



Review article

Physiological role of adenosine and its receptors in tissue hypoxia-induced angiogenesis

Fouzieh Zadhoush¹, Mojtaba Panjehpour^{1, 2*}

1. Dept. of Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2. Bioinformatics Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Received: 29 May 2012

Accepted: 13 Aug 2012

Abstract

It is well known that the metabolic factors play an important role in the regulation of angiogenesis. Increased metabolic activity leads to decreased oxygen levels and causes tissue hypoxia. Hypoxia starts different signals to stimulate angiogenesis and promotes oxygen delivery to tissues. It has been suggested that released adenosine from hypoxic tissues plays a vital role in angiogenesis. In this context, the following feedback control hypothesis is proposed: Under hypoxic conditions, membrane 5'-nucleotidase dephosphorylates AMP to adenosine in the extracellular space of a cardiomyocyte, hepatocyte or other parenchymal cells. Extracellular adenosine binds and stimulates adenosine receptor that leads to the release of vascular endothelial growth factor (VEGF) from the parenchymal cell. Binding of VEGF to its receptor on the surface of endothelial cells activates proliferation and migration of these cells. Adenosine can also activate the proliferation of vascular endothelial cells through mediating other anti and proangiogenic growth factors. Adenosine can also induce vasodilation and play a role in the vascular growth and remodeling. After establishment of a new capillary network, adenosine, VEGF and other pro and antiangiogenic growth factors return to near basal concentrations, and then the angiogenesis process terminates. In some conditions up to 50–70% of the hypoxia-induced angiogenesis mediates through adenosine. Hence, the main aim of this review is to focus on the physiological role of adenosine and its receptors in the induction of angiogenesis under hypoxic conditions

Key words: adenosine, hypoxia, angiogenesis

* Corresponding author e-mail: panjehpour@pharm.mui.ac.ir
Available online at: www.phypha.ir/ppj

نقش فیزیولوژیک آدنوزین و گیرنده های آن در ایجاد آنژیوژنز در

بافت های هیپوکسیک

مقاله مروری

فوزیه زادهوش^۱، مجتبی پنجه پور^{۱،۲*}

۱. گروه بیوشیمی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان

۲. مرکز تحقیقات بیوانفورماتیک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان

پذیرش: ۲۳ مرداد ۹۱

دریافت: ۹ خرداد ۹۱

چکیده

اهمیت فاکتورهای متابولیک در تنظیم آنژیوژنز (رگزایی) به خوبی شناخته شده است. افزایش در فعالیت سوخت و ساز منجر به کاهش سطح اکسیژن و هیپوکسی بافتی می گردد. هیپوکسی سیگنالهای مختلفی، جهت تحریک رگزایی و ارسال اکسیژن به بافتها آغاز می کند. آدنوزین از بافتهای هیپوکسیک آزاد شده و نقش مهمی در روند رگزایی دارد. در این زمینه فرضیه کنترل فیدبک شرح زیر پیشنهاد شده است: تحت شرایط هیپوکسی در فضای خارج سلولی مجاور یک سلول پارانشیمی (مانند سلول ماهیچه قلب، فیبر عضله اسکلتی، هپاتوسیت و غیره) AMP بوسیله اکتو ۵'-نوکلئوتیداز، دفسفریله شده و آدنوزین تولید می شود. آدنوزین خارج سلولی، گیرنده های آدنوزین را فعال کرده و بدنبال آن از سلول پارانشیم، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، VEGF، آزاد می گردد. VEGF، با اتصال به گیرنده خود بر سطح سلولهای اندوتلیال موجب تکثیر و مهاجرت این سلولها می گردد. مقدار آدنوزین همچنین بواسطه تنظیم فاکتورهای رشد پرو و آنتی آنژیوژنیک دیگر، باعث تحریک تکثیر سلولهای اندوتلیوم عروقی می گردد. آدنوزین همچنین با ایجاد وازودیلاتاسیون نیز می تواند در توسعه و بازسازی رگهای جدید نقش داشته باشد. میزان آدنوزین، VEGF و دیگر فاکتورهای رشد پرو آنژیوژنیک پس از تشکیل شبکه مویرگی جدید، به نزدیک سطح طبیعی بازگشته، در نتیجه حلقه فیدبک منفی بسته و آنژیوژنز متوقف می گردد. اطلاعات موجود نشان می دهد که در بعضی شرایط، آدنوزین ممکن است بعنوان واسطه برای ۵۰ تا ۷۰٪ آنژیوژنز القاء شده توسط هیپوکسی ضروری باشد. نقش فیزیولوژیک فعال شدن گیرنده های آدنوزین در القاء رگزایی در شرایط هیپوکسی، عمده تمرکز این بررسی است.

واژه های کلیدی: آنژیوژنز، هیپوکسی، آدنوزین

مقدمه

بدن هیپوکسی را حس کرده و به آن پاسخ می دهند. هیپوکسی، تقریباً در محل التهاب، آسیب بافتی و نئوپلازی وجود داشته و در پاتوبیولوژی بیماری های قلبی، سرطان، سکتة مغزی و بیماری ریوی مزمن نقش حیاتی داشته و مسئول ۶۰٪ از مرگ و میر در ایالات متحده می باشد. محیط هیپوکسی، نفوذ سلول های ایمنی را که در برابر شیب اکسیژن حرکت می کنند و در این شرایط با تغییر متابولیسم هوازی به متابولیسم غیرهوازی، موجب حفظ انرژی مورد نیاز خود می گردند، افزایش می دهد [۴۷،۴۵]. پاسخ سلول های پستانداران برای حفظ هموستاز اکسیژن متفاوت است. بدین منظور یک تعادل دقیق

پاسخ سلول به شرایط هیپوکسی: حفظ دقیق سطح

اکسیژن بافت ها، نیازمند همکاری سیستم های مختلف نظیر گردش خون، تنفس و سیستم غددی-عصبی می باشد، زیرا که افزایش یا کمبود سطح اکسیژن ممکن است منجر به مرگ سلول، بافت، و یا ارگانیسیم گردد. همه سلولهای هسته دار

panjehpour@pharm.mui.ac.ir

* نویسنده مسئول مکاتبات:

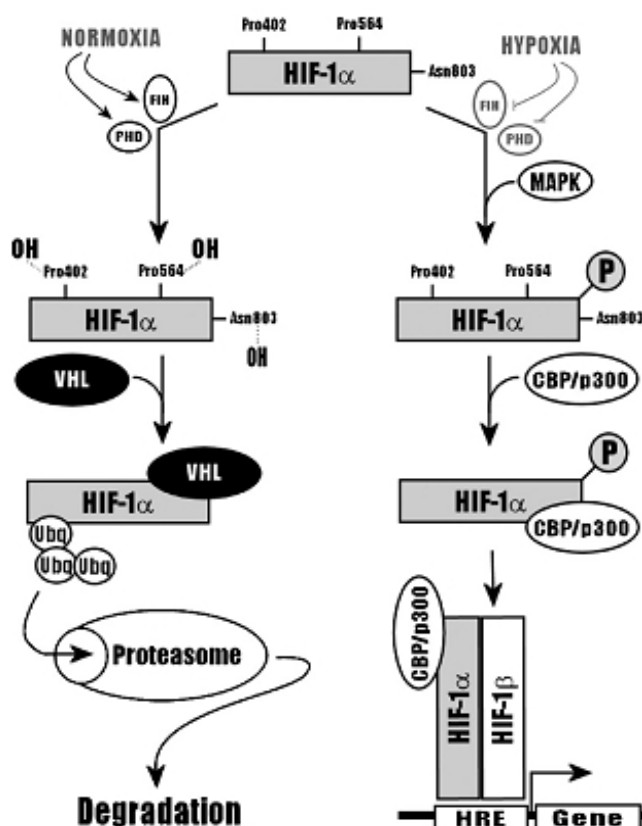
www.phypha.ir/ppj

وبگاه مجله:

نشان دادند که عصاره قلب و سایر بافت ها، منجر به وازودیلاتاسیون، هیپوتشن، برادیکاردی و کاهش در سرعت هدایت دهلیزی-بطنی می گردد. تحقیقات Adair نشان داد که دریافت طولانی مدت دی پیریدامول (dipyridamole)، مهار کننده بازجذب آدنوزین، رگزایی را در هر دو عضله اسکلتی و قلب در رات تحریک کرده و دریافت آمینوفیلین (aminophylline)، مسدود کننده گیرنده های آدنوزین، کاهش وابسته به دوز در اندازه عروق در جنین جوجه ایجاد می کند. این مطالعه نقش فیزیولوژیک آدنوزین را در توسعه و تکامل رگزایی نشان داد [۱۱، ۸].

مکانیسم مولکولی تولید و تجزیه فاکتور القاپذیر توسط هیپوکسی (HIF-1) تحت شرایط نورموکسی و هیپوکسی: بافتهای طبیعی برای تولید ATP در محیط اکسیژن دار، به طور معمول بر فرم بسیار کارآمد متابولیسم هوازی تکیه می کنند. HIF-1، یک فاکتور رونویسی است که در سلولهای هسته دار تمام گونه ها، وجود داشته و برای تطابق سلول ها به محرومیت از اکسیژن بسیار مهم است. این فاکتور حیاتی از یک زیر واحد بتا (β) و دو زیر واحد آلفا (α and β) (HIF-1 α and HIF-2 α)، که توسط غلظت اکسیژن تنظیم می گردند، تشکیل شده است [۴۹، ۴۵]. در اکثر سلولهای طبیعی و بعضی از سلولهای سرطانی، HIF-1 تحت شرایط نورموکسی، غیر قابل اندازه گیری است. وقتی در معرض ۱٪ O₂ قرار می گیرد، پس از ۳۰ دقیقه، بیان آن قابل اندازه گیری شده و در ۴ ساعت مقدار آن به ماکزیمم می رسد، اما میزان آن ۵ دقیقه پس از بازگشت به شرایط طبیعی، بسرعت افت می کند. محل اتصال به DNA در فاکتور HIF-1 در ۲۰٪ O₂ از بین رفته ولی در ۱٪ O₂ القاء می شود. میزان mRNA ژن HIF-1 α نیز در شرایط ایسکمی افزایش می یابد. برای اتصال به DNA هترودیمیرزاسیون ساب یونیت های HIF-1 α و HIF-1 β ضرورت دارد. دومن Oxygen-Dependent Degradation (ODD) این پروتئین، مسئول نیمه عمر کوتاه HIF-1 α در حضور اکسیژن می باشد. در شرایط نورموکسی HIF-1 α ، تشکیل، ولی بسرعت توسط مسیر پروتئوزوم یوبیکوئیتین S₂₈ تجزیه می گردد. همان گونه که در شکل ۱ نشان داده شده است، در شرایط نورموکسی، پرولین ۴۰۲ و پرولین ۵۶۴ فاکتور HIF-1 α ، بوسیله پرولین هیدروکسیلاز

بین نیاز به اکسیژن به عنوان یک سوسترای انرژی برای فسفوریلاسیون اکسیداتیو و واکنش های متابولیک ضروری دیگر، و خطر ارثی آسیب اکسیداتیو به ماکرومولکول های سلولی برقرار می کنند. اکسیژن، تنها در فاصله ۱۰۰-۱۸۰ μ m، از انتهای نزدیک ترین مویرگ، قادر به انتشار به سلول ها می باشد [۴۳]. هیپوکسی باعث ایجاد تعدادی از مکانیسم های هموستاتیک جبرانی به منظور تأمین اکسیژن بافتی می گردد. هیپوکسی حاد، با اتساع عروق موجب پرخونی واکنشی، و بطور مزمن باعث رشد رگهای جدید در فرآیندی بنام آنژیوژن می گردد. هیپوکسی بوسیله افزایش بیان ژن فاکتورهای متعدد آنژیوژنیک مانند فاکتور رشد آندوتلیال عروقی، VEGF، آنژیوژن را توسعه می دهد. اعتقاد بر این است که تولید VEGF بوسیله فاکتور القاپذیر توسط هیپوکسی یا HIF-1 تنظیم می گردد [۴۴]. آدنوزین، نوکلئوزیدی پورینی درونزاد، از بافتهای هیپوکسی آزاد شده و به آنژیوژن القاء شده توسط هیپوکسی کمک می کند. Berne و همکارانش پیشنهاد دادند که بافتهای هیپوکسی، آدنوزین را از ATP تولید می کنند و آدنوزین نیز به نوبه خود، برای بازگرداندن تعادل بین نیاز به اکسیژن و ذخیره اکسیژن عمل می کند [۳۵، ۲-۱]. آدنوزین اکسیژن را بوسیله وازودیلاتاسیون و افزایش جریان خون در قلب، عضله اسکلتی، مغز، و سایر بافت ها افزایش داده و اثرات ضد آدرنرژیک آن باعث کاهش تقاضای اکسیژن در قلب می شود [۳۶، ۳۲]. اینفوژن آدنوزین، باعث القاء ایجاد رگهای جدید در عضله اسکلتی و قلب می گردد. در ورزش هوازی مانند شنا، با افزایش هیدرولیز نوکلئوتید آدنین، تولید آدنوزین افزایش یافته، منجر به افزایش جریان خون کرونر، رگزایی و بهبود پرفیوژن میوکاردا می گردد [۴۲]. اعمال آدنوزین مکمل اثرات هیپوکسی در تنظیم آنژیوژن است [۴۴]. متابولیسم آدنوزین در سلول های اندوتلیال بسیار فعال است. این سلولها ظرفیت زیادی برای جذب و انتشار نوکلئوزید داشته از این رو می توانند منبع مهمی برای آزادسازی آدنوزین در شرایط هیپوکسی باشند. در مقابل، آدنوزین نیز ممکن است عملکرد اندوتلیال را از طریق فعال شدن گیرنده های غشای سلولی، تنظیم کند [۱۴]. نقش آدنوزین در تنظیم عملکرد قلبی-عروقی، اولین بار در سال ۱۹۲۹ مورد توجه قرار گرفت هنگامی که Drury و Szent-Gyorgyi

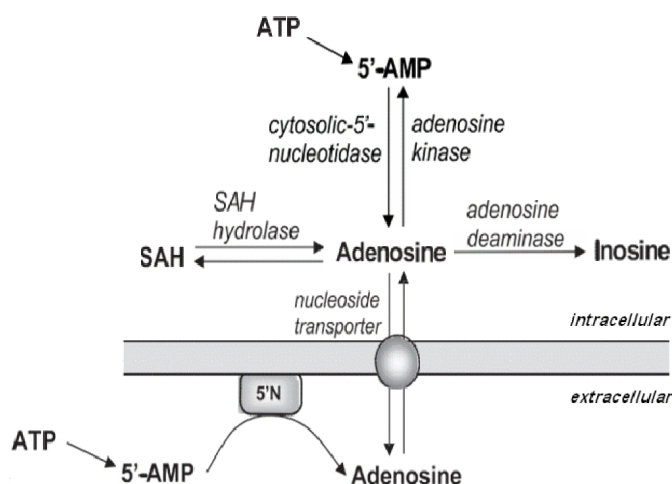


شکل ۱- تجزیه HIF-1α توسط مسیر پروتئوزوم یوئیکوئیتین در شرایط نورموکسی (توضیح شکل در متن) [۱۳].

حساس است. HIF-1 در ناحیه پروموتور به عناصر پاسخ به هیپوکسی، HRE، برای فعال کردن ژنهای مختلف از جمله: ژن های متعدد مربوط به متابولیسم آهن (مانند اریتروپویتین)، تونسیسته عروق، متابولیسم ماتریکس، تکثیر سلولی، رگزایی (بعنوان مثال VEGF)، متابولیسم گلوکز (آنزیم های گلیکولیتیک) و آپوپتوز، متصل می گردد. HIF-1α در تعدادی از شرایط پاتولوژیک، از جمله سرطان، بیماری های عروقی و التهاب نقش دارد [۱۳، ۴۷]. مطالعات حاصل از سیستم کشت سلول، مدل های حیوانی، و بیماران انسانی، نقش برجسته ی هیپوکسی، HIF و سیگنال های هیپوکسی را در چند مرحله در طول متابولیسم آدنوزین و مسیر های سیگنالینگ گیرنده های آدنوزین در محیط های التهابی نشان می دهند. Hart و همکارانش نقش HIF در حفاظت از ایسکمی روده را با تأثیر آن بر القاء مهمترین آنزیم تولید کننده آدنوزین، اکسیداز-۵-نوکلئوتیداز، و گیرنده A2B آدنوزین نشان دادند. از این نظر HIF بعنوان یک هدف درمانی بالقوه، بدلیل اثراتش بر گیرنده A2B آدنوزین، بشمار می آید [۱۰، ۲۳]. استراتژی های جایگزین برای درمان بیماری های شریانی محیطی،

وابسته به اکسیژن Proline dependent Hydroxylases (PHD) هیدروکسیله شده و بدین گونه در معرض اتصال به پروتئین Von Hippel-Lindau (VHL) قرار گرفته و توسط یوئیکوئیتین لیگاز مسیر تجزیه پروتئینی را طی می کند. هیدروکسیلاسیون ریشه آسپاراژین ۸۰۳ توسط فاکتور مهارکننده HIF (FIH) تحت شرایط نورموکسی، HIF-1α را با مهار تعامل با فعال کننده رونویسی خود یعنی CBP/p300، غیر فعال تر می کند. تحت شرایط هیپوکسی، از هیدروکسیلاسیون و در نتیجه تخریب HIF-1α بوسیله PHD و FIH جلوگیری شده، در مقابل، HIF-1α به CBP/p300 متصل شده و پس از هترودیمریزاسیون با HIF-1β، به هسته می رود [۱۳].

اتصال HIF-1β به HIF-1α موجب القاء تغییر کنفورماسیونی در HIF-1α جهت تولید فاکتور رونویسی اصلی یا HIF-1 می گردد. بیان HIF-1α به فاکتورهای مختلف محیطی و مولکول های سیگنالینگ نظیر نیتریک اکساید، آنژیوتنسن II، نیکل خارج سلولی و TGF-α،



شکل ۲- مسیرهای متابولیک تولید و مصرف آدنوزین (Ado) در مایعات داخل و خارج سلولی [۲].

به اکسیژن بیش از ذخیره اکسیژن باشد، به عنوان مثال، در طی ورزش و شرایط همراه با ایسکمی بافتی و یا تغییر و تبدیل افزایش یافته ATP، آدنوزین تجمع می‌یابد. افزایش تغییر و تبدیل ATP در بافتهای با سرعت متابولیک نسبتاً بالا، ممکن است میزان AMP و پس از آن میزان آدنوزین را نیز مستقل از هیپوکسی، افزایش دهد، به عنوان مثال، در بافتهای با سرعت سوخت و ساز بالا، انتظار می‌رود که حتی در شرایط نورموکسی، غلظت آدنوزین بالا باشد. افزایش سیتوزولی نسبت AMP/ATP در هیپوکسی حاد، سطح آدنوزین را با تحریک آنزیم $5'$ -نوکلئوتیداز سیتوزولی و خارج سلولی و آنزیم‌های دیگر (به عنوان مثال، کاهش فعالیت آدنوزین کیناز)، افزایش می‌دهد. از آنجا که میزان AMP، تشکیل آدنوزین را تنظیم می‌کند، میزان نسبی سنتز و تخریب ATP، تا حد زیادی تعیین کننده تولید خالص آدنوزین است که به نوبه خود، بوسیله میزان استفاده و در دسترس بودن سوپسترا (به عنوان مثال، گلوکز، O_2) که در سنتز ATP درگیرند، کنترل می‌گردد. افزایش میزان سوخت به تنهایی می‌تواند انرژی آدنیلات را کاهش داده و $5'$ -نوکلئوتیداز را فعال کند، بنابراین، میزان آدنوزین می‌تواند بدون کاهش در عرضه O_2 ، افزایش یابد [۲۹].

همانطور که در شکل ۲ نشان داده شده است حداقل چهار آنزیم و یک حامل غشاء در کنترل غلظت آدنوزین بین بافتی، دخالت دارند. آدنوزین توسط دفسفریلاسیون AMP و هیدرولیز S-آدنوزیل هموسیستتین (SAH) تولید می‌گردد.

ایسکمی مغزی و دیگر اختلالات ایسکمیک، توسعه داروهایی است که آنزیم پرولیل هیدروکسیلاز را مهار و در نتیجه HIF را فعال کند. در بیماری ایسکمیک عروق قلبی، تلاش‌های درمانی در جهت القاء فعالیت HIF و افزایش پاسخ است، درحالی‌که در سرطان، پاسخ‌های فیزیولوژیک به هیپوکسی نقش عمده‌ای در پیشرفت بیماری داشته از اینرو تلاش‌های درمانی در جهت مهار HIF می‌باشد. HIF رونویسی ژنهایی که نقش حیاتی در آنژیوتنز، بی‌ثباتی ژنتیکی، تهاجم ایمنی و متاستاز، مقاومت به اشعه و حفظ سلولهای بنیادی دارند را فعال می‌کند. HIF-1 نه تنها در تنظیم خونسازی و تحویل اکسیژن بلکه در توانایی قلب برای زنده ماندن از حملات محرومیت از اکسیژن، که ممکن است منجر به تغییر در سوخت و ساز انرژی و تولید آدنوزین شود، نقش مهمی ایفا می‌کند [۴۵].

متابولیسم آدنوزین و تنظیم آن تحت شرایط

هیپوکسی: غلظت آدنوزین در مایعات میان بافتی، ممکن است فاکتور مهم تعیین کننده فعالیت آنژیوتنیک در یک بافت باشد. آدنوزین می‌تواند فاکتورهای رشد آنژیوتنیک را جهت رشد عروق القاء کند. مسیر اصلی تشکیل آدنوزین در اکثر بافتهای، از دفسفریلاسیون گام به گام ATP است. تولید آدنوزین خارج سلولی، حاصل متابولیسم آدنین آزاد شده از گرانول‌های ذخیره شده در اعصاب سمپاتیک، پلاکت‌ها، سلول‌های ماست سل توسط آنزیم‌های ecto-apyrase و ecto-nucleotidases می‌باشد [۵]. در قلب و سایر بافت‌ها، هنگامی که نیاز

سلول ها در معرض محیط هیپوکسی، می تواند باعث افزایش فعالیت نوکلئوتیداز و کاهش فعالیت آدنوزین کیناز گردیده و در مجموع باعث افزایش در تولید آدنوزین و در نتیجه افزایش در غلظت آدنوزین بین بافتی گردد. هیپوکسی نه تنها فعالیت مربوط به آنزیم ها و ترانسپورترها را تنظیم می کند بلکه ممکن است قابلیت دسترسی سوبسترای اولیه برای آدنوزین را افزایش دهد [۳۳، ۵۲].

گیرنده های آدنوزین و برخی از اثرات فیزیولوژیک و فارماکولوژیک آنها: آدنوزین اکثر اعمال فیزیولوژیکی خود را از طریق گیرنده های جفت شده با G پروتئین سطح سلول، بنامهای گیرنده های آدنوزین A1، A2A، A2B و A3 که توسط ژن های مجزا کدگذاری می شوند، انجام می دهد. هر چهار گیرنده کلون شده اند و خصوصیات فارماکولوژیکی آنها با استفاده از انواع آگونیست و آنتاگونیست در گونه های مختلف پستانداران مشخص شده است. A1 و A2A گیرنده های با میل ترکیبی بالا هستند که با غلظت های کمتر از میکرو مولار آدنوزین، فعال می شوند در حالی که A2B و A3 گیرنده های با میل ترکیبی کم هستند و زمانی که سطح آدنوزین به غلظت های میکرو مولار افزایش یافت، فعال می گردند. گیرنده های آدنوزین همچنین توسط مسیرهای انتقال سیگنال متمایز می شوند. گیرنده های A2A و A2B با گیرنده G پروتئین حساس به سم و با (Gs و Gq) برای تحریک آدنیلات سیکلاز تعامل می کنند در حالی که گیرنده های A1 و A3 با گیرنده مهار G پروتئین حساس به سم سیاه سرفه (Gi و Go) تعامل کرده و آدنیلات سیکلاز را مهار و فسفولیپاز c را از طریق Gq فعال می کنند. فعال شدن گیرنده های A2 بطور کلاسیک برای افزایش عرضه اکسیژن، در حالی که فعال شدن گیرنده های A1 (و احتمالاً فعال شدن گیرنده A3) برای کاهش نیاز به اکسیژن مشارکت می کنند. به عنوان مثال، در سیستم قلبی عروقی، گیرنده های A1 اعمال آنتی آدرنرژیک آدنوزین را میانجیگری کرده، در حالی که گیرنده های A2 وازودیلاتاسیون عروق کرونر را [۳۷، ۳۸، ۴۰]. همچنین در پایانه های عصبی، فعال شدن گیرنده های A1، منجر به کاهش آزادسازی نوراپی نفرین و در نتیجه کاهش

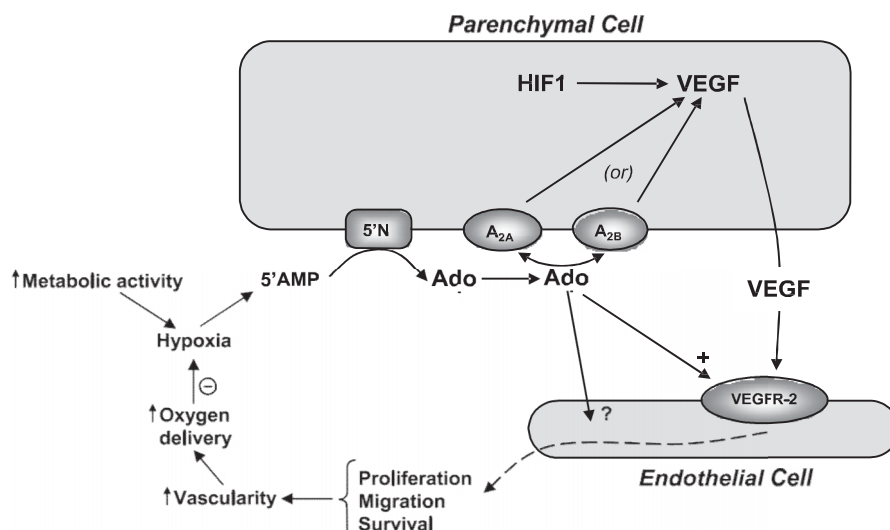
هیدرولیز SAH به آدنوزین و هموسیستئین توسط آنزیم SAH هیدرولاز، باعث افزایش تولید آدنوزین در داخل سلول می گردد. دفسفریلاسیون AMP که مهمترین منبع آدنوزین تحت شرایط هیپوکسی یا ایسکمیک می باشد، در داخل سلول توسط آنزیم ۵' - نوکلئوتیداز سیتوزولی و در خارج سلول توسط آنزیم اکتو ۵' - نوکلئوتیداز کاتالیز می گردد [۲]. مطالعات هیستوکیستری و عملی، وجود اکتو ۵' - نوکلئوتیداز را در بسیاری از انواع سلولهای مختلف از جمله کاردیومیوسیت، فیبرهای عضلانی اسکلتی، سلول های مولر شبکه چشم، آستروسیتها، انواع سلول های مختلف در کلیه، و فیبروبلاست نشان داده اند. دو آنزیم به عنوان سوبسترا از آدنوزین استفاده کرده و در نتیجه غلظت آنها کاهش می دهند، بدین ترتیب که، آدنوزین توسط آدنوزین دامیناز دامینه شده و به اینوزین تبدیل می شود یا مجدداً توسط آدنوزین کیناز و با استفاده از ATP بعنوان دهنده گروه فسفر، فسفریله می گردد. ترانسپورتر نوکلئوزید نشان داده شده در شکل ۲، بنام Equilibrative Nucleoside Transporter (ENT1)، یک ترانسپورتر نوکلئوزید تعادلی دو طرفه است که آدنوزین را در جهت گرادیان غلظت خود بوسیله انتشار تسهیل شده جابجا می کند [۲، ۱۷]. غلظت آدنوزین در مایع میان بافتی انتظار می رود که تحت شرایطی افزایش یابد از جمله: ۱) افزایش فعالیت آنزیمهای تولید کننده آدنوزین (نوکلئوتیدازها) ۲) کاهش فعالیت آنزیمهای استفاده کننده آدنوزین به عنوان سوبسترا (آدنوزین کیناز، آدنوزین دامیناز) ۳) افزایش در دسترسی بودن سوبسترای اولیه برای تشکیل آدنوزین (AMP) و یا ۴) مهار ENT1. هیدرولیز AMP از طریق نوکلئوتیداز برای تولید آدنوزین تحت شرایط نورموکسی مسیر غالب است و بیش از ۹۰٪ آدنوزین تولید شده تحت شرایط نورموکسی از مسیر بازیابی، Salvage pathway، توسط آدنوزین کیناز مجدداً فسفریله شده به AMP تبدیل می شود. آدنوزین کیناز، آنزیم کلیدی در کلیرانس متابولیک آدنوزین بوده و میزان بیان این آنزیم تنظیم کننده منفی، نقش مهمی در تنظیم غلظت آدنوزین دارد [۴۸]. تغییرات اندک در فعالیت آدنوزین کیناز یا نوکلئوتیداز می تواند تغییرات زیادی در غلظت آدنوزین ایجاد کند. مطالعات اخیر نشان می دهد که قرار گرفتن

A1)، اتساع عروق کرونر (گیرنده‌های A2A، تزریق آدنوزین برای استفاده‌های بالینی به عنوان گشادکننده عروق کرونر برای تست استرس فارماکولوژیک)، تونیسیت راه هوایی (گیرنده A2B)، تمایز استوکلاست (گیرنده A1)، تنظیم سیستم ایمنی و سیستم سلول بیگانه خوار تک هسته‌ای (A1, A2A, A2B, A3) [۹، ۱۱، ۲۴]. تغییر پلاک‌های آترواسکروتنیک از حالت ثبات به یک ضایعه ناپایدار، به علت وجود شبکه رگ‌های خونی نابالغ، خونریزی داخل پلاک و آزاد شدن فسفولیپیدها و کلسترول مشتق از اریتروسیت می‌باشد. پارگی پلاک، علت اصلی ترومبوز در سندرم حاد کرونر است که در ۷۵٪ از بیمارانی که در اثر انفارکتوس حاد میوکارد از بین می‌روند، اتفاق می‌افتد [۵۱]. گیرنده‌های نوکلئوزیدی برای انواع بیماری‌های مغز نیز اهداف مهمی بشمار می‌آیند. طیف گسترده‌ای از عملکرد مغز توسط آدنوزین اندوژنوس کنترل می‌گردد. در نتیجه، اختلال در سیستم آدنوزین، با آسیب‌های مختلف از جمله صرع، اختلالات نورودژنراتیو و بیماری‌های روانی همراه است. در سال‌های اخیر آگونیست‌های اندوژنوس نوکلئوزیدی توسط مهار کننده‌های گیرنده‌های متابولیسم نوکلئوزیدی بعنوان یک هدف اولیه برای توسعه داروهای جدید جهت درمان بیماری‌های عصبی مورد توجه روز افزون قرار گرفته است [۷، ۶].

آنژیوتنز و تنظیم آن در سلامت و بیماری: آنژیوتنز

یا تشکیل عروق خونی جدید، یک مکانیسم جبرانی در پاسخ به اکسیژن رسانی ناکافی بافت است. در شرایط فیزیولوژیک، آنژیوتنز توسط یک تعادل ظریف بین فاکتورهای متعدد پرو آنژیوژنیک و آنتی آنژیوژنیک تنظیم می‌گردد و نیازمند فعالیت تعدادی از مولکول‌ها، از جمله عوامل آنژیوژنیک، پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی، گیرنده‌های چسبندگی، adhesion receptors، و آنزیم‌های پروتئولیتیک می‌باشد [۴۱]. آنژیوتنز در شرایط تولید مثل، رشد و ترمیم زخم ضروری بوده و بشدت تنظیم می‌گردد. به عنوان مثال برای مدت کوتاهی (روزها) فعال شده و سپس کاملاً مهار می‌گردد. با این حال، بسیاری از بیماری‌ها، در اثر آنژیوتنز دائمی و غیر قابل تنظیم ایجاد می‌شوند. در ورم مفاصل، arthritis، خون عروق مویرگی جدید، با حمله به مفصل، غضروف را از بین می‌برد [۱۶]. در دیابت

برون ده قلبی و نیز کاهش مقاومت عروق محیطی می‌گردد. میل ترکیبی کم گیرنده‌های A2B، موجب درگیری این گیرنده‌ها تحت شرایط پاتوفیزیولوژی مانند هیپوکسی، ایسکمی، التهاب و آسیب می‌گردد. گیرنده‌های A2B، فرآیندهای پاتولوژیک مختلف، از جمله فعال سازی سلول‌های ماست سل، اتساع عروق، مهار فیبروبلاست قلبی، رشد عضله صاف عروق، تحریک رشد سلول‌های اندوتلیال و آنژیوتنز را تنظیم می‌کنند [۱۵، ۲۸]. بر اساس تحقیقات انجام شده، غلظت آدنوزین در بافت‌های سرطانی افزایش می‌یابد از اینرو جای تعجب نیست که آدنوزین از طریق گیرنده‌های خود، در تعیین مسیر پیشرفت سلول، اعم از القاء مرگ برنامه ریزی شده سلول، آپوپتوز، و کاهش رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی به عنوان یک فاکتور حیاتی به شمار آید [۳، ۴، ۳۹، ۴۶]. هیپوکسی بافتی یک محرک قوی برای بیان ژن‌های مرتبط با آنژیوتنز بوده و با القاء سریع mRNA ژن گیرنده A2B، حساسیت سلول‌های اندوتلیال به آدنوزین را افزایش می‌دهد بنابراین یک عمل مهم گیرنده‌های A2B در بافتهای هیپوکسی تحریک آنژیوتنز می‌باشد. [۱۵، ۲۸، ۳۲]. در تومورهای جامد اولیه و متاستاتیک بیان گیرنده A3A بسیار بالا بوده که حاکی از اهمیت این گیرنده‌ها، به عنوان یک هدف بالقوه برای مهار رشد تومور است [۲۰، ۳۴]. در تومورهای نورواندوکراین بطور عمده گیرنده‌های A2A و A2B بیان می‌شوند. هدف قرار دادن مسیر سیگنال آدنوزین بخصوص گیرنده‌های A2 جهت درمان تومورهای نورواندوکراین مفید است [۱۱]. در حال حاضر به نظر می‌رسد که هر چهار زیرگروه گیرنده‌های آدنوزین در اعمال آنژیوژنیک آدنوزین شرکت داشته و در یک مدل هماهنگ شده، شامل اقدامات مستقیم و غیر مستقیم بر روی سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های عضله صاف، فیبروبلاست، و سلول‌های ایمنی ساکن، از جمله مونوسیت‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های ماست سل، عمل می‌کنند [۵، ۱۲]. برخی از اثرات فیزیولوژیک و فارماکولوژیک مهم که با میانجیگری گیرنده‌های آدنوزین صورت می‌گیرد عبارتند از: انتقال نوروترانسمیترها (گیرنده‌های A1 و A2A، در نتیجه اثرات کافئین، آنتاگونیسم گیرنده‌های آدنوزین، بر CNS)، تنظیم هدایت قلبی (گیرنده‌های



شکل ۳- خلاصه القاء آنژیوژنز ناشی از آدنوزین تحت شرایط هیپوکسی [۲].

یک فاکتور آنژیوژنیک قوی در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک است و نقش منحصر به فردی در القاء تکثیر سلول‌های اندوتلیال (ECs)، مهاجرت، رشد و تکامل جوانه مویرگی دارد [۸]. خانواده VEGF، شامل پنج عضو یعنی، VEGF-E و VEGF-D، VEGF-C، VEGF-B، PlGF می‌باشد. تمامی این فاکتورها، از طریق گیرنده تیروزین کیناز (Tyrosine Kinases (RTKs)) با میل ترکیبی بالا، به اندوتلیوم عروق، سیگنال آنژیوژنیک، ارسال می‌کنند. سه گیرنده برای VEGFs شناسایی شده‌اند که هر سه برای سلول‌های اندوتلیال نسبتاً خاص بوده و شباهت‌های ساختاری و عملکردی به خانواده گیرنده PDGF دارند. این گیرنده‌ها عبارتند از: VEGFR-1، VEGFR-2، و VEGFR-3. تمامی این گیرنده‌ها در بخش خارج سلولی و دومن داخل سلولی سیگنالینگ تیروزین کیناز خود، دومن‌های همسان با ایمونوگلوبولین دارند. VEGFR2-VEGFR-1، هفت دومن خارج سلولی داشته ولی در VEGFR-3، بجای دومن پنجم باند دی سولفیدی قرار دارد. در بزرگسالان، VEGFR-1 و VEGFR-2 به طور عمده در اندوتلیوم عروق خونی بیان شده و در آنژیوژنز عروق خونی مشارکت داشته، در حالی که VEGFR-3 تا حد زیادی به اندوتلیوم عروق لنفاوی محدود بوده و در آنژیوژنز عروق لنفاوی شرکت می‌کند [۵۱]. VEGF با اثر بر بیان ژن‌ها، منجر به افزایش تعدادی از پروتئین‌های مختلف، از جمله متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMPs)، میتوژن‌های متعدد، و تعدادی از

مویرگ‌های خونی جدید شبکه (نئوواسکولایزاسیون چشمی) با حمله به زجاجیه باعث خونریزی، و کوری می‌گردد [۲۱]. رشد تومور و متاستاز نیز وابسته به تولید مداوم عروق خونی مویرگی جدید می‌باشد. علاوه بر این، عروق خونی جدید در یک تومور، بستری را برای ورود سلول‌های تومور به گردش خون و متاستاز به جاهای دوردست از جمله کبد، ریه، استخوان فراهم می‌کند [۲۲، ۴۹]. عروق خونی مویرگی از سلول‌های اندوتلیال و پری سیت تشکیل شده است. این دو نوع سلول تمام اطلاعات ژنتیکی مربوط به تشکیل لوله‌ها، شاخه‌ها و شبکه‌های مویرگی را دارا هستند. مولکول‌های اختصاصی رگ‌زایی می‌توانند این مراحل را آغاز کنند، در مقابل، مولکول‌های اختصاصی مهارى آن را متوقف می‌کنند. به نظر می‌رسد اعمال این مولکول‌ها در مجموع منجر به حفظ حالت سکون در سلول اندوتلیال گردیده بطوریکه تبدیل و تغییر، turn over، این سلول‌ها هزاران روز بطول می‌انجامد با این حال، همین سلول‌های اندوتلیال، طی تشکیل جوانه‌های آنژیوژنز، به عنوان مثال در بهبود زخم، می‌توانند با turnover کمتر از ۵ روز سریعاً تکثیر یابند [۱۶]. بیش از بیست فاکتور آنژیوژنیک درون‌زاد شناخته شده است که مهمترین آنها عبارتند از: VEGF، bFGF/aFGF، PlGF، IL-3، Angiogenin، IL-8، TNF- α ، TGF α /b، PDGF، Proliferin، G-CSF، PD-ECGF و HGF [۴۹].

اهمیت القاء آزاد سازی VEGF توسط آدنوزین

در روند آنژیوژنز: فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، VEGF،

عوامل ضد آپوپتوز می گردد [۳۰، ۴۹]. VEGF، نقش محوری در رگرایی پاتولوژیک، نظیر آنچه در تومورها یا بیماری‌های ایسکمیک دیده می‌شود، دارد. ترکیب arenobufagin، مهار کننده آنژیوژن با واسطه VEGF، از طریق سرکوب مسیر سیگنالینگ VEGFR-2 برای درمان سرطان بکار می‌رود [۳۱]. علاوه بر این، VEGF می‌تواند سلول‌های اندوتلیال و عضله صاف را برای تولید پروتئین‌های تخریب کننده ماتریکس نظیر MMPs، به منظور تسهیل مهاجرت و تشکیل بستر عروق تحریک کند [۸]. جوانه مویرگی به سمت مناطق هیپوکسی یک بافت، که در آن هیچ مویرگ و سلول اندوتلیال وجود ندارد رشد می‌کند. این نواحی هیپوکسی، حاوی سلول‌های پارانشیمی است که از اکسیژن به نسبت نیازهای متابولیسمی خود، استفاده می‌کنند. هنگامی که نیازهای متابولیک سلول‌های پارانشیم، از ظرفیت پرفیوژن یا دفیوژن شبکه مویرگی موضعی بیشتر شد، سطح بین بافتی آدنوزین و نیز HIF-1 تا حد زیادی افزایش یافته، باعث می‌شود که سلول‌ها مقدار بیشتر VEGF، آزاد کنند. VEGF، به نوبه خود، در تمام جهات منتشر شده، جهت مهاجرت سلول‌های اندوتلیال به سمت سلول‌های پارانشیمی هیپوکسیک، گرادیان غلظت ایجاد می‌کند. هنگامی که مویرگ‌های عملکردی جدید تأسیس شدند و بافت‌ها مقدار کافی اکسیژن دریافت کردند، HIF-1 به سطح پایه کاهش می‌یابد. اگر چه سطح آدنوزین نیز زمانی که اکسیژن بافت‌ها به حالت عادی بازگشت، کاهش می‌یابد، این احتمال وجود دارد که سطح آدنوزین نسبت به نیازهای متابولیک بافت موضعی تا حدی بالا باقی بماند. آنچه مسلم است، غلظت‌های آدنوزین در مابین میان بافتی بافت‌های با سرعت سوخت و ساز بالا، حتی در شرایط پایه، بیشتر است. به عنوان مثال، سطح آدنوزین در قلب در مقایسه با عضله اسکلتی بالاتر است. توانایی آدنوزین در القاء بیان VEGF، می‌تواند برای توسعه روش‌های درمان آنژیوژنیک مبتنی بر آدنوزین در آینده هدف مناسبی بشمار آید [۲، ۸].

مکانیسم آنژیوژن القاء شده توسط آدنوزین

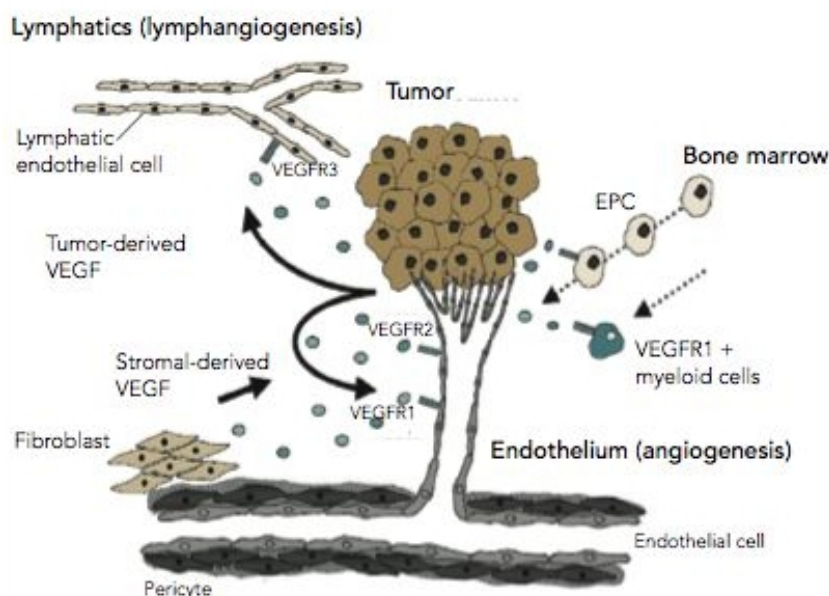
تحت شرایط هیپوکسی: پرولیفراسیون و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال از گام‌های کلیدی در فرآیند آنژیوژن بوده و برای

تشکیل جوانه‌های مویرگی در اطراف بافت هیپوکسی لازم است. تحقیقات بسیاری نشان داده‌اند که آدنوزین یا آنالوگ آن می‌تواند تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیوم را در غلظت‌های فیزیولوژیک تحریک کند. آدنوزین، آگونیست‌های آدنوزین و یا مهارکننده‌های حمل و نقل آدنوزین، می‌توانند رشد عروق خون را در عضله اسکلتی و قلب پستانداران، غشاء کوریوآلانتوئیک جنین جوجه، قریه خرگوش و زخم تحریک کنند [۲]. Ryzhov و همکارانش اثرات هیپوکسی و آدنوزین را (In vitro) به طور جداگانه و در ترکیب با یکدیگر، بر ترشح دو فاکتور آنژیوژنیک، VEGF و IL-8 بررسی کردند. در این تحقیق برای مطالعه اثرات هیپوکسی به تنهایی، آدنوزین بوسیله آدنوزین دامیناز از محیط هیپوکسی حذف گردید و جهت مطالعه اثرات تحریک گیرنده-های آدنوزین، آنالوگ پایدار آدنوزین بنام NECA، بکار رفت. نتایج این بررسی نشان داد که هیپوکسی به تنهایی، VEGF اما نه IL-8 را تحریک، و در مقابل NECA، هردو را تحریک کرده، از اینرو، گیرنده‌های آدنوزین بیان ژن‌های VEGF و IL-8 را نه تنها در شرایط نرمال بلکه در شرایط هیپوکسی افزایش می‌دهند. تحریک گیرنده‌های آدنوزین منجر به ترشح فاکتورهای آنژیوژنیک اضافی نظیر IL-8، که توسط هیپوکسی به تنهایی تحریک نمی‌گردد، می‌شود. این محققین دریافتند که استفاده از کافئین In vivo، بعنوان آنتاگونیست گیرنده‌های آدنوزین، اثرات افزایش بیان ژن القاء شده VEGF را که توسط تزریق موضعی NECA به موش، ایجاد شده بود از بین برده و موجب ۴۶٪ کاهش در تولید رگ‌های جدید در اندام عقبی موش مدل ایسکمی می‌گردد. بنابراین آدنوزین نه تنها مکمل اثرات مستقیم هیپوکسی بوده بلکه دارای اثرات اضافی جهت تنظیم فاکتورهای آنژیوژنیک می‌باشد. این محققین، همچنین ثابت کردند که آنژیوژن القاء شده توسط هیپوکسی بوسیله مهار رسپتورهای آدنوزین in vivo، کاهش می‌یابد. از این رو گیرنده‌های آدنوزین می‌توانند هدف درمانی برای تنظیم نئوواسکولاریزاسیون قرار گیرند [۴۴]. شکل ۳ مکانیسم احتمالی آنژیوژن ناشی از آدنوزین را تحت شرایط هیپوکسی نشان می‌دهد. در فضای خارج سلولی، مجاور سلول

سطح سلولهای اندوتلیال و گیرنده VEGFR3 موجود بر سطح سلولهای اندوتلیال لنفاوی و همچنین اتصال به سلولهای میلوئید VEGFR1 مثبت در مغز استخوان، موجب رشد، رگهای جدید در فرآیند آنژیوژنز می گردد [۲۵].

پس از پایداری شبکه های مویرگی جدید و انتشار مقادیر کافی اکسیژن به سلول های پارانشیمی، آدنوزین، VEGF و سایر عوامل رشد پرو و آنتی آنژیوژنیک به سطح نزدیک به طبیعی بازگشته، در نتیجه حلقه فید بک منفی بسته خواهد شد. افزایش در فعالیت سوخت و ساز به عنوان مثال، ورزش، بیان VEGF را القاء و آنژیوژنز در عضله اسکلتی را تحریک می کند، در حالی که عواملی که فعالیت متابولیک را کاهش می دهند مانند فلج عضلانی و قطع عصب، باعث کاهش بیان ژن VEGF و آنژیوژنز می گردند. سطح پایه VEGF برای حفظ یکپارچگی عروقی لازم و به فعالیت متابولیکی عضلات بستگی دارد. علاوه بر این، بیان VEGF در عضله اسکلتی پس از رگزایی ناشی از ورزش، بالا باقی می ماند که نشان دهنده ارتباط مناسب بین غلظت VEGF و شبکه مویرگی ماهیچه است. آدنوزین برای ایجاد سطح پایه VEGF، تحت شرایط نورموکسی لازم است، در نتیجه جهت نگهداری عروق، یک فاکتور ضروری بشمار می آید. تحریک آدنوزین جهت

پارانشیم (نظیر کاردیومیوسیت، فیبر عضله اسکلتی، هپاتوسیت و...)، AMP توسط اکتو ۵-نوکلئوتیداز، دفسفریله شده، آدنوزین تولید می گردد که این راه، عمده منبع مهم آدنوزین تحت شرایط ایسکمیک است. بدنال آن، آدنوزین خارج سلولی، آزادسازی VEGF را بوسیله فعال کردن گیرنده های A2A یا A2B موجود بر سطح سلول های پارانشیم تحریک می کند. VEGF، از سلول های پارانشیم آزاد شده و با اتصال به گیرنده VEGFR-2 در ECs، موجب تکثیر و مهاجرت سلولهای اندوتلیال می گردد. میزان VEGF که می تواند تحت شرایط پایه بوسیله آدنوزین تنظیم شود، بعنوان یک فاکتور بقا یا عامل نگهداری ECs، عمل می کند. تنظیم VEGF توسط هیپوکسی در هر دو سطح رونویسی و پس از رونویسی صورت می گیرد. HIF-1 تحت شرایط هیپوکسی تجمع یافته و رونویسی VEGF را با اتصال به توالی پروموتور خاص، فعال می کند. علاوه بر این، هیپوکسی منجر به تثبیت mRNA فاکتور رشد اندوتلیال عروقی گردیده، به طوری که سطح حالت پایدار آنرا افزایش می دهد. در انواع تومورها، افزایش بیان VEGF نشانه پیش آگهی بدتر بدخیمی است. شکل ۴ نقش VEGF و رسپتورهای آنرا در آنژیوژنز تومور نشان می دهد. VEGF آزاد شده از سلول استروما یا تومور با اتصال به گیرنده های VEGFR1 و VEGFR2 موجود بر



شکل ۴- نقش VEGF و رسپتورهای آن در آنژیوژنز تومور [۲۵].

فوق بطنی و یا به عنوان گشادکننده عروق کرونر در طول تصویربرداری پرفیوژن میوکارد رادیونوکلئوتیدی محدود شده است. با توجه به دخالت آدنوزین در شرایط مختلف پاتولوژیک، هدف قرار دادن زیرگروه‌های خاص گیرنده آدنوزین در عروق با استفاده از آگونیست‌ها یا آنتاگونیست انتخابی گیرنده‌های آدنوزین، می‌تواند منافع درمانی بالقوه داشته باشد [۲۶].

سپاسگزاری

این تحقیق با حمایت معاونت تحقیقات و فن آوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (طرح پژوهشی ۱۸۸۰۶۹) انجام شده است.

رگ‌زایی، یک پدیده طبیعی است که در ریز محیط بافت‌ها بر طبق نیازهای متابولیک موضعی رخ می‌دهد. تقویت این فرآیند طبیعی به لحاظ نظری، از طریق تنظیم آنزیمهای متابولیسم آدنوزین، القاء ژنتیکی یا دارویی گیرنده‌های A2A یا A2B، می‌تواند رگ‌زایی را در مناطقی از یک بافت که در آن هیپوکسی در سطح شدید و سطح آدنوزین بالاست، تحریک کند. شواهد زیادی حاکی از آن است که تنظیم سطح آدنوزین در بافت و عملکرد گیرنده‌های آدنوزین می‌تواند اساس درمان سرطانها، زخم‌ها، رتینوپاتی‌های توام با تکثیر عروق، بیماری عروق کرونر و دیگر بیماری‌های آنژیوژنیک که به علت آنژیوژنز بیش از حد زیاد یا کم ایجاد می‌شوند، در نظر گرفته شود [۱، ۲، ۱۸]. در حال حاضر، استفاده بالینی از آدنوزین به درمان تاکی کاردی

References

- [1] Adair TH, An emerging role for adenosine in angiogenesis. *Hypertension* 44 (2004) 618-620.
- [2] Adair TH, Growth regulation of the vascular system: an emerging role for adenosine. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289 (2005) 283-296.
- [3] Aghaei M, Karami-Tehrani F, Panjehpour M, Salami S, Fallahian F. Adenosine induces cell-cycle arrest and apoptosis in androgen-dependent and independent prostate cancer cell lines, LNCap-FGC-10, DU-145, and PC3. *Prostate* 72 (2012) 361-375.
- [4] Aghaei M, Panjehpour M, Karami-Tehrani F, Salami S. Molecular mechanisms of A3 adenosine receptor-induced G1 cell cycle arrest and apoptosis in androgen-dependent and independent prostate cancer cell lines: involvement of intrinsic pathway. *J Cancer Res Clin Oncol* 137 (2011) 1511-1523.
- [5] Auchampach JA, Adenosine receptors and angiogenesis. *Circ Res* 101 (2007) 1075-1077.
- [6] Boison, D., Modulators of nucleoside metabolism in the therapy of brain diseases. *Curr Top Med Chem* 11 (2011) 1068-1086.
- [7] Boison, D, Adenosine as a modulator of brain activity. *Drug News Perspect* 20 (2007) 607-611.
- [8] Brown MD, Hudlicka O, Modulation of physiological angiogenesis in skeletal muscle by mechanical forces: involvement of VEGF and metalloproteinases. *Angiogenesis* 6 (2003) 1-14.
- [9] Clark AN, Youkey R, Liu X, Jia L, Blatt R, Day YJ, Sullivan GW, Linden J, Tucker AL, A1 adenosine receptor activation promotes angiogenesis and release of VEGF from monocytes. *Circ Res* 101 (2007) 1130-1138.
- [10] Colgan SP, HK Eltzschig, Adenosine and hypoxia-inducible factor signaling in intestinal injury and recovery. *Annu Rev Physiol* 74 (2012) 153-175.
- [11] Cronstein BN, Adenosine receptors and wound healin. *Scientific World J* 4 (2004) 1-8.
- [12] Ernens I, Leonard F, Vausort M, Rolland-Turner M, Devaux Y, Wagner DR, Adenosine up-regulates vascular endothelial growth factor in human macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 392 (2010) 351-356.
- [13] Fang JS, Gillies RD, Gatenby RA, Adaptation to hypoxia and acidosis in carcinogenesis and tumor progression. *Semin Cancer Biol* 18 (2008) 330-337.
- [14] Feoktistov I, Goldstein AE, Ryzhov S, Zeng D, Belardinelli L, Voyno-Yasenetskaya T, Biaggioni I, Differential expression of adenosine receptors in human endothelial cells: role of A2B

- receptors in angiogenic factor regulation. *Circ Res* 90 (2002) 531-538.
- [15] Feoktistov I, Ryzhov S, Zhong H, Goldstein AE, Matafonov A, Zeng D, Biaggioni I, Hypoxia modulates adenosine receptors in human endothelial and smooth muscle cells toward an A2B angiogenic phenotype. *Hypertension* 44 (2004) 649-654.
- [16] Folkman J, Shing Y, Angiogenesis. *J Biol Chem* 267 (1992) 10931-10934.
- [17] Fredholm BB. Adenosine—A Physiological Regulator and a Distress Signal. *Open Neuroscience Journal* 4 (2010) 53-57.
- [18] Fredholm BB, Adenosine receptors as drug targets. *Exp Cell Res* 316 (2010) 1284-1288.
- [19] Fredholm BB, AP II, Jacobson KA, Klotz KN, Linden J, International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol Rev* 53 (2001) 527-552.
- [20] Gessi S, Cattabriga E, Avitabile A, Gafa R, Lanza G, Cavazzini L, Bianchi N, Gambari R, Feo C, Liboni A, Gullini S, Leung E, Mac-Lennan S, Borea PA, Elevated expression of A3 adenosine receptors in human colorectal cancer is reflected in peripheral blood cells. *Clin Cancer Res* 10 (2004) 5895-5901.
- [21] Grant MB, Tarnuzzer RW, Caballero S, Ozeck MJ, Davis MI, Spoerri PE, Feoktistov I, Biaggioni I, Shryock JC, Belardinelli L, Adenosine receptor activation induces vascular endothelial growth factor in human retinal endothelial cells. *Circ Res* 85 (1999) 699-706.
- [22] Harlozinska A. Progress in molecular mechanisms of tumor metastasis and angiogenesis. *Anticancer Res* 25 (2005) 3327-3333.
- [23] Hart ML, Hypoxia-inducible factor-1 α -dependent protection from intestinal ischemia/reperfusion injury involves ecto-5'-nucleotidase (CD73) and the A2B adenosine receptor. *J Immunol* 186 (2011) 4367-4374.
- [24] Hasko G, Pacher P, Regulation of macrophage function by adenosine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32 (2012) 865-869.
- [25] Hicklin DJ, LM Ellis, Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 23 (2005) 1011-1027.
- [26] Rose-Meyer, R.B., Adenosine receptor interactions alter cardiac contractility in rat heart. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 37 (2010) 46-50.
- [27] Kalhan A, Adenosine A2A and A2B receptor expression in neuroendocrine tumours: potential targets for therapy. *Purinergic Signal* 8 (2012) 265-274.
- [28] Kong T, Westerman KA, Faigle M, Eltzschig HK, Colgan SP, HIF-dependent induction of adenosine A2B receptor in hypoxia. *FASEB J* 20 (2006) 2242-2250.
- [29] Koos BJ, Adenosine A(2) receptors and O(2) sensing in development. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 301 (2011) R601-622.
- [30] Korpanty G, Smyth E, Sullivan LA, Brekken RA, Carney DN, Antiangiogenic therapy in lung cancer: focus on vascular endothelial growth factor pathway. *Exp Biol Med* 235 (2010) 3-9.
- [31] Li M, Arenobufagin, a bufadienolide compound from toad venom, inhibits VEGF-mediated angiogenesis through suppression of VEGFR-2 signaling pathway. *Biochem Pharmacol* 83 (2012) 1251-1260.
- [32] Linden J, Adenosine in tissue protection and tissue regeneration. *Mol Pharmacol* 67 (2005) 1385-1387.
- [33] Linden J, Molecular approach to adenosine receptors: receptor-mediated mechanisms of tissue protection. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 41 (2001) 775-787.
- [34] Madi L, Ochaion A, Rath-Wolfson L, Bar-Yehuda S, Erlanger A, Ohana G, Harish A, Merimski O, Barer F, Fishman P, The A3 adenosine receptor is highly expressed in tumor versus normal cells: potential target for tumor growth inhibition. *Clin Cancer Res* 10 (2004) 4472-4479.
- [35] Merighi S, Mirandola P, Varani K, Gessi S, Leung E, Baraldi PG, Tabrizi MA, Borea PA, A glance at adenosine receptors: novel target for antitumor therapy. *Pharmacol Ther* 100 (2003) 31-48.
- [36] Mubagwa K, Flameng W, Adenosine, adenosine receptors and myocardial protection: an updated overview. *Cardiovasc Res* 52 (2001) 25-39.
- [37] Olah ME, Stiles GL, The role of receptor structure in determining adenosine receptor activity. *Pharmacol Ther* 85 (2000) 55-75.
- [38] Panjehpour M, Castro M, Klotz KN, Human breast cancer cell line MDA-MB-231 expresses endogenous A2B adenosine receptors mediating a Ca²⁺ signal. *Br J Pharmacol* 145 (2005) 211-218.
- [39] Panjehpour M, Karami-Tehrani F, An adenosine analog

- (IB-MECA) inhibits anchorage-dependent cell growth of various human breast cancer cell lines. *Int J Biochem Cell Biol* 36 (2004) 1502-1509.
- [41] Ribatti D, Crivellato E, Mast cells, angiogenesis, and tumour growth. *Biochim Biophys Acta* 1822 (2012) 2-8.
- [42] Roque FR, Moderate exercise training promotes adaptations in coronary blood flow and adenosine production in normotensive rats. *Clinics* 66 (2011) 2105-2111.
- [43] Ruan K, Song G, Ouyang G, Role of hypoxia in the hallmarks of human cancer. *J Cell Biochem* 107 (2009) 1053-1062.
- [44] Ryzhov S, McCaleb JL, Goldstein AE, Biaggioni I, Feoktistov I, Role of adenosine receptors in the regulation of angiogenic factors and neovascularization in hypoxia. *J Pharmacol Exp Ther* 320 (2007) 565-572.
- [45] Semenza GL, Oxygen sensing, homeostasis, and disease. *N Engl J Med* 365 (2011) 537-547.
- [46] Shneyvays V, Jacobson KA, Li AH, Nawrath H, Zinman T, Isaac A, Shainberg A, Induction of apoptosis in rat cardiocytes by A3 adenosine receptor activation and its suppression by isoproterenol. *Exp Cell Res* 257 (2000) 111-126.
- [47] Sica A, Melillo G, Varesio L, Hypoxia: a double-edged
- [40] Panjehpour M, Karami-Tehrani F, Adenosine modulates cell growth in the human breast cancer cells via adenosine receptors. *Oncol Res* 16 (2007) 575- 585.
- sword of immunity. *J Mol Med (Berl)* 89 (2011) 657-665.
- [48] Singer P, Working memory and the homeostatic control of brain adenosine by adenosine kinase. *Neuroscience* 213 (2012) 81-92.
- [49] Tortora G, Melisi D, Ciardiello F, Angiogenesis: a target for cancer therapy. *Curr Pharm Des* 10 (2004) 11-26.
- [50] Veikkola T, Karkkainen M, Claesson-Welsh L, Alitalo K, Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors. *Cancer Res* 60 (2000) 203-212.
- [51] Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Finn AV, Gold HK, Tulenko TN, Wrenn SP, Narula J, Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25 (2005) 2054-2061.
- [52] Wanger DR, Bontemps F, van den Berghe G, Existence and role of substrate cycling between AMP and adenosine in isolated rabbit cardiomyocytes under control conditions and in ATP depletion. *Circulation* 90 (1994) 1343-1349.