مروری بر

# فیزیولوژی و پاتوفیزیولوژی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی

**دکتر ثمر معصومی‌مقدم، دکتر محمدحسین پورغلامی**

آزمایشگاه‌های تحقیقاتی سرطان، دانشگاه نیوثاوث‌ولز سیدنی، استرالیا

## ■ مقدمه

در موجودات زنده چند سلولی، مسؤولیت اصلی رساندن اکسیژن و مواد غذایی به سلول‌ها و دور نمودن مواد زاید مانند دی‌اکسیدکربن به عهده عروق خونی می‌باشد. از آنجا که در موجودات زنده هوازی دسترسی ناکافی به اکسیژن نتایج زیانباری به دنبال دارد، سیستم‌های دقیقی جهت تشخیص سطح پایین اکسیژن و افزایش تطابق موثر پدید آمده‌اند که در این‌گونه شرایط از طریق افزایش تعداد گلبول‌های قرمز خون، القای آنژیوژنز یا تشکیل عروق خونی جدید و برنامه‌ریزی مجدد متابولیسم از حالت فسفریلاسیون اکسیداتیو به گلیکولیز بی‌هوازی منجربه افزایش اکسیژن رسانی می‌شوند. به دلیل این نقش اساسی سیستم عروقی در موجودات زنده، تشکیل عروق خونی جدید یا آنژیوژنز به‌طور دقیقی تحت کنترل قرار دارد، به‌طوری که هرگونه عدم تعادل به نفع پیام‌های مولد آنژیوژنز، منجر به القای تشکیل عروق خونی جدید می‌شود که این امر در شرایط فیزیولوژیکی طبیعی، امری نادر است. امروزه با توجه به نقش حیاتی عروق خونی در برخی از بیماری‌ها، تلاش‌های گسترده‌ای آغاز شده است تا با شناخت ساز و کارهای تنظیم‌کننده رشد عروق خونی، نقاط هدف مناسبی برای انجام مداخلات درمانی شناسایی شود(۱).

در حال حاضر، اطلاع از نقش حیاتی VEGF در تشکیل عروق خونی (آنژیوژنز و واسکولوژنز) و لنفاوی (لنفانژیوژنز) در دوران جنینی و پس از تولد و هم‌چنین نقش میانجی‌گری مهم آن در آنژیوژنز تومور، اساس استفاده از مهارکننده‌های این فاکتور

را در درمان بیماری‌های نو رگزا تشکیل می‌دهد.

این مقاله مروری بر ساختار و فیزیولوژی VEGF و نقش آن در پاتوفیزیولوژی بیماری‌ها خواهد داشت.

## ■ آنژیوژنز

در مراحل اولیه آنژیوژنز، عروق موجود یعنی مویرگ‌ها و وریدهای کوچک، دچار اتساع و افزایش تراوایی می‌شوند و متعاقباً فعال‌سازی سلول‌های اندوتلیال رخ می‌دهد. به دنبال تغییرات صورت گرفته، این سلول‌ها که لایه داخلی عروق خونی را تشکیل می‌دهند، محل اولیه را ترک و پس از مهاجرت و تکثیر، نهایتا عروق خونی جدید را به‌وجود می‌آورند.

آنژیوژنز ممکن است فیزیولوژیکی یا پاتولوژیکی باشد. آنژیوژنز فیزیولوژیکی در زمان تولید مثل تکامل و ترمیم زخم قابل مشاهده است. این نوع از آنژیوژنز اکثراً موضعی بوده ـ مانند انعقاد خون در محل زخم و از نظر زمانی، قابلیت محدود شوندگی دارد. به‌عنوان مثال، در تخمک‌گذاری ترمیم زخم و تشکیل جفت، به ترتیب روزها هفته‌ها و ماه‌ها به طول می‌انجامد. در مقابل آنژیوژنز پاتولوژیکی ممکن است سال‌ها ادامه یابد و عروق خونی ایجاد شده در آن برخلاف عروق خونی طبیعی، دارای ناهنجاری‌های ساختاری می‌باشند که به خون‌ریزی از دست دادن پروتئین‌های پلاسما، تخریب و در نتیجه ایجاد علایم منجر خواهد شد(۲).

## ■ کشف و توصیف VEGF

VEGF برای اولین بار در سال ۱۹۸۳ توسط Senger، Dvorak و همکارانشان تحت عنوان «فاکتور تراوایی عروقی» یا VPF ضمن انجام مطالعاتی بر روی مایع آسیت ناشی از تومور مطرح گردید. آن‌ها بر این باور بودند که مایع آسیت ناشی از تومور دارای قابلیتی است که می‌تواند باعث ایجاد تغییراتی در تراوایی عروق صفاقی شود. Ferrara و Henzel بعدها در سال ۱۹۸۹ بخشی از توالی آمینواسیدی پپتیدی را منتشر نمودند که باعث تحریک میتوز در سلول‌های اندوتلیال می‌گردید و در این زمان Connolly و همکارانش این پپتید را محرک بالقوه میتوز در سلول‌های اندوتلیال و تحریک‌کننده آنژیوژنز معرفی نمودند. با توصیف ساختار پروتئینی VPF توسط Senger و همکارانش در سال ۱۹۹۰ مشخص شد که VPF همان VEGF می‌باشد(۳). بعدها ایزوفرم‌های متعددی از VEGF شناخته شد.

## ■ ساختار VEGF

خانواده VGEF شامل VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E و P1GF و گیرنده‌های VEGF-R1, VEGF-R2 و VEGF-R3 می‌باشد.

VEGF-A که معمولا VEGF نامیده می‌شود یکی از اولین پروتئین‌های شناخته شده با قابلیت پیش برندگی آنژیوژنز است که نقش کلیدی آن در رشد عروق خونی در دوران تکامل، بیماری‌زایی و هم‌چنین حفظ و استمرار عملکرد سلول‌های اندوتلیال شناسایی شده است. VEGF-A، به صورت یک گلیکوپروتئین دو رشته‌ای یکسان و متشکل از دو زیر واحد مشابه ۲۳ کیلو دالتونی

موجود می‌باشد.

ژن VEGF-A انسانی شامل ۸ اکسون و ۷ اینترون بینابینی است که در نتیجه «پیرایش جایگزین»، به صورت ۴ ایزوفرم متفاوت VEGF-121, VEGF-165, VEGF-189, و VEGF-206 که هر یک به ترتیب دارای ۱۲۱، ۱۶۵، ۱۸۹ و ۲۰۶ اسید آمینه می‌باشند، موجود است. البته ایزوفرم‌های با شیوع کمتر مانند VEGF-145 و VEGF-183 نیز گزارش شده‌اند(۴).

در میان این ایزوفرم‌ها، VEGF-121 و VEGF-165 به صورت پروتئین‌هایی قابل انتشار به درون مایعات بیولوژیکی ترشح می‌شوند، در حالی که VEGF-189 و VEGF-206 با تمایل فراوان به هپارین و بخش‌های مشابه هپارین، به پروتئوگلیکان‌های هپارین سولفات موجود در بستر سلول‌های اندوتلیال متصل می‌گردند(۲).

VEGF-165 که فاقد واحد آمینواسیدی مرتبط با اکسون ۶ می‌باشد، فراوان‌ترین ایزوفرم VEGF بوده و بیشترین خاصیت القای میتوز را دارا می‌باشد. این ایزوفرم به دو فرم متصل و پروتئین منتشر آزاد موجود است که بخش متصل آن تحت اثر پلاسمین و متالوپروتئینازهای بستر خارج سلولی (MMPs) دستخوش پروتئولیز می‌گردد.

VEGF-121 یک پلی‌پپتید اسیدی است که به دلیل فقدان واحد آمینواسیدی مرتبط با اکسون ۶ و ۷، قادر به اتصال به هپارین و نتیجتاً باقی‌ماندن در بستر خارج سلولی نیست.

ایزوفرم‌های فوق علاوه بر تفاوت در فراهمی زیستی و فعالیت زیستی، از نظر نوع گیرنده‌ای که بدان متصل می‌شوند نیز با یکدیگر متفاوتند. به عنوان مثال، VEGF-165 از طریق بخش‌های کد شده توسط اکسون ۷ به گیرنده‌های تیروزین کینازی VEGF-R1/Flt1 و VEGF-R2/KDR/Flk1 و نیز NRP-1 و NRP-2 متصل می‌شود در حالی که VEGF-145 منحصراً به NRP-1 و NRP-2 اتصال می‌یابند. تعامل VEGF-165 با NRP-1 و NRP-2 منجر به تقویت اثر القایی VEGF-R2 در سلول‌های اندوتلیال می‌شود.

در میان اعضای خانواده VEGF، تنها VEGF-C نمی‌تواند تحت «پیرایش جایگزین» قرار گیرد و سایر اعضا مانند VEGF-B که فعالیت زیستی آن تاکنون به‌طور دقیق شناخته نشده است و VEGF-D که در تولید عروق لنفاوی دخیل می‌باشد. هر یک ایزوفرم‌های متعددی دارند که حاصل پیرایش جایگزین می‌باشند(۴).

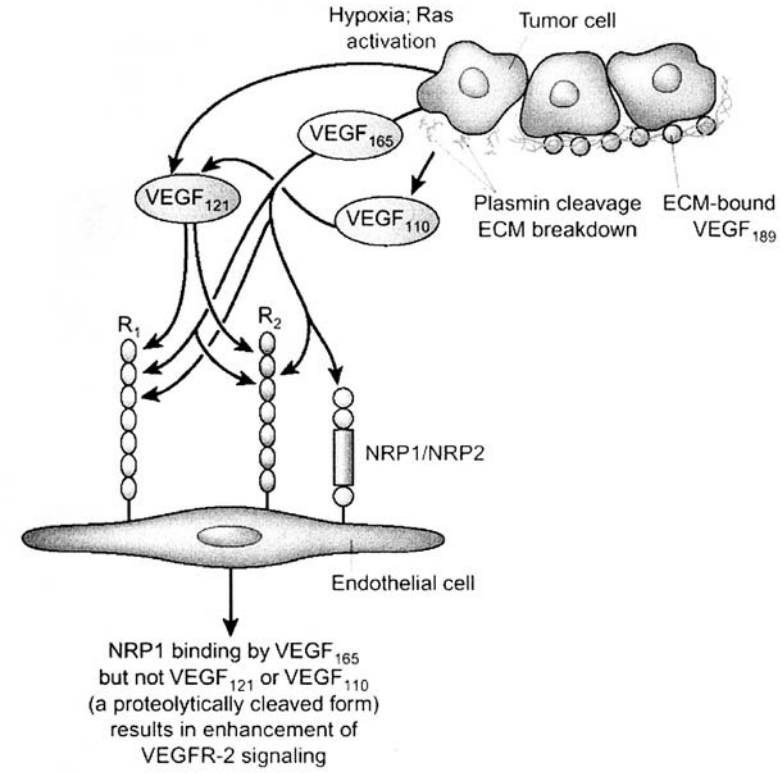
میزان بیان ژن VEGF به شدت در دوران تکامل تنظیم می‌شود، به طوری که غیرفعال نمودن یک آلل منفرد VEGF از طریق غیرفعال نمودن ژن مورد هدف در زمان لقاح می‌تواند منجربه مرگ گردد که خود دلالت بر این دارد که رشد عروق خونی به صورت وابسته به دز توسط VEGF تنظیم می‌شود(۵، ۶).

## ■ گیرنده‌های VEGF

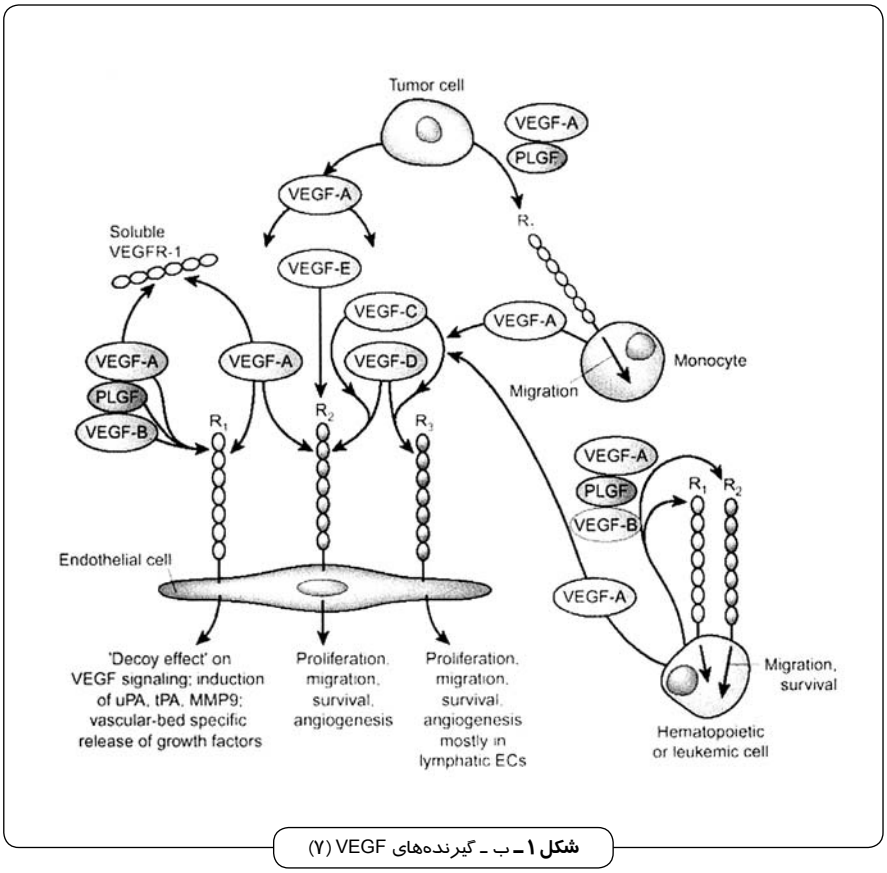
گیرنده‌های VEGF گیرنده‌های تیروزین‌کینازی (RTKs) می‌باشند که در سطح سلول موجود بوده و به میزان قابل توجهی در سلول‌های اندوتلیال بیان می‌شوند(۲). این گیرنده‌ها بر روی سلول‌های مشتق شده از مغز استخوان و بعضی از انواع سلول‌های تومور ال نیز وجود دارند(۷).

به‌طـور کلـی، در میـان سـه گیرنـده VEGF (VEGF-R3, VEGF-R2, VEGF-R1)، دو نوع VEGF-R1 و VEGF-R2 در سلول‌های اندوتلیال عـروق خونی و دو نوع VEGF-R2 و VEGF-R3 در سلول‌های اندوتلیال عروق لنفاوی به عنوان گیرنده‌های القاکننده اصلی ایفای نقش می‌کنند(۲).

با این که VEGF-R3 نیز عضوی از گروه گیرنده‌های تیروزین کینازی محسوب می‌شود اما بیشتر به عنوان گیرنده VEGF-C و VEGF-D ایفای نقش نموده و به VEGF-A متصل نمی‌شود(۱).




**شکل ۱ ـ** الف ـ گیرنده‌های VEGF (۷)

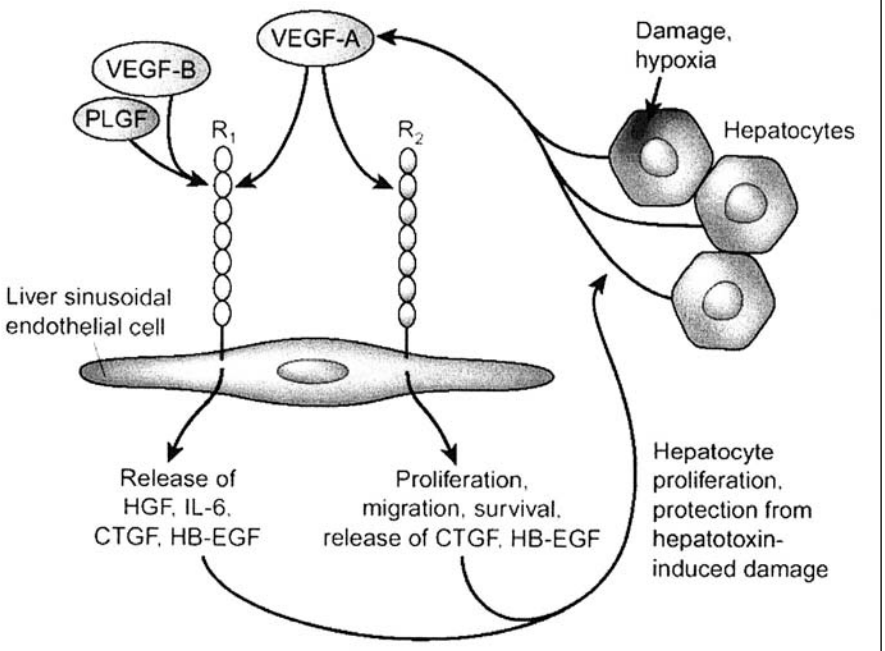



**شکل ۱ــ** ب ـ گیرنده‌های VEGF (۲)

تمایل اتصال VEGF-R1 به VEGF ده برابر بیشتر از VEGF-R2 است ولی به دلیل وجود محدودیت در بیان آن، این گیرنده از طریق تعدیل میزان اتصال VEGF به VEGF-R2 ، به‌عنوان یک تنظیم‌کننده کاهشی در تنظیم فرآیند مربوط عمل می‌نماید(۲).

## ■ بیان و تنظیم

بیان، فراهمی و فعالیت VEGF-A، تحت تاثیر مکانیسم‌های متعددی شامل هیپوکسی تنظیم نامناسب مهارکننده‌های تومور و ژن‌های سرطان‌زا، فاکتورهای رونویسی، واسطه‌های التهاب




**شکل ۱ـ** ج ـ گیرنده‌های VEGF (۷)

و نیروهای مکانیکی مثل کشیدگی سلولی و «تنش برشی» تنظیم می‌شود که در میان آن‌ها هیپوکسی به‌عنوان مهم‌ترین عامل تنظیم‌کننده تولید VEGF محصوب می‌گردد.

ژن VEGF-A یکی از بی‌شمار ژن‌هایی است که توسط «فاکتور القاشونده از طریق هیپوکسی – ۱ آلفا» (HIF-1α) تنظیم می‌شود. در شرایط کمبود اکسیژن ـ مانند آن‌چه در تومورهای توپر و حجیم اتفاق می‌افتد ـ HIF-1β بیان می‌شود و HIF-1α با اتصال به آن، دو رشته‌ای شده و تشکیل یک فاکتور رونویسی را می‌دهد. این فاکتور رونویسی به بخش‌های پاسخ‌دهنده به هیپوکسی (HIF) واقع در ناحیه پیش‌برنده ژن VEGF اتصال می‌یابد.

تعاملات بیشتر با فعال‌سازهای کمکی مرتبط با رونویسی مانند P300 و CBP منجربه تحریک رونویسی از ژن‌های مورد هدف HIF مانند VEGF و VEGF-R1 و تعداد زیادی از ژن‌های تنظیم‌کننده آنژیوژنز، تکثیر سلولی،حیات سلولی، مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده و تحرک سلولی می‌گردد.

این در حالی است که در سطوح طبیعی اکسیژن، VEGF از طریق محصول یک ژن مهارکننده تومور به نام ژن VHL (فون هیپل لیندو) که در تجزیه VEGF نقش دارد، مهار می‌شود. به این ترتیب که سه آنزیم پرولین هیدروکسیلاز اختصاصی و وابسته به اکسیژن (PHD ۱-۳)، تحت شرایط اکسیژن‌رسانی طبیعی پرولین ۴۰۲ و ۵۶۴ را در HIF-1α هیدروکسیله نموده و در نتیجه، تعامل ان را با پروتئین VHL ـ که بخشی از یکE3 یوبیکویتین ـ پروتئین لیگاز است ـ افزایش داده و HIF-1α را هدف تجزیه پروتئوزومی قرار می‌دهد.

در بیمارانی که دارای ژن VHL معیوب هستند (بیماری فون هیپل لیندو)، جهش‌هایی که منجربه از دست رفتن عملکرد ژن مهارکننده تومور VHL می‌شوند باعث آسیب‌رسانی به یوبیکیناسیون و تجزیه پروتئوزومی HIF-1 و در نتیجه افزایش قابل توجه رونویسی VEGF-A می‌گردند(۴).

این روند با افزایش تشکیل عروق خونی، منجربه پیدایش آنژیوم در شبکیه و مخچه(۸) و هم‌چنین فرم تک‌گیر سرطان کلیه (رنال سل کارسینوما) (۴) می‌گردد. لذا در این بیماران استعداد ایجاد سرطان‌های مغز و کلیه بیشتر است که خود دلیلی بر نقش VEGF در بیماری‌زایی تومور است(۸).

نقش القاکنندگی HIF جهت تنظیم VEGF، بیشتر از همه در سرطان کلیه (رنال سل کارسینوما) مشخص شده است.

سایر مسیرهای غیروابسته به HIF نیز قادر به تنظیم رونویسی VEGF در سرطان می‌باشند. ژن سرطان‌زای راس (ras) به دنبال مشارکت در یک مسیر القاکننده و نهایتا با هدف قراردادن مجموعه توالی AP-1 موجود در ناحیه پیشبرنده VEGF-A منجربه فعال‌سازی رونویسی در فرایند تشکیل تومور می‌شود.

ژن VEGF انسانی با دارا بودن هفت مجموعه کانون اتصال به β-catenin/FCT در ناحیه پیشبرنده خود، باعث تسهیل بیان VEGF در سرطان روده بزرگ می‌شود.

سیتوکین‌های التهابی مانند IL-1β ,TNFα, IL-6I و IL-1α و پروستاگلاندین E2 و فاکتورهای رشدی مانند PDGF-BB، EGF، TGFα، TGFβ و فاکتور رشد فیبروبلاستی ۴، یا فاکتور رشد کراتینوسیت همگی به‌عنوان عوامل تحریک‌کننده بیان VEGF گزارش شده‌اند.

علاوه بر این، نیروهای مکانیکی وارد بر سطح سلول مانند کشیدگی سلولی و تنش برشی نیز باعث افزایش بیان VEGF می‌شوند.

پس از بیان ژن VEGF، بخشی از پروتئین ترشح شده با قرار گرفتن در بستر خارج سلولی منبعی از فاکتور رشد قابل دسترس را تشکیل می‌دهدکه در نتیجه پروتئولیز توسط پلاسمین یا متالوپروتئینازهای موجود در بستر، تبدیل به پپتیدهای فعال منتشر و محلول می‌شود.

بیشتر این مولکول‌ها مانند فاکتور رشد

**جدول ۱ـ** تنظیم‌کننده‌های آنژیوژنز (۸)

| مهارکننده‌ها | پیشبرنده‌ها |
|---|---|
| Thrombospondin | VEGF |
| Angiostatin | Acidic fibroblast growth factor |
| Endostatin | Basic fibroblast growth factor |
| Vasostatin | Transforming growth factor-α, β |
| Prolactin | Epidermal growth factor |
| Growth hormone | Tumor necrosis factor-α |
| Canstatin | Angiogenin |
| Tumstatin | Interleukin-8 |
| Interferon-α | Angiopoietin-1, 2 |

فیبروبلاست و متالوپروتئیناز موجود در بستر علاوه بر نقش بالقوه خود در آنژیوژنز، دارای طیف وسیعی از عملکرد با تاثیرگذاری بر روی سیستم‌های دیگر می‌باشند(۸).

## ■ عملکرد بیولوژیکی

VEGF در دوران جنینی و پس از تولد، در تشکیل اولیه (واسکولوژنز) و ثانویه (آنژیوژنز) عروق خونی و شکل‌گیری عروق لنفاوی (لنفانژیوژنز) دخیل می‌باشد. هم حذف آلل منفرد VEGF و هم تخریب ژن هر یک از گیرنده‌های VEGF-R۱ یا VEGF-R۲ می‌تواند به واسطه نقص در تشکیل عروق خونی منجربه مرگ جنینی شوند(۴).

VEGF در مراحل ابتدایی پس از تولد نقش مهمی بر عهده دارد به طوری که مهار نسبی VEGF منجربه افزایش مرگ و میر، توقف رشد و نقص تکامل ارگان می‌گردد(۲). در مطالعات انجام گرفته با استفاده از پادتن‌های ضد VEGF نقص تکامل گلومرول در نوزادان گزارش شده است. بدین ترتیب که حذف انتخابی VEGF در پدوسیت‌ها می‌تواند براساس میزان حذف، منجربه ایجاد بیماری گلومرولی گردد(۷).

در افراد بالغ، VEGF در تعداد بی‌شماری از فعالیت‌ها شامل آنژیوژنز تخمدان، تشکیل استخوان داخل غضروفی، بازسازی بافت، بقای سلول‌های بنیادی خونساز، تنظیم اریتروپوئتین و در فرایندهای بیماری‌زایی مانند بیماری‌های نوساز، خونی، چشمی، التهابی و ایسکمیک دخیل می‌باشد(۴).

VEGF برای ایجاد بستر عروقی در غضروف، رشد طولی استخوان و تشکیل استخوان داخل غضروفی مورد نیاز می‌باشد. در نتیجه، مهار آن در موش‌ها و پستانداران نخستین پایه، نفوذ عروق خونی متافیزیال کاملاً متوقف و تشکیل استخوان اسفنجی دچار اختلال می‌گردد. در این شرایط علی‌رغم آن‌که تکثیر، تمایز و بلوغ کندروسیت‌ها طبیعی باقی می‌ماند، جذب کندروسیت‌های هیپرتروفیک مهار و در نتیجه، ناحیه کندروسیت‌های هیپرتروفیک گسترش قابل توجه می‌یابد.

امروزه نقش VEGF در رشد فولیکول و تکامل جسم زرد، از طریق القای سلول‌های اندوتلیال عروقی و تکثیر مویرگ‌های جدید (آنژیوژنز لوتئال) و تعامل آن با VEGF (EG-VEGF با منشا غدد درون ریز) جهت تنظیم چرخه مربوط در تخمدان به اثبات رسیده است(۷).

هم‌چنین یافته‌های اخیر بر نقش VEGF جهت نگهداری شبکه عروقی موجود در برخی از ارگان‌ها شامل روده کوچک، بخش درون‌ریز لوزالمعده

تیروییدو کبد افراد بالغ دلالت دارد، به‌گونه‌ای که بدون آن، پیچیدگی شبکه مویرگی دچار پسرفت نسبی می‌گردد(۹).

VEGF در آنژیوژنز تومور نیز دخیل می‌باشد. به دنبال ترشح فاکتورهای شیمیوتاکتیک، PDGF-AA و VEGF-A از سلول توموری، به ترتیب فیبروبلاست‌ها، منوسیت‌ها و ماکروفاژها به بستر تومور می‌آیند و در این شرایط (آنژیوژنز تومور) VEGF علاوه بر سلول‌های توموری از این سلول‌های ارتشاحی نیز ترشح می‌شود.

در سلول‌هایی مانند سلول‌های عصبی استئوبلاست‌ها، سلول‌های مجرای لوزالمعده سلول‌های پیش‌ساز شبکیه و مگاکاریوسیت‌ها VEGF-R2 در سطحی پایین‌تر از سلول‌های اندوتلیال عروقی بیان می‌شود که این امر اختصاصی بودن VEGF را برای سلول‌های اندوتلیال تا حدودی توجیه می‌کند. از سوی دیگر بیان VEGF-R2 در سلول‌های اندوتلیال تومور چندین برابر بیشتر از بیان آن در سلول‌های اندوتلیال سیستم عروق خونی طبیعی است. از این رو، بیان VEGF در مناطق ایسکمیک، توام با تنظیم افزایشی VEGF-R2 در سلول‌های اندوتلیال عروق تومور، می‌تواند اختصاصی بودن آنتاگونیست‌های VEGF و خوش‌خیمی نسبی عوارض جانبی آن‌ها را توضیح دهد.

مهار VEGF از دو طریق منجربه بازگشت سیستم عروقی تومور به حالت عادی می‌شود: کاهش دانسیته عروق بسیار ریز و معکوس نمودن روند غیرطبیعی جداشدگی پریسیت‌های تومور از اندوتلیوم تومور. این روند عادی‌سازی عروق، فشار بینابینی تومور را تغییر داده و اجازه می‌دهد تا عوامل شیمی درمانی به شکل بهتری به تومور دسترسی یابند. نتیجه آن که در کارآزماییهای بالینی زمینه برای افزودن موفق درمان ضد آنژیوژنز به رژیم شیمی درمانی فراهم می‌شود(۴).

فعالیت‌هایی که VEGF به نفع آنژیوژنز انجام می‌دهد، عمدتاً از طریق فعال‌سازی VEGF-R3 صورت می‌پذیرد. اگرچه تمایل VEGF در اتصال به VEGF-R1 از تمایل آن به VEGF-R2 بیشتر است، اما مسؤول بیشتر فعالیت‌های آنژیوژنزی VEGF مانند تراوایی، تکثیر، مهاجرت و بقای سلول‌های اندوتلیال عروقی، VEGF-R2 می‌باشد. فعالیت تیروزین کینازی ناشی از اثر تحریکی VEGF بر روی VEGF-R1 ضعیف‌تر از فعالیت ناشی از اثر تحریکی آن بر VEGF-R2 است. از این رو، به نظر می‌رسد VEGF-R1 با به دام انداختن VEGF، به‌عنوان تنظیم‌کننده کاهشی فعالیت VEGF-R2 عمل می‌نماید و حذف ژنتیکی VEGF-R1 منجربه رشد بیش از اندازه سیستم عروقی و مرگ جنینی می‌گردد(۱۰-۴) اما با کمال تعجب، با حذف ژنتیکی قلمرو تیروزین کینازی VEGF-R1 در موش‌ها، مرگ و میر جنینی دیده نمی‌شود که می‌تواند حاکی از این مطلب باشد که قلمروهای خارج غشایی و بین غشایی گیرنده VEGF برای در اختیار گرفتن VEGF کفایت می‌نمایند(۱۱). هم‌چنین مهاجرت و شیمیوتاکسی منوسیت‌ها در پاسخ به VEGF نیز نیازمند قلمرو تیروزین کینازی VEGF-R1 است.

اخیراً تحریک VEGF-R1 را با القا متالوپروتئیناز-۹

در بستر سلول‌های اندوتلیال ریه و تسهیل متاستاز ریه مرتبط دانسته‌اند. در مطالعات اخیر بر نقش VEGF-R1 در خون‌سازی و فراخوانی سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال (۷-۴) و نیز محافظت از کبد در برابر آسیب‌های سمی از طریق القای آزادسازی IL-6 ، HGF و سایر فاکتورهای محرک سلول‌های کبدی و در نتیجه تکثیر سلول‌های مزبور تاکید شده است(۷).

VEGF-R2 هنگام اتصال VEGF به آن، دو رشته‌ای شده و تحت اتوفسفریلاسیون تیروزین کیناز قرار می‌گیرد که به نوبه خود آبشارهای القاکننده متعددی را فعال می‌کند. همانندسازی DNA و تکثیر سلولی از هر دو مسیر MAPK و Ras-Raf-MEK-ERK، بقای سلولی از طریق فعال‌سازی Akt/PKB و PI3 کیناز و مهاجرت سلولی از مسیر FAK و Paxillin/PI3، Aktکیناز و یا فعال شدن MAPK انجام می‌شود(۴).

## ■ VEGF و بیماری

VEGF عامل کلیدی موثر در بسیاری از فرآیندهای بیماری‌زا در دوران پس از تولد و در بزرگسالان می‌باشد. از این رو، به‌عنوان یک هدف در درمان‌های دارویی مورد استفاده در حال و آینده در نظر گرفته می‌شود. بیماری‌های نوساز (تومورهای توپر و بدخیمی‌های خونی)، بیماری‌های چشمی، التهابی، عروقی و ایسکمیک نمونه‌ای از این موارد می‌باشند.

افزایش زیاد آنژیوژنز منجربه بیماری‌هایی مانند سرطان، بیماری‌های چشمی و التهابی و آنژیوژنز ناکافی باعث بیماری‌هایی مانند ایسکمی قلبی بیماری‌های عروق محیطی، اختلال در ترمیم زخم و غیره می‌شود(۴).

شواهد فراوانی مبنی بر اهمیت VEGF در دستگاه عصبی مرکزی نیز وجود دارد که به این موضوع در مقالات بعدی پرداخته خواهد شد(۱).

نقش مرکزی VEGF در آنژیوژنز تومور و بیماری‌های نوساز کاملاً تایید شده است. گرچه VEGF تنها یکی از چندین فاکتور متعدد در پیشبرد آنژیوژنز می‌باشد، ولی چنانچه به تنهایی هدف گیرنده‌های محلول VEGF و یا پادتن‌های منوکلونال ضد VEGF قرار گیرد امکان آسیب قابل توجه به آنژیوژنز و رشد تومور وجود دارد.

این نقش محوری VEGF در آنژیوژنز تومور می‌تواند تا حدی مربوط به قابلیت آن در القای میتوز و مشارکت آن در تعداد زیادی از فرآیندهای آنژیوژنز (مانند تکثیر سلول‌های اندوتلیال، مهاجرت، بقای سلول و شیمیوتاکسی) باشد که با مهار رقابتی VEGF ممکن است بتوان جلوی این نقش‌آفرینی را گرفت. در حمایت از این عقیده یعنی وابستگی تومور به آنژیوژنز و VEGF، مشاهداتی مبنی بر ارتباط تعداد زیادی از سرطان‌ها مانند ملانوم، سرطان روده بزرگ،معده، پستان، تخمدان، ریه و کلیه (RCC) با بیان VEGF mRNA موجود است که براساس این مشاهدات، در انواعی از تومور که در آن‌ها بیان VEGF mRNA به میزان بیشتری انجام می‌شود (مثل RCC)، از نظر آماری میزان بقای پنج ساله بیماران کمتر است(۴). در تمامی این تومورها افزایش بیان VEGF به خوبی به

اثبات رسیده است.

هدف‌گیری VEGF توسط پادتن‌های منوکلونال و مهارکننده‌های مولکول‌های کوچک و اثربخشی آن در درمان RCC، سرطان پستان، ریه و سرطان متاستاتیک روده بزرگ، نقش VEGF را در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های نوساز انسانی مشخص‌تر می‌نماید.

Avastin (bevacizumab) نخستین عامل ضد VEGF بود که جهت درمان سرطان (کلیه و روده بزرگ) در سال ۲۰۰۴ مورد تایید FDA قرار گرفت. هم‌اکنون تاثیر عوامل متعدد دیگری بر روی سیستم VEGF (VEGF-R2, VEGF) تیروزین کینازها و غیره در حال بررسی است. شایان ذکراست علی‌رغم اثبات اثربخشی این عوامل بر روی مدل‌های حیوانی، تاکنون میزان سودمندی آن‌ها در بیماران مبتلا به سرطان مشخص نشده است.

علاوه بر تومورهای توپر، بسیاری از بدخیمی‌های خونی مانند لنفوم سلول T، لوسمی لنفوپلاستیک حاد، لنفوم بورکیت، لوسمی لنفوسیتیک حاد و لوسمی میلوسیتیک مزمن هم با افزایش بیان VEGF در ارتباط می‌باشند(۱۲).

VEGF به‌طور مشابهی در نو رگزایی بیماری‌زا در بسیاری از بیماری های چشمی در انسان مانند زوال وابسته به سن لکه زرد (AMD)، رتینوپاتی دیابتی (DR)، رتینوپاتی ناشی از نارس بودن انسداد ورید شبکیه و نو رگزایی قرنیه و عنبیه نقش دارد.

این بیماری‌ها علی‌رغم وجود تفاوت‌هایی واضح در فرآیند پیچیده بیماری‌زایی، همگی با تنظیم افزایشی VEGF ناشی از ایسکمی، نو رگزایی ناشی از آن و نشت عروقی همراه می‌باشند که در نهایت ممکن است به اختلالاتی هم‌چون خون‌ریزی زجاجیه، دکولمان شبکیه، گلوکوم نو رگزا و نابینایی بیانجامد.

اثربخشی عوامل ضد VEGF به‌عنوان درمانی موثر در AMD نو رگزا نیز به اثبات رسیده است(۴).

در مطالعات اخیر به نقش VEGF و EG-VEGF در ایجاد نشانگان تخمدان پلی‌کیستیک (PCO) ـ که امروزه به‌عنوان یکی از علل نازایی مطرح است ـ از طریق القای آنژیوژنز و در نتیجه تکثیر و افزایش عروق خونی اشاره شده است(۷).

VEGF هم‌چنین به‌عنوان عاملی دخیل در بیماری‌زایی آندومتریوز مطرح شده است(۱۳). براساس تحقیقات انجام شده، خنثی‌سازی VEGF و PLGF توسط Flt-1 محلول آزاد شده از جفت از طریق کاهش مقادیر آزاد آن‌ها در گردش خون منجربه بروز مسمومیت حاملگی (پره اکلامپسی) می‌گردد(۷).

سایر بیماری‌های مرتبط با VEGF عبارتند از: بیماری‌های التهابی مانند آرتریت روماتویید پسوریازیس، التهابات پوستی مزمن و تصلب شرایین؛ بیماری‌های عروقی مانند همانژیوم کودکان و اختلالات ایسکمی مانند ایسکمی عضله قلب، ایسکمی اندام و ایسکمی کانونی مغز(۱۴).

با توجه به اهمیت VEGF در بیماری‌های نوساز در مقاله بعدی اختصاصاً به نقش آن در تومورها پرداخته خواهد شد.

**منابع**


**1.** Loges S, Roncal C, Carmeliet P. Development of targeted angiogenic medicine. J Thromb Haemost 2009; 7(1): 21-33.

**2.** Pourgholami MH. Morris DL. Inhibitors of Vascular Endothelial Growth Factor in Cancer. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem 2008; 6(4): 343-347.

**3.** Senger DR. Galli SJ. Dvorak AM. Perruzzi CA. Harver VS. Dvorak HF. Tumor cells secrete a vacular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. Science 1983; 219(4587): 983-985.

**4.** Ho QT. Kuo CJ. Vascular endothelial growth factor: biology and therapeutic applications. Int J Biochem Cell Biol 2007; 39(7-8): 1349-1357.

**5.** Carmeliet P. Ferreira V. Breier G. Pollefeyt S. Kieckens L. Gertsenstein M. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. Nature 1996; 380: 435-439.

**6.** Rerrara N. Carver-Moore K. Chen H. Dowd M. Lu L. O'Shea KS. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. Nature 1996; 380: 439-442.

**7.** Ferrara N. Gerber HP. LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nature 2003; 9: 669-676.

**8.** Ferrara N. VEGF as a therapeutic target in cancer. Oncology 2005; 69(suppl 3): 11-16.

**9.** Kamba T. Tam BY. Hashizume H. Haskell A. Sennino B. Mancuso MR. VEGF dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006; 290: H560-H576.

**10.** Fong GH. Rossant J. Gertsenstein M. Breitman ML. The role of Flt-1 receptor tyrosine kinase in regulating the assembly of vascular endothelium. Nature 1995; 376: 66-70.

**11.** Hiratsuka S. Minowa O. Kuno J. Noda T. Shibuya M. Flt-1 lacking the tyrosine kinase domain is sufficient for normal development and angiogenesis in mice. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 4: 9349-9354.

**12.** Gerber HP. Ferrara N. The role of VEGF in normal and neoplastic hematopoiesis. J Mol Med 2003; 81: 20-31.

**13.** McLaren J. Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids. J Clin Invest 1996; 98: 482-489.

**14.** Celletti FL. Waugh JM. Amabile PG. Brendolan A. Hilfiker PR. Dake MD. VEGF enhances atherosclerotic plaque progression. Nat Med 2001; 7: 425-429.