

رگ‌زایی (آنژیوژنز)

تألیف و تدوین:

دکتر رضا رهبر قاضی

عضو هیات علمی مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

وحید سیاوشی

دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران

دکتر آیسار ضابخش

دانشجوی دکتری تخصصی

(PhD) فارمماکولوژی، دانشگاه

علوم پزشکی تبریز

دکتر عاطفه عراقی

عضو هیات علمی دانشگاه

تخصصی فناوری‌های نوین، آمل

فرزین جاوید و عارف دلخوش

دانشجوی دکتری حرفه‌ای

دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی

تبریز

نگار سلیمانی

دانشجوی دکتری تخصصی (PhD)

زیست‌شناسی سلولی و مولکولی،

دانشگاه تهران

دکتر محمد زمانی

عضو هیات علمی دانشکده

دامپزشکی، دانشگاه شهید باهنر

کرمان

سهیلا منتظر صاحب

دانشجوی دکتری تخصصی (PhD)

بیوتکنولوژی دارویی، دانشگاه علوم

پزشکی تبریز

عنوان و نام پدیدآور	رگ زایی (آنژیوژنز)
مشخصات نشر	تبریز: انتشارات پزشکی شروین، ۱۳۹۳.
مشخصات ظاهری	۲۶۰ ص: مصور (رنگی)، جدول، نمودار
شابک	۹۷۸-۶۰۰-۷۱۲۸-۳۱-۲
وضعیت فهرست نویسی	فیبای مختصر
یادداشت	این مدرک در آدرس http://opac.nliai.ir قابل دسترسی است.
یادداشت	رضا رهبر قاضی، نگار سلیانی، محمد زمانی، سهیلا منتظر صاحب، وحید سیاوشی، آیسا رضابخش، عاطفه عراقی، عارف دلخوش
شناسه افزوده	رضا رهبر قاضی، رضا
شماره کتابشناسی ملی	۳۷۶۸۰۸۲

این کتاب را می‌توانید با تخفیف از سایت انتشارات الوین به آدرس www.ElvinPub.com خرید نمایید.

نام کتاب: رگ‌زایی (آنژیوژنز)

تألیف و تدوین: دکتر رضا رهبر قاضی - نگار سلیانی - دکتر محمد زمانی - سهیلا منتظر صاحب - وحید سیاوشی - دکتر آیسا رضابخش - دکتر عاطفه عراقی - فرزین جاوید - عارف دلخوش

ناشر: انتشارات پزشکی شروین shervinpub@gmail.com

به سفارش دانشگاه علوم پزشکی تبریز

لیتوگرافی: نگین

چاپ: البرز

صحافی: البرز

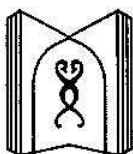
شمارگان: ۱۰۰۰ جلد

نوبت چاپ: اول، ۱۳۹۳

قیمت: ۲۰۰/۰۰۰ ریال

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۷۱۲۸-۳۱-۲

مراکز بخش: تبریز - انتشارات الوین - تلفن ۸۴ ۴۴ ۵۵۶ ۰۴۱۳ - فروش و سفارشات در کل کشور: ۴۱۱ ۴۴۸۴ ۰۹۳۰
 تبریز - خیابان بیلاکوه - روبروی مسجد کلانتر باغمیشه - کتابفروشی عطا - تلفن: ۰۴۱۳۶۵۷۶۸۹۶ - ۰۹۳۷۲۸۳۱۷۰۶
 تبریز - خ گلگشت - روبروی دانشکده تغذیه - خیابان ایرانسل - موسسه پارس کپی - ۰۴۱۳۳۵۹۹۱۴ - ۰۹۱۴۳۱۹۰۰۲۳



پیش‌گفتار	۹
فصل اول: مکانیسم‌های پایه‌ای رگ‌زایی	۱۱
۱-۱- آنژیوژنز یا رگ‌زایی	۱۱
۱-۲- فاکتورهای رشد سلول‌های آندوتلیال	۱۳
۱-۲-۱- گیرنده‌های فاکتور رشد VEGF	۱۶
۱-۲-۱-۱- گیرنده‌ی VEGFR-1	۱۷
۱-۲-۱-۲- گیرنده‌ی VEGFR-2	۱۷
۱-۲-۱-۳- گیرنده‌ی VEGFR-3	۱۹
۱-۲-۲- گیرنده‌های Tie و لیگاند‌های آنژیوپوئیتین‌ها (Ang)	۲۱
۱-۲-۳- نوروفلین‌ها	۲۷
۱-۴- مکانیسم‌های دخیل در تولید رگ و تولید شریان	۲۸
۱-۴-۱- آنژیوژنز: جوانه‌زدن و بازسازی	۳۲
۱-۴-۱-۱- اتساع رگ، نفوذپذیری لایه‌ی آندوتلیال و حمایت پیرامون آندوتلیالی	۳۲
۱-۴-۱-۲- مهاجرت و تکثیر سلول‌های آندوتلیال	۳۳
۱-۴-۱-۳- ایجاد حفره‌ی لوله‌ای شکل	۳۵
۱-۴-۱-۴- بقاء سلول‌های آندوتلیال	۳۶
۱-۴-۱-۵- تمایز سلول‌های آندوتلیال در جهت کارکرد	۳۷
۱-۴-۱-۶- بازسازی رگی	۳۸
۱-۴-۱-۷- سرنوشت سلول‌های عضلانی صاف	۳۸
۱-۴-۱-۸- فراخوانی و رشد سلول‌های عضلات صاف	۳۹
۱-۴-۱-۹- شریان‌زایی	۴۰
۱-۵- پری‌سیت‌ها در ساختار ریز عروقی	۴۱
۱-۶- حفظ ساختار رگ	۴۵
۱-۷- پایه مولکولی و سلولی روند آنژیوژنز	۴۸
۱-۸- تأثیر هیپوکسی بر فاکتورهای رگ‌زا	۵۰
۱-۹- نقش سلول‌های آندوتلیال و پیش‌سازهای آنها در ترمیم	۵۲
منابع فصل اول	۵۷
فصل دوم: اهمیت آنژیوژنز در سرطان	۶۴
۱-۲- فاکتورهای مثبت دخیل در آنژیوژنز: عوامل پروآنژیوژنیک، گیرنده‌های اتصال	۶۵
۱-۱-۲- عوامل پروآنژیوژنیک	۶۵

۶۵	۱-۱-۱-۲-۱-۱-۱-۲ VEGF فاکتور
۶۶	۲-۱-۱-۲-۱-۱-۲ bFGF (FGF-2) فاکتور
۶۷	۳-۱-۱-۲-۱-۱-۲ آنژیوپوئین ها و گیرنده های تیروزین کینازی
۶۹	۲-۲-۱-۱-۲-۱-۱-۲ گیرنده های اتصال
۷۰	۱-۲-۲-۱-۱-۲-۱-۲ Cilengitide (EMD-121974)
۷۱	۲-۲-۲-۱-۱-۲-۱-۲ Abergrin (Medi-522)
۷۱	۳-۲-۲-۱-۱-۲-۱-۲ Volociximab
۷۱	۴-۲-۲-۱-۱-۲-۱-۲ CNT0 95
۷۲	۳-۲-۲-۱-۱-۲-۱-۲ آنزیم های پروتولیتیک
۷۲	۱-۳-۲-۱-۱-۲-۱-۲ سیستم ماتریکس متالوپروتیناز (MMP)
۷۲	۲-۳-۲-۱-۱-۲-۱-۲ سیستم اورو کیناز / پلاسمینوژن
۷۳	۳-۳-۲-۱-۱-۲-۱-۲ VEGF پروتئولیز القاء شده بوسیله
۷۴	۴-۲-۲-۱-۱-۲-۱-۲ مهارکننده های آندوزن آنژیوژنز
۷۵	۵-۲-۲-۱-۱-۲-۱-۲ سنجش کمی (Quantitative assay) آنژیوژنز
۷۶	۶-۲-۲-۱-۱-۲-۱-۲ اهمیت آنژیوژنز در تعیین پیش آگهی نومورها
۷۷	۷-۲-۲-۱-۱-۲-۱-۲ عدم مقاومت دارویی به درمان های آنتی آنژیوژنیک مستقیم- اثر
۷۸	۸-۲-۲-۱-۱-۲-۱-۲ نقش آنژیوژنز در بدخیمی های خونی
۷۸	۹-۲-۲-۱-۱-۲-۱-۲ داروهای آنتی آنژیوژنیک
۸۲	۱۰-۲-۲-۱-۱-۲-۱-۲ سایر درمان های علیه آنژیوژنز در نومورها
۸۲	۱-۱۰-۲-۱-۱-۲-۱-۲ ژن ترابی
۸۲	۲-۱۰-۲-۱-۱-۲-۱-۲ فاکتور رونویسی القا شونده بوسیله هیپوکسی (HIF)
۸۳	۳-۱۰-۲-۱-۱-۲-۱-۲ مرفین
۸۳	۴-۱۰-۲-۱-۱-۲-۱-۲ میکرو آر- ان - ای ها به عنوان کلیدهای داخل سلولی آنژیوژنز
۸۵	۱۱-۲-۲-۱-۱-۲-۱-۲ چشم اندازها و زمینه های تحقیقاتی آینده
۹۲	فصل سوم: ویژگی های کشت سلول های آندوتلیال
۹۲	۱-۳-۲-۱-۱-۲-۱-۲ آندوتلیوم مغز استخوان
۹۴	۱-۱-۳-۲-۱-۱-۲-۱-۲ ویژگی های سلول های آندوتلیال مغز استخوان
۹۴	۱-۱-۳-۲-۱-۱-۲-۱-۲ مارکرهای هیستوشیمیایی
۹۵	۲-۱-۳-۲-۱-۱-۲-۱-۲ ویژگی های ظاهری
۹۶	۳-۱-۳-۲-۱-۱-۲-۱-۲ میکروسکوپ الکترونی
۹۶	۴-۱-۳-۲-۱-۱-۲-۱-۲ منشأ سلول
۹۷	۲-۳-۲-۱-۱-۲-۱-۲ آندوتلیوم بافت مغز

- ۹۷..... ۱-۲-۳- مغز و سلول‌های آندوتلیال محیطی
- ۹۹..... ۲-۲-۳- سلول‌های آندوتلیال مغز در محیط کشت
- ۱۰۰..... ۳-۲-۳- موارد کشت سلول‌های آندوتلیال عروق مغزی
- ۱۰۲..... ۴-۲-۳- مدل‌های *in vitro* سد خونی- مغزی
- ۱۰۲..... ۱-۴-۲-۳- مقاومت الکتریکی سلول‌های آندوتلیال
- ۱۰۳..... ۲-۴-۲-۳- نفوذپذیری سلول‌های آندوتلیال به ترکیبات بدون حامل
- ۱۰۳..... ۳-۴-۲-۳- پیچیدگی اتصالات محکم
- ۱۰۴..... ۴-۴-۲-۳- مارکرهای مشخص
- ۱۰۴..... ۱-۴-۴-۲-۳- مارکرهای سلول آندوتلیال
- ۱۰۴..... ۲-۴-۴-۲-۳- مارکرهای سد خونی - مغزی
- ۱۰۴..... ۳-۴-۴-۲-۳- مارکرهای مولکول‌های اتصال
- ۱۰۵..... ۱-۳-۳- شناسایی آلودگی سلولی در کشت سلول‌های آندوتلیالی سد خونی مغزی
- ۱۰۷..... ۴-۳- جداسازی کشت و ویژگی‌های آندوتلیوم عروق کوچک بافت چربی پستان انسان
- ۱۰۹..... ۱-۴-۳- جداسازی سلول‌های آندوتلیال عروق کوچک پستان انسان (HuMMEC)
- ۱۰۹..... ۲-۴-۳- ویژگی‌ها و توانایی‌های عملکردی سلول‌های آندوتلیال عروق ریز بافت پستان انسان
- ۱۱۰..... ۳-۴-۳- شناسایی و مشخصات ایستروستروژینی سلول‌های آندوتلیال عروق ریز بافت پستان انسان
- ۱۱۰..... ۱-۳-۴-۳- فاکتور فون ویلبراند (vWF)
- ۱۱۱..... ۲-۳-۴-۳- شاخص PECAM-1 (CD31)
- ۱۱۲..... ۳-۳-۴-۳- شاخص EN4
- ۱۱۲..... ۴-۳-۴-۳- شاخص سلکتین E
- ۱۱۳..... Qbend 10 / anti-CD34 ۶-۳-۴-۳
- ۱۱۳..... H4-7133 ۷-۳-۴-۳
- ۱۱۴..... UEA-1 ۸-۳-۴-۳
- ۱۱۴..... ۴-۴-۳- ویژگی‌های عملکردی رده‌ی سلولی HuMMEC
- ۱۱۴..... ۱-۴-۴-۳- جذب Dil-Ac-LDL
- ۱۱۵..... ۲-۴-۴-۳- فعالیت آنزیم میدل آنژیوتانسین (ACE)
- ۱۱۷..... ۱-۵-۳- محیط کشت سلول‌های آندوتلیال عروق ریز بافت جلد انسان
- ۱۱۸..... ۲-۵-۳- آندوتلیوم مویرگی بافت چربی
- ۱۱۸..... ۳-۵-۳- منشاء سلول‌ها
- ۱۲۰..... ۶-۳- آندوتلیوم سیستم تناسلی ماده
- ۱۲۰..... ۱-۶-۳- ویژگی‌های سلول‌های آندوتلیال جسم زرد
- ۱۲۰..... ۲-۶-۳- ویژگی‌های سلول‌های آندوتلیال مایع رویی دسیدوا

۱۲۱.....	۳-۶-۳- منشاء سلول‌ها
۱۲۱.....	۳-۶-۴- سایر ویژگی‌ها
۱۲۲.....	۳-۷- جفت
۱۲۲.....	۳-۸- سلول‌های آندوتلیال مویرگی سینوویال
۱۲۶.....	منابع فصل سوم
۱۳۰.....	فصل چهارم: سلول‌های اجداد یا پیش‌ساز آندوتلیال
۱۳۱.....	۴-۱- منشاء سلول‌های پیش‌ساز آندوتلیال
۱۳۲.....	۴-۱-۱- منشاء و تمایز سلولهای پیش‌ساز آندوتلیالی از منابع سلول‌های بنیادی خون‌ساز و غیرخونساز
۱۳۳.....	۴-۲- سلول‌های پیش‌ساز آندوتلیال از منشاء غیر مغز استخوان
۱۳۴.....	۴-۳- مکانیسم آزادسازی EPC از مغز استخوان
۱۳۷.....	۴-۴- خصوصیات سلول‌های پیش‌ساز آندوتلیالی
۱۴۰.....	۴-۵- سلول‌های پیش‌ساز آندوتلیال در حال گردش (CEPs)
۱۴۳.....	۴-۶- محرک و مهار کننده‌های EPC در سایت های فعال نورگزایی
۱۴۴.....	۴-۷- تفاوت‌های بین سلول‌های پیش‌ساز آندوتلیال و سلول‌های بنیادی خون‌ساز
۱۴۴.....	۴-۸- منوسیت‌ها و ماکروفاژها به عنوان منبعی از سلول‌های پیش‌ساز آندوتلیال
۱۴۵.....	۴-۹- مشارکت سلول‌های پیش‌ساز آندوتلیال در عروق‌زایی تومور
۱۴۷.....	۴-۱۰- بلوغ سلول‌های پیش‌ساز آندوتلیالی
۱۴۸.....	۴-۱۱- نقش سلولهای پیش‌ساز آندوتلیالی در نورگزایی
۱۴۹.....	۴-۱۲- عملکرد بیولوژیکی و فیزیولوژیکی مارکرهای مختلف سلول‌های پیش‌ساز آندوتلیال
۱۵۰.....	۴-۱۳- تنظیم عملکرد سلول‌های پیش‌ساز آندوتلیال
۱۵۱.....	۴-۱۳-۲- آنژیوژنین (Ang)
۱۵۱.....	۴-۱۳-۳- آنژیوپروتئین‌ها
۱۵۲.....	۴-۱۴- شرایط تاثیر گذار بر تعداد سلول‌های پیش‌ساز آندوتلیال در محیط داخل بدن
۱۵۳.....	منابع فصل چهارم
۱۵۹.....	فصل پنجم: برهم‌کنش سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سلول‌های آندوتلیالی
۱۵۹.....	۵-۱- مقدمه
۱۶۰.....	۵-۲- مهاجرت عرضی آندوتلیالی سلول‌های بنیادی مزانشیمی
۱۶۰.....	۵-۲-۱- چسبندگی عروقی سلول‌های بنیادی مزانشیمی
۱۶۴.....	۵-۲-۲- مهاجرت عرضی آندوتلیالی
۱۶۵.....	۵-۳- واکنش متقابل سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سلول‌های آندوتلیالی در رگ‌زایی
۱۶۵.....	۵-۳-۱- برهم‌کنش فیزیکی سلول‌های بنیادی مزانشیمی و آندوتلیالی
۱۶۹.....	۵-۳-۲- برهم‌کنش پاراکرینی سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سلول‌های آندوتلیال

۱۷۲.....	۴-۵- تمایز شبه آندوتلیالی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی
۱۷۵.....	۵-۵- نقش سلول‌های بنیادی مزانشیمی در رگ‌زایی سلول‌های توموری
۱۷۵.....	۵-۵-۱- اثرات تحریکی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در رگ‌زایی تومورها
۱۷۷.....	۵-۵-۲- اثرات مهار سلول‌های بنیادی مزانشیمی در رگ‌زایی توموری
۱۸۰.....	منابع فصل پنجم
۱۹۰.....	فصل ششم: کاربرد تکنیک‌های پروتئومیکس در تعیین ناهمگنی فنوتیپی آندوتلیوم عروقی
۱۹۲.....	۶-۱- پروتئومیکس عروقی کاربردی در مقیاس بزرگ
۱۹۲.....	۶-۲- استراتژی‌های هدف‌گیری در نمایش فازی
۱۹۳.....	۶-۳- هدف‌گیری <i>in vitro</i>
۱۹۳.....	۶-۳-۱- غربال‌گری گیرنده‌های جدا شده در سیستم عاری از سلول
۱۹۵.....	۶-۳-۲- ارزیابی تنوع مولکولی سطوح سلول‌ها
۱۹۸.....	۶-۴- هدف‌گیری <i>in vivo</i>
۱۹۸.....	۶-۴-۱- تکنولوژی هدف‌گیری عروق
۲۰۰.....	۶-۴-۲- مولکول‌های سطح سلول‌های آندوتلیال در رگ‌های خونی
۲۰۵.....	۵-۶- درمان‌های هدفمند
۲۰۷.....	منابع فصل ششم
۲۱۲.....	فصل هفتم: کاربرد تکنیک ژنومیکس در تعیین ناهمگنی فنوتیپی آندوتلیوم عروقی
۲۱۴.....	۷-۱- ژنومیکس و تنوع آندوتلیال
۲۱۸.....	۷-۱-۱- تکنیک ارزیابی ناهمگنی سلول‌های کشت داده شده آندوتلیال انسانی در سطح ژنومی
۲۲۶.....	منابع فصل هفتم
۲۳۰.....	فصل هشتم: شبکه‌های رونویسی و دودمان آندوتلیالی
۲۳۰.....	۸-۱- مکانیسم‌های ملکولی بیان ژنی اختصاصی آندوتلیال
۲۳۱.....	۸-۱-۱- روش ژن کاندید
۲۳۲.....	۸-۱-۲- مطالعات فعال‌سازی ترانس
۲۳۳.....	۸-۲- مدل‌های حیوانی برای مطالعه تکامل عروق
۲۳۵.....	۸-۳- تعیین نقش‌های بالقوه هم‌پوشان فاکتورهای رونویسی انتخاب شده در رده‌های خون‌ساز و آندوتلیالی
۲۳۶.....	۸-۴- عوامل تعیین‌کننده ویژگی عروق در عدم حضور فاکتورهای اختصاصی عروقی
۲۳۸.....	۸-۵- پاسخ‌های هیپوکسی میانجی‌گری شده توسط رونویسی در طول تکامل عروق خونی و رگ‌زایی
۲۴۰.....	۸-۶- مطالعات اختلال هدفمند و افزایش بیان برای سایر فاکتورهای رونویسی
۲۴۱.....	۸-۷- مروری بر فاکتورهای رونویسی در مراحل مختلف تکامل عروق
۲۴۱.....	۸-۷-۱- تمایز آندوتلیال
۲۴۲.....	۸-۷-۲- تشکیل لوله آندوتلیالی

۲۴۳	۸-۷-۳- تمایز سلول عضله صاف
۲۴۴	۸-۹- تکامل شریانی و وریدی عروق
۲۴۶	۸-۱۰- جنبه‌های زمانی و مکانی تکامل عروق
۲۴۸	منابع فصل هشتم

www.ketab.ir

پسمه تعالی

در دهه‌های اخیر، بشر شاهد پیشرفت‌های شگرفی در زمینه‌ی پزشکی مولکولی و سلولی بوده است. درک بسیاری از مسیرهای مولکولی و سلولی توانسته است بشر را در درمان، پیشگیری و حتی جایگزینی بافت‌های آسیب دیده با بافت‌های پیوندی، مهندسی شده و حتی سلول‌درمانی توانمند سازد. یکی از ساز و کارهای حیاتی در امر ترمیم، بازسازی، حذف بافت‌های آسیب دیده و سلول‌درمانی، توجه به روند آنژیوژنز یا رگ زایی می‌باشد. بررسی و فهم دینامیک تعادلی عوامل رشد و مهار رگ زایی در محل بافتی می‌تواند در کنترل بهتر فرآیند ترمیم و بازسازی موثر واقع گردد. از سوی دیگر مهار عوامل رشد رگ زایی یا تحریک عوامل مهار کننده رگ زایی می‌تواند به عنوان سیاست درمانی در کنترل رشد تومورها بیش از پیش مهم باشد. علاوه بر این، افزایش کارایی محصولات مهندسی بافتی و سلول‌درمانی به شدت به حفظ رشد روند رگ زایی در محل پیوند وابسته است. مع الوصف به نظر می‌رسد رگ زایی یا آنژیوژنز به عنوان چاقوی دولبه در زمینه‌ی بیولوژی ایفای نقش می‌کند.

با توجه به اهمیت موضوع آنژیوژنز در علم روز دنیا و نگرش راهبردی بسیاری از مراکز تحقیقاتی و دانشگاهی معتبر دنیا به مسائلی فوق‌الذکر لزوم توجه هر چه بیشتر مراکز دانشگاهی و تحقیقاتی ایران اسلامی احساس می‌گردد. فقدان منبع مناسب به زبان فارسی در خصوص بررسی سازوکارهای مکانیسم‌های آنژیوژنز ما بر آن داشت تا مطالبی هر چند خلاصه در این خصوص گردآوری کنیم که ماحصل تلاش اینجانب و گروهی از اساتید و دانشجویان دوره‌ی دکتری تخصصی و عمومی دانشگاه‌های علوم پزشکی تبریز، دانشگاه‌های کرمان و تهران و فن آوری‌های نوین آمل، دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز می‌باشد. بدینوسیله در این مجال بر خود واجب می‌دانم از زحمات بی‌دریغ و شبانه‌روزی خانم‌ها و آقایان دکتر سلیمانی، دکتر زمانی، دکتر منتظرصاحب، دکتر سیاوشی، دکتر رضابخش، دکتر عراقی، دکتر جاوید و دکتر دلخوش کمال تشکر و قدردانی را داشته باشم. امید است مجموعه‌ی گردآوری شده حاضر بتواند برای اساتید، محققین و دانشجویان این مرز و بوم مفید واقع گردد. هر چند که این اثر میرا از خطا و اشتباه نمی‌-

باشد. لذا از خوانندگان محترم صمیمانه تقاضا دارم با نظرات گرانبهای خود، اینجانب را در بهبود و رفع عیوب کتاب حاضر یاری نمایند. در پایان شایسته است از همکاری بی دریغ انتشارات دانشگاه علوم پزشکی تبریز در امر چاپ و آماده سازی مجموعه ی حاضر سپاسگزاری نمایم.

دکتر رضا رهبرقاضی

زمستان ۱۳۹۳

www.ketab.ir