موجب افزایش بیان بسیاری از ژن‌های مهارکننده آنژیوژنز شده و همچنین مکانیسم های پیام‌رسانی را که مرتبط با آنژیوژنز نیستند را نیز تحت تأثیر خود قرار می‌دهند. این مولکول به اینتگرین βα متصل شده و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال را توسط بلوکه کردن مسیرهای پیام‌رسانی وابسته به Ras و Raf مهار می‌کنند. علاوه بر این مطالعات جدید نشان می دهند که عمل اندوستاتین وابسته به بیان سلکتین –E موجود بر روی سلول‌های اندوتلیال بوده، گرچه اتصال مستقیم اندوستاتین به این سلکتین مشاهده نشده است[۲۹،۳۲].

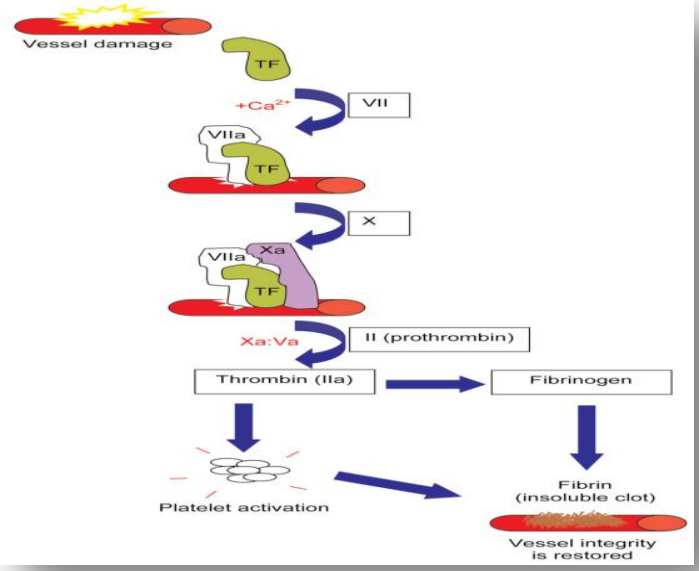
به نظر می‌رسد فعالیت ضدرگزایی اندوستاتین وابسته به برهمکنش با پروتئوگلیکان‌های هپاران سولفات از طریق برهمکنش بین دمین‌های مجزای سولفاته درپروتئوگلیکان های هپاران سولفات و توالی‌های آرژنین در سطح اندوستاتین باشد. اخیراً یک موتیف شامل توالی ویژه غنی از آرژنین متعلق به مولکول اندوستاتین انسانی که به احتمال زیاد مسئول فعالیت ضدرگزایی آن است شناسایی شده که با اینتگرین β_1 برهمکنش کرده و از مهاجرت سلولهای اندوتلیال و تشکیل لوله ممانعت می‌کنند. علاوه بر این‌ها، این مولکول از فعال‌سازی و فعالیت متالوپروتئینازهای ماتریکس ۲ و ۹ و ۱۳ جلوگیری کرده و با اعمال دیگر پروتئازها مانند سیستم فعال کننده پلاسمینوژن نیز تداخل می‌کند[۱۷،۳۳،۳۴].



شکل ۱ .نحوه رشدتومورو پیشرفت بدخیمی



شکل ۲. مسیر داخلی و خارجی سیستم انعقاد(۲)



شکل ۳

بحث:

امروزه با توجه به اینکه افزایش مقاومت سرطان ها نسبت به درمان‌های رایج، مسأله‌ی دردسر سازی شده است، تلاش‌ها برای کشف و شناسایی عوامل ضد سرطانی جدید که موجب افزایش حساسیت سلول‌های سرطانی گردند، رو به افزایش است. مقاومت سلول‌های سرطانی نسبت به داروهای شیمیایی منجر به کاهش سطح پاسخ این سلول‌ها نسبت به داروها و در نتیجه شکست اقدامات درمانی می‌گردد[۱۷،۳۵]. بنابراین، کاوش و توسعه داروهای مؤثرتر ویا با اثرات جانبی کم‌تر از اهمیت فزاینده‌ایی برخوردار است. فولکمن از اولین محققانی بود که استفاده از مهار تشکیل عروق تومور را جهت درمان سرطان پیشنهاد کرد[۱۷،۳۶،۳۷]. پیشنهاد او و دیگر محققان منجر به توسعه تحقیق و بررسی کلینیکی بیش از ۲۰ داروی متنوع شده که مراحل مختلف رگ‌زایی را مهار می‌کنند. از جمله مزایای بالقوه این نوع درمان می‌توان به دسترسی آسان به اهداف داخل عروقی، عدم وجود مشکل مقاومت سلول توموری در مقایسه با شیمی درمانی مرسوم بر علیه سرطان و هم چنین کاربرد گسترده این نوع استراتژی برای درمان انواع بسیاری از بیماری‌های وابسته به آنژیوژنز اشاره کرد[۱۷،۳۶-۳۹]. بنابراین استراتژی مهار رگ زایی از این لحاظ اهمیت دارد که ممکن است سلول‌های سرطانی، مقاومت کمتری نسبت به درمان با این روش نشان دهند، زیرا این قضیه به طور مستقیم و بیشتر مرتبط با استروما می‌شود و نه سلول های توموری که از لحاظ ژنتیکی، پایدار هستند. طرح این ایده براساس این حقیقت است که فرآیندهای به کار رفته در رگ زایی توسط سلول‌های اندوتلیال ،حاصل تغییرات ژنتیکی در فعالیت ژن سرکوبگر انکوژن سلول‌های اندوتلیال نیستند. به عبارت دیگر نبود مقاومت دارویی به مهارکننده‌های رگ‌زایی در فرآیند ضد رگ‌زایی درمانی به احتمال فراوان به این علت است که سلول‌های اندوتلیال به طور ژنتیکی غیر فعال هستند و به اشکال مقاوم به دارو جهش نمی‌یابند. گرچه این نوع درمان بسیار امیدوارکننده است، عدم مقاومت قویاً به نوع درمان آنژیواستاتیکی به کار رفته بستگی دارد[۱۷،۴۰،۴۱].

نتیجه گیری:

با توجه به آن چه که ذکر شد و اهمیت آنژیوژنز در تحقیقات مربوط به کشف و شناسایی فاکتورهای آنژیوژنیک و عوامل مهارکننده آنژیوژنز برای درمان بیماری‌های مختلف از جمله انواعی از تومورها که با آنژیوژنز ارتباط نزدیکی داشته و به آن وابسته هستند، روش‌های مهار آنژیوژنز که با هدف تداخل با این فرآیند مهم جهت‌گیری نموده اند، مسیر امیدوارکننده‌ای برای درمان بیماری‌های وابسته به آنژیوژنز محسوب می گردند. در این مسیر نقش فاکتورهای انعقادی نیز در رشد سرطان و رگ‌زایی بعنوان یک هدف درمانی در نظر گرفته شود، بر این اساس ،توسعه و استفاده از مدل‌های مختلف آنژیوژنزبا استفاده از ماتریکسهای طبیعی همانند لخته بیش از پیش اهمیت پیدا می کند تا جایی که محققان بسیاری در سراسر جهان از مدل‌های مختلف آنژیوژنز برای مطالعه این پدیده مهم و عوامل تأثیرگذار بر آن سود می‌برند.

References:

1. Baldus CD, Mrozek K, Marcucci G,et al. Clinical outcome of denovo acute myeloid leukemia patients with normal cytogenetics is affected by molecular genetic alterations:A concise review .Br J Haematol137:387,2007.

2. Richard A. Mc Pheson: Henry' Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Method, 21&22ed, 2007-2012.

3. Ronald Hoffman :Hematology , 6th ed 2013,Churchill Livingstone.

4. Steven H.Swerdlow:WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissue,4thed, 2008,International agency for research on cancer.

5. James W. Vardiman, Jüergen Thiele, Daniel A. Arber, et al.The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. BLOOD, 30 JULY 2009VOLUME 114, NUMBER 5:937-951.

6. Trosseau. A. (1865) Phlegmasia alba dolens. Clin. Med. Hotel. Dieu Paris 354-712.

7. Rickles .F.R. and Levine .M.N. (2001) Epidemiology of thrombosis In cancer. Acta Haematol.106,6-12.

8. Mandala M, Ferretti G,Cremonesi M, et al.(2003) Venus thromboembolism and cancer :new issues for an old topic .Crit.Rev.Oncol.Hematol.48,65-80.

9. Hoffman R , Haim N,Brenner B.(2001)Cancer and thrombosis revised .Blood Rev.15,61-67.

10. Donati MB.(1995)Cancer and thrombosis:from Phlegmasia alba dolens to transgenic mice.Thrombo.Haemost .74,278-281.

11. Morris DR,Ding Y,Ricks TK , et al.(2006) Protease –activated receptor -2 is essential for factor VIIa and Xa-induced signaling,migration and invasion for breast cancer cells.Cancer Res.66,307-314.

12. Su S, Li Y, Luo Y et al.(2009)Protease –activated receptor -2 expression in breast cancer and its role breast cancer cell migration. Oncogene 28,3047-3057.

13. Luize G Lima ,Robson Q, Monteiro. Activation of blood coagulation in cancer:implications for tumour progression .Biosci.Rep.(2013)/22,701-710.

14. Kamran Mansouri, Reza Khodarahmi,Alireza Foroumadi et al.Anti- angiogenic/proliferative behavior of a “4-aryl-4H-chromene”on vessels endothelial cells:A possible evidence on dual “anti-tumor ”activity.Med Chem Res(2011)20:920-929.

15. Mostafaeie A,Mohammadi Motlagh HR, Kamran Mansouri.Angiogenesis and the Models of Study Angiogenesis.Yakhteh Medical Journal ,Vol 11, No 4,Winter 2010,Pages:374-381.

16. Kamran Mansouri ,Ali Mostafaei, Manochehr Mirshahi , et al. Human Coagulated Plasma as a Natural and Low Coast Matrix for in vitro Angiogenesis.Iranian Biomedical Journal 13(3):179-183(July 2009).

17. Kamran Mansouri. Ali Mostafaei , Hamid Reza Mohammadi Motlage.Angiogenesis and Tumor .Behbood(2009),Vol 4:305-315.

18. FALANGA A, MARCHETTI M,VIGNOLI A.Coagulation and cancer:biological and Clinical aspects.Journal of Thrombosis and Haemostasis,11:223-233.

19. Davis GE, Senger DR. Endothelial extracellular matrix: Biosynthesis ,Remodeling and functions duringvascular morphogenesis and neovessel stabilization Cric . Res 2005;97:1093-1107.

20. YIHAI CAO. Therapeutic potentials of angiostatin in the treatment of cancer. Haematologica 1999; 84: 643-650.

21. Shukunami C, Hiraki Y. Role of cartilage-derived anti-angiogenic factor, chondromodulin-1, duringendichondral bone formation. Osteoarthr Cartilage 2001; 9: S91-S101.

22. Otrock ZK, Makarem JA, Shamseddine AI. Vascular endothelial growth factor family of ligands andreceptors.Blood Cells,Molecules, Disease J 2007; 38: 258-68.

23. Albini A, Marchisone C, Del Grosso F, Benelli R, Masiello L, Tacchetti C, et al. Inhibition of angiogenesisand vascular tumor growth by

interferon-produving cells,a gene therapy approach. Am J Pathol 2000; 156(4):1381-93.

24. Vernon RB, Sage EH. Between molecules and morphology. Extracellular matrix and creation of vascularform . Am J Pathol 1995;147:873-83.

25. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. New Engl J Med. 1971; 285 (21): 1182-6.

26. Madri JA, Williams SK. Capillary endothelial cell cultures: Phenotypic modulation by matrix components.

27. Bix G, Castello R, Burrows M, Zoeller JJ, Weech M, Iozzo RA, et al. Endorepellin in vivo:targeting the tumorvasculature and retarding cancer growth and metabolism. J Natl Cancer Inst 2006; 98 (22): 1634-46.

28. Zheng MJ. Endostatin derivative angiogenesis inhibitors. Chin Med J 2009; 122(16): 1947-51.

2929.Ribatti D. Endogenous inhibitors of angiogenesis: a historical review. Lewk Res 2009; 33 (5): 638-44.

30. Le TY, Muschal S, Parvda EA, Folkman J, Abdollahi A, Javaherian K. Angiostatin regulates the expression ofantiangiogenic and proapoptotic pathways via targeted inhibition of mitochondrial proteins. Blood 2009;114(9):1727-8.

31. Larsson H, Akerud P, Nordling K, Raub-Segall E, Claesson-Welsh L, Bj?rk I. A novel anti-angiogenic fromantithrombin with retained proteinase binding ability and heparin affinity. J Biol Chem 2001; 267 (15):1196-2002.

32. Folkman J. Angiogenesis. Ann Rev Med 2006; 57: 1-18.

33. Kampaus GD, Colorado PC, Panka DJ, et al. Canstatin, a novel matrix-derived inhibitor of angiogenesis andtumor growth. J Biol Chem 2000; 275 (2): 1209-15.

34. Mongiat M, Sweeney SM, San Antonio JD, lozzo RV. Endorepellin, a novel inhibitor of angiogenesis derivedfrom the C terminus of perlecan. J Biol Chem 2003; 278 (6): 4238-49.

35. Mohammadi Motlagh HR, Mansouri K, Shakiba Y, Keshavarz M, Khodarahmi R, Siami A, et al. [Antiangiogenic effect of aqueous extract of shallot (Allium ascalonicum) bulbs in rat aorta ring model (Persian)].Yakhteh Med J 2009; 11(2): 184-9.

36. Mohammadi Motlagh HR. [The study of anti-angiogenic effects of shallot (Allium hirtifolium) extract andisolation of effective fraction (Persian)]. MS.c Thesis. Tabriz: Azarbayjan Univ Tarbiat Moallem 2008.

37. Keshevarz M. [The study of anti-angiogenic effect of Salvia officinalis on human umbilical vein endothelialcells (Persian)]. MS.c Thesis. Kermanshah: Razi University, 2009.

38. Shakiba Y, Mostafaie A. Inhibition of corneal neovascularization with a nutrient mixture containing Lysine,Proline, ascorbic acid, and green tea extract. Arch Med Res 2007; 38: 789-91.

39. Keshavarz M, Mostafaie A, Mansouri K, Shakiba Y, Mohammadi Motlagh HR. Inhibition of cornealneovascularization with Propolis Extract. Arch Med Res 2009; 40: 59-61.

40. Kummalue T. Molecular Mechanism of Herbs in Human Lung Cancer Cells, J. Med Assoc Thai 2005; 88(11):1725-34.

41. Boehm T, Folkman J, Browder T, O'Relly MS. Antiangiogenic therapy of sperimental cancer does not induceacquired drug resistance. Nature 1997; 390: 404-7.

Coagulation and Angiogenesis in Cancer-Review Article

Kamran Mansouri[1*] , Farhad Oubari[1] , Somayeh Shamllo[1] , Parya Ahmadi[1], Mahboob Kashani[2]

1. Medical Biology Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences , Kermanshah , Iran

2. Department of Laboratory Sciences , Faculty of Paramedics, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

***Corresponding Author:**

Medical Biology Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences , Kermanshah , Iran

Email: Kmansouri@KUMS.ac.i

Abstract

Introduction: Angiogenesis, is involved in development, wound healing and pathological conditions such as tumor growth.Both hemostatic and angiogenic systems are applied to stop bleeding .They were activated through being exposed to subendothelial matrix. Any disturbance in hemostatic and angiogenic system lead to tumor growth and metastasis.

Methods: At first related articles about angiogenesis and coagulation systems, The due systems were searched from valid databases such as WILY ONLINE LIBRARY, ISI web of science, Springer Link, Sciencedirect, Pubmed, google scholar, SID and ISC. Then, the related articles were studied from 2002 to 2014.

Results: In normal condition,angiogenesis occurs through the establishment of balance among proangiogenic , anti-angiogenic,coagulation and anticoagulation factors. These factors and agents support angiogenic system and result consequently in tumor growth ,metastasis and the increase of susceptible patient to coagulopathy.

Conclusion: : The tight regulatory balance between pro- and antiangiogenic factors is disturbed in favor of angiogenic stimulators which lead to cancer development. Coagulation is synergistically activated, so the patient develops the increased risk of a thrombotic event. In addition to their recognized role to regulate coagulation, platelet-derived hemostatic and plasma factors also contribute to the regulation of angiogenesis. Because tumor growth and metastasis depend on angiogenesis, negative regulators angiogenesis have special interest as potential anti-angiogenesis and anti-cancer agents.

Key words: Coagulation, Angiogenesis, Metastasis, Cancer

How to cite this article

Mansouri K, Oubari F, Shamllo S, Ahmadi P, Kashani M. Coagulation and Angiogenesis in Cancer-Review Article . J Clin Res Paramed Sci 2016; 5(1):142-154 .