



Review Article

Plants as useful agents for angiogenesis and tumor growth prevention

Hamid-Reza Mohammadi-Motlagh, Kamran Mansouri, Ali Mostafaie*

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

Received: 23 Dec 2009

Accepted: 14 June 2010

Abstract

Introduction: Angiogenesis, the process of new blood vessel formation from pre-existing vessels, has important physiological roles in embryonic development, female reproduction cycle, and wound healing. It is also crucial for pathological processes in several diseases especially tumor growth and metastasis. Thereby, inhibition of angiogenesis as an addition to the conventional therapies such as chemotherapy and radiotherapy has attracted the attention of scientists.

Results: Different studies have shown that botanical derivatives specifically antagonize new vessel formation in tumors without significant toxicity to normal tissues and without major adverse reactions. Furthermore, many studies have revealed that the active ingredients of these natural products inhibit tumor cell proliferation through interference with other physiological pathways such as intracellular signaling pathways. A number of studies have also demonstrated that many traditional foods especially plant derived foods have preventive potential against around one third of cancers. Therefore, plant rich diet can inhibit the progression of many chronic diseases such as malignant solid tumors which are related to angiogenesis.

Key words: Anti-angiogenesis, plants, natural products, tumor

*Corresponding author e-mail: amostafaie@kums.ac.ir
Available online at: www.phypha.ir/ppj

گیاهان؛ عوامل موثر بر مهار رگ زایی و رشد تومور

حمیدرضا محمدی مطلق، کامران منصوری، علی مصطفایی*

مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه

پذیرش: ۲۴ خرداد ۸۹

دریافت: ۲ دی ۸۸

چکیده

رگ زایی یا آنژیوژنز، به فرایند تشکیل عروق خونی جدید از عروق موجود گفته می شود. این فرایند در شرایط فیزیولوژیکی برای رشد و نمو طبیعی جنین، سیکل تولیدمثلی خانم ها و ترمیم زخم اهمیت دارد. علاوه بر این، در پیشرفت پدیده های پاتولوژیک و بروز بیماریهای مختلف به خصوص رشد تومور و متاستاز آن مهم است. به همین دلیل، مهار رگ زایی بعنوان یک عامل مکمل درمان های مرسوم سرطان مثل شیمی درمانی و پرتودرمانی، توجه محققان را به خود معطوف کرده است. مطالعات مختلف نشان داده که ترکیبات طبیعی بدست آمده از گیاهان بدون اینکه سمیت قابل توجه و عوارض جدی بر بافتهای طبیعی داشته باشند، به طور اختصاصی با تشکیل عروق جدید در تومورها مقابله می نمایند. علاوه بر این، مطالعات بسیاری نشان داده اند که عوامل موثر موجود در این ترکیبات طبیعی همچنین قادر به مهار تکثیر و رشد تومور از طریق دیگر مسیرهای فیزیولوژیک مثل مسیرهای پیام رسانی درون سلولی هستند. یافته ها همچنین نشان داده اند که بسیاری از غذاهای سنتی بخصوص غذاهای با منشاء گیاهی، پتانسیل پیشگیری از حدود یک سوم سرطانها را دارند. بنابراین، مصرف رژیم غذایی غنی از مواد گیاهی می تواند از گسترش و پیشرفت بیماریهای مزمن مثل تومورهای بدخیم که گسترش و پیشرفت آنها با رگ زایی ارتباط دارد، جلوگیری کند.

واژه های کلیدی: ضد رگ زایی، گیاهان، ترکیبات طبیعی، تومور

جداسازی افسدرین از گیاه چینی *Ephedra* ahuang در ۱۸۸۷ و تخلیص دکونژستانت^۱ در سال ۱۹۲۴ بخاطر خواص آنها در باز کردن مجاری هوایی، جداسازی سالیسیلیک اسید از پوست درخت بید (*Salix alba*) و به دنبال آن سنتز آسپرین، و داروی ضد مالاریای آرتیمیزینین^۲ از گیاه چینی کینگائو^۳ (*Artemisia annua L.*) اشاره کرد [۸۱]. همه این مثالها مؤید تاریخچه غنی از داروهای با منبع گیاهی است. از سوی دیگر، طی دهه های اخیر و به دنبال شناسایی فرایند رگ

از زمان باستان تا کنون، گیاهان جهت پیشگیری و یا درمان بسیاری از بیماریها مورد استفاده قرار می گرفته اند. هر چند تا حدود سال ۱۸۰۰ میلادی اقدامی در جهت جداسازی ترکیبات خالص از گیاهان، که موجب هموار شدن مسیر داروسازی مدرن گشت، صورت نگرفت، اما در طی این دهه و پس از آن، ترکیبات زیادی از گیاهان دارویی کشف و جداسازی شدند [۳۲]. بطور مثال می توان به جداسازی مورفین از خشخاش (*somniferum Papaver*) در سال ۱۸۰۵،

1. Decongestant
2. Artemisinin
3. Qinghao

amostafaie@kums.ac.ir
www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:
وبگاه مجله:

اثرات و خواص بیولوژیک هستند [۲۳ و ۶۸]. توانایی مولکولهای موجود در ترکیبات گیاهی جهت اتصال عوامل درمانی به مولکولهای حامل که به سوی تومورهای ویژه هدایت می‌شوند، این امیدواری را به همراه دارد که بتوان ترکیبات و فرآورده‌های طبیعی از گیاهان بدست آورد که به طور مؤثری برای تومورها بسیار سمی باشند و علاوه بر این، اثرات جانبی سمی بر روی بافتهای طبیعی و سالم نداشته باشند. پس از شناسایی پروتئینهای جدید که اثرات تنظیمی مهمی بر روی پیشرفت چرخه سلولی تومورها دارند، محققان با جدا کردن مولکولهایی از گیاهان و دیگر ارگانسیم‌های طبیعی ثابت کرده‌اند که گیاهان از منابع مهم مهارکننده‌های سنتز و یا فعالیت این پروتئینهای کلیدی بوده و پتانسیل توسعه به سمت تولید عوامل و داروهای ضد سرطانی را دارند [۱۷].

علاوه بر این، محققان تاکنون بیش از ۳۰۰۰ گونه گیاهی را گزارش کرده‌اند که از زمانهای بسیار دور در درمان سرطان مورد استفاده قرار می‌گرفته‌اند. به همین دلیل، امروزه گرایش به سمت استفاده از گیاهان و ترکیبات آنها به عنوان داروهای ضد سرطانی بالقوه که فعالیت سمی مستقیمی بر روی سلولهای بدخیم داشته باشند، رو به افزایش است. بطوریکه در حال حاضر، بیش از نیمی از داروهای ضد سرطانی مورد استفاده، مشتق از منابع طبیعی مثل گیاهان، جانوران دریایی و میکروارگانسیم‌ها هستند [۱۵].

رگ زایی و نقش آن در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک: رگ زایی در شرایط طبیعی، شامل شکل‌گیری کنترل شده عروق خونی جدید از عروق موجود است. این فرایند پایه و اساس چندین فرایند فیزیولوژیک از قبیل رشد و نمو جنین، تشکیل جفت و ترمیم زخم می‌باشد [۱۹ و ۶۹]. در هنگام تشکیل طبیعی عروق خونی جدید که فرایندی کاملاً کنترل شده است، سلولهای اندوتلیال پیام تحریک‌کننده‌ای را از سوی آنژیوکینین‌ها^۱ دریافت کرده و آنزیمهای ویژه‌ای مثل متالوپروتئینازهای ماتریکس و هپاریناز را ترشح می‌کنند که موجب هضم ماتریکس خارج سلولی و غشای پایه می‌گردند و در نتیجه اتصالات محکم بین سلولهای اندوتلیال از هم گسیخته می‌شود. در ادامه این فرایند، سلولهای اندوتلیال می‌توانند از فضاهای جدید به وجود آمده، حرکت نموده و در اثر مهاجرت و تکثیر، در جهت تشکیل لوله‌های مویرگی جدید

زایی و نقش مسلم این پدیده در بروز و گسترش بیماریهای مزمن مختلف از جمله بیماری سرطان، محققان را برای یافتن ترکیبات مختلف دارای اثرات مهار رگ زایی از جمله ترکیبات مشتق از منابع طبیعی به تکاپو واداشت. علاوه بر این، با توجه به مصرف منابع طبیعی گیاهی در جوامع مختلف و به دلیل اثر ضد رگ زایی آنها، نقش پیشگیرانه و درمانی آنها در بروز این بیماریها اهمیت بسیاری پیدا می‌کند. در نهایت، مطالعه بر روی گیاهان با هدف شناسایی و کشف ترکیبات ضد رگ زایی آنها در جهت ساخت داروها، بعلت عوارض جانبی کمتر آنها در درمان بیماریهای وابسته به رگ زایی، از اهمیت فراوانی برخوردار است.

نقش گیاهان در سلامت انسان (پیشگیری و درمان بیماریها): فیتو کیمیکال^۱: واژه فیتو کیمیکال به مواد مشتق شده از گیاهان اطلاق می‌گردد که در پستانداران فعالیت بیولوژیکی دارند. گیاهان منبع غنی عوامل دارویی هستند که شامل عواملی که برای درمان سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرند نیز می‌شوند. مطالعات محققین در نقاط مختلف دنیا نشان داده که شیوع سرطان در کسانی که مقدار بیشتری میوه و سبزیجات مصرف می‌کنند، کمتر است. به طور مثال، مطالعات زیادی بر روی ایزوفلاونها^۲ که شامل ترکیبات فیتو کیمیکال دی فنولیک مشتق از گیاهان مختلف هستند، انجام شده است که می‌تواند به حداقل ۲۳۰ نوع ترکیب که ساختمان شیمیایی آنها نیز مورد شناسایی قرار گرفته است، اشاره نمود [۸ و ۵۹].

به طور کلی، استفاده از گیاهان در درمان سرطان دارای تاریخچه‌ای طولانی است، بطوریکه گیاهان منابع اولیه جهت تهیه داروهای سنتی مؤثر در درمان این بیماری بوده‌اند. اگرچه ترکیبات واقعی جدا شده از گیاهان غالباً ممکن است به عنوان دارو بکار نروند، اما گیاهان به عنوان منابع مهمی برای ایجاد و توسعه فاکتورهای بالقوه جدید برای محققان محسوب می‌گردند. رژیمهای غذایی غنی از منابع گیاهی نه تنها ویتامینهای ضروری و مواد معدنی مورد نیاز بدن را فراهم می‌کنند، بلکه بالغ بر ۲۵ هزار ماده شیمیایی گیاهی (فیتو کیمیکال) در گیاهان مختلف وجود دارند که غالباً دارای

1. Phytochemical
2. Isoflavones

سازمان یافته و تمایز حاصل کنند [۲۹].

در بسیاری از حالات و خیم بیماریها، کنترل رگ زایی دچار اختلال می گردد. در بیماریهایی از قبیل سرطان، دژنره شدن وابسته به سن خالها، پسروریزیس و اندومتروزیس، هنگامیکه سلولهای بیمار بطور غیر طبیعی مقادیر زیادی فاکتورهای رگ زایی مثل فاکتور رشد سلولهای اندوتلیال (VEGF)، فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGF-2) و فاکتور رشد هپاتوسیت تولید می کنند، این فاکتورها بر اثرات مهار کننده های طبیعی رگ زایی مثل آنژیواستاتین، اندوستاتین و ترومبوسپونین فایق آمده و در نتیجه رگ زایی بیش از اندازه (مفرط) رخ می دهد. به طور کلی، بیش از ۷۰ نوع بیماری دیگر مثل چاقی، رماتیسم مفصلی و آسم وجود دارند که با رگ زایی غیرطبیعی ارتباط دارند [۶۴ و ۶۷]. همچنین، امروزه اعتقاد بر این است که هم تومورهای سفت (مثل سرطان مثانه، مغز، سینه، رحم، کولون، ریه و پروستات) و هم تومورهای نرم (لوسمی حاد میلوئید و میلوما) دارای پتانسیل رگ زایی بوده و برای رشد، مهاجم و متاستاز خود وابسته به رگ زایی هستند [۲۴ و ۶۹].

نقش گیاهان در استراتژی مهار رگ زایی پاتولوژیکی: یکی از اولین عوامل ضد رگ زایی که مورد شناسایی و جداسازی قرار گرفت، یک ترکیب شیمیایی با منشاء گیاهی (فیتوکمیکال) بود. در سال ۱۹۹۰ Ingber و همکارانش، خواص ضد رگ زایی فوماژیلین^۱، یک آنتی بیوتیک ترشح شده از قارچ *Aspergillus fumigatus* را گزارش کردند [۳۴]. به تدریج در سالهای بعد نیز گیاهان مختلف دیگری با خواص ضد رگ زایی مورد شناسایی قرار گرفته و حتی ترکیبات مؤثره برخی از آنها نیز جداسازی گردید. هم اکنون مدلهای تحقیقاتی زیادی برای غربال گیاهانی که دارای فعالیت ضد رگ زایی هستند، مورد استفاده قرار می گیرند [۴۳]. نتایج مطالعات نشان می دهند که غذاها بخصوص غذاهای با منشاء گیاهی، پتانسیل پیشگیری از حدود یک سوم سرطانها را دارند [۱]. بنابراین، مصرف رژیم غذایی گیاهی می تواند از گسترش و پیشرفت بیماریهای مزمن مثل تومورهای بدخیم که گسترش و پیشرفت آنها با رگ زایی ارتباط دارد، جلوگیری کند [۵۵].

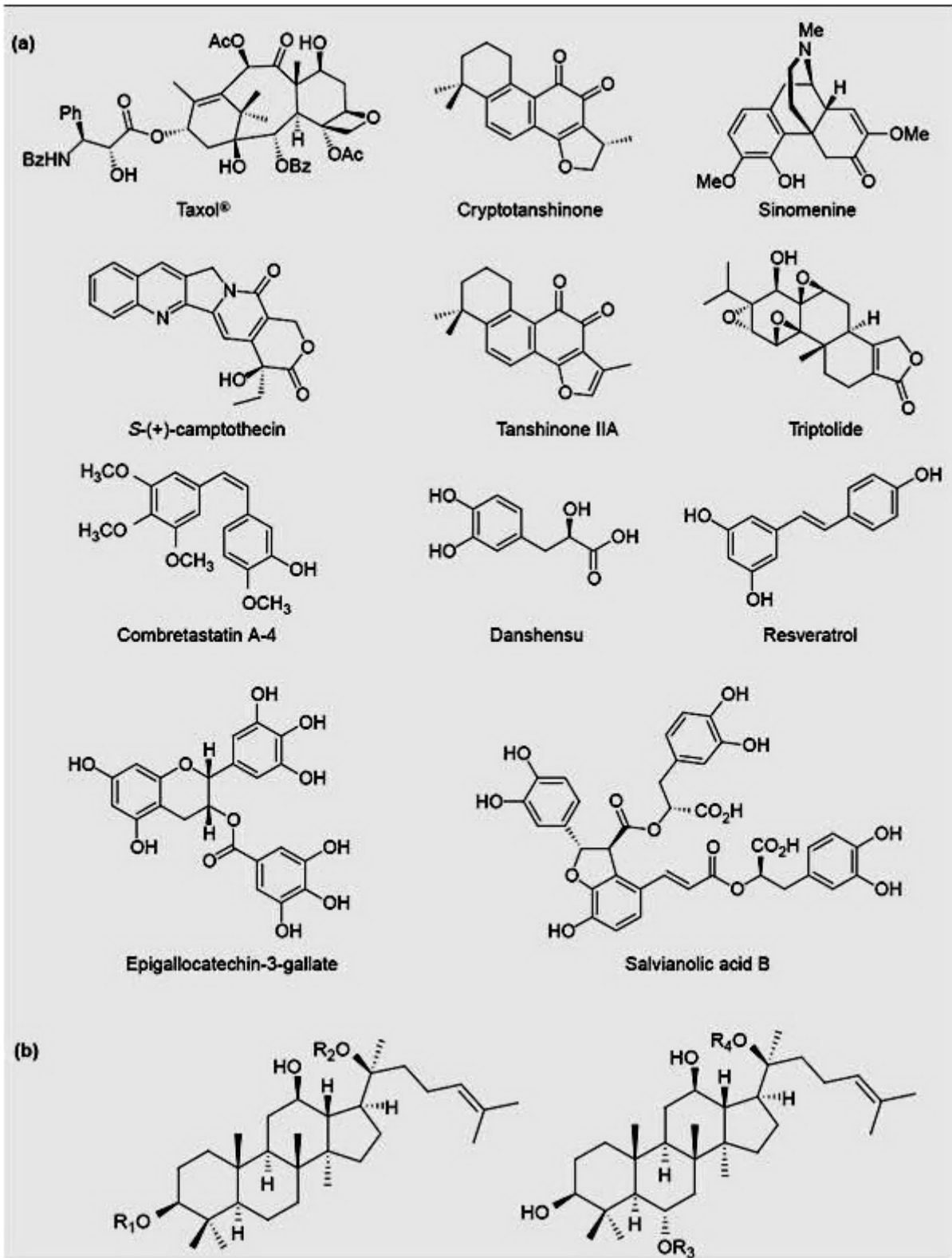
شواهد همچنین نشان داده اند که عوامل ضد رگ زایی نیز به تنهایی کارایی محدودی دارند. فرآورده های طبیعی مفید حاوی طیفی از مواد شیمیایی آلی پیچیده هستند که ممکن است فعالیت سینرژیک داشته باشند. این احتمال وجود دارد که آنها با مسیرهای چندگانه رگ زایی و یا سایر مسیرهایی مثل مسیرهای پیام رسانی سلول و مسیر آپوپتوز برهمکنش کرده و برخورد سلولهای سرطانی با سیستم ایمنی را تحت تأثیر خود قرار دهند و بدین ترتیب رگ زایی را مهار نمایند [۶۳]. برخی از عوامل ضد رگ زایی همچنین دارای فعالیت ضد انعقادی هستند که این نیز ممکن است موجب کاهش در متاستاز تومور گردد [۶۵].

علاوه بر این، ترکیبات ضد رگ زایی دیگری در طی سالها و با تحقیقات گسترده، شناسایی و جداسازی شده اند که بعنوان مثال می توان به جداسازی ترکیب مهار کننده Camptothecin از *Camptotheca acuminata* در سال ۱۹۶۶، شناسایی و جداسازی ترکیب مهار کننده رگ زایی تاکسول^۲ از گیاه *Taxus Baccata* در سال ۱۹۷۱، جداسازی کامبرتاستاتین^۳ از *Combretum caffrum* در سال ۱۹۸۷ و دهها مطالعه دیگر در زمینه شناسایی خواص ضد رگ زایی گیاهان مختلف و ترکیبات مؤثر آنها اشاره کرد.

به طور کلی می توان گفت که گیاهان محتوی ترکیبات فعال بسیاری هستند که در میان آنها ترکیباتی با ویژگیهای مؤثر بر روی رگ زایی نیز وجود دارند. در حقیقت، گیاهان کوکتل های شیمیایی پیچیده ای با خواص دارویی هستند که داروسازی امروزی نمی تواند آن را تولید کند. برخی از داروهای ضد سرطانی به دست آمده از گیاهان که خواص ضد رگ زایی نیز دارند:

تاکسول: در سال ۱۹۶۲ محققان در موسسه بین المللی سرطان، عصاره ای از پوست درخت سرخدار اقیانوس آرام با اسم علمی *Taxus brevifolia* را شناسایی کردند که خواص ضد سرطانی داشت. در سال ۱۹۷۱ ترکیب فعال در این عصاره توسط Wani و همکارانش به نام تاکسول شناسایی گردید که یک دی ترپن پلی اکسیژنه پیچیده است (شکل ۱). بعدها نیز

1. Fumagillin
2. Taxol
3. Combretastatin



شکل ۱- ساختار شیمیایی عوامل موثر بر رگ زایی که از گیاهان دارویی و غذاهای کاربردی به دست آمده اند (برگرفته از مأخذ شماره ۱۵).

مطالعات محققان نشان داده که تاکسول در غلظت های پایین پیکومولار با ممانعت از تولید VEGF و جلوگیری از بیان پروتئینی فاکتور آلفای القاء شونده توسط شرایط هایپوکسی،

ترکیب سنتزی تاکسول ساخته و مورد استفاده قرار گرفت. تاکسول، سلولهای سرطانی در حال تکثیر را به وسیله از هم گسیختن اسکلت سلولی میکروتوبولی آنها می کشد. نتایج

توموری در vivo داشته باشد [۱۴].

کامبرتاستاتین Combretastatin: کامبرتاستاتین یک عامل ضد میکروتوبولی است که در پوست درخت بید بوته آفریقایی *Combretum caffrum* یافت می شود و در سال ۱۹۸۷ توسط Pettit و همکارانش مورد شناسایی قرار گرفت. تحقیقات بیشتر منجر به تولید مشتقات فسفات محلول در آب با قابلیت زیستی بیشتر از آن گردید. Vincent و همکارانش نیز نشان دادند که کامبرستاتین A4 فسفات (CA4P) (شکل ۱) به طور انتخابی سلولهای اندوتلیال را مورد هدف قرار داده و باعث از بین رفتن عروق جدید تومور در حال پیدایش در موشها، با مختل کردن عمل مولکول چسبان کادهرین سلولهای اندوتلیال می شود. CA4P همچنین نفوذپذیری سلول اندوتلیال را افزایش می دهد و از مهاجرت و تشکیل لوله مویرگی، عمدتاً از طریق مختل کردن مسیر پیام رسانی کادهرین اندوتلیال عروق - بتا کاتین-Akt، ممانعت می کند که منجر به اضمحلال سریع عروق و نکروز تومور می گردد. این ترکیب دارای اثر سینرژیک با آنتی بادی مونوکلونال ضد کادهرین اندوتلیال عروق است (هنگامیکه این آنتی بادی در دوزهای پایین تجویز می شود)، بطوریکه سبب متوقف کردن تجمع عروق جدید شده و به همین دلیل موجب مهار رشد تومور می شود.

این یافته ها نشان می دهند که CA4P به طور انتخابی و از طریق اختلال در پیام رسانی مسیر یاد شده، موجب از بین رفتن عروق ناپایدار جدید تومور می گردد [۱۳ و ۲۵ و ۶۶ و ۸۴]. گیاهان مفید دارای خواص ضد رگ زایی و ترکیبات اثرگذار موجود در آنها که از دیرباز تا کنون دارای کاربرد غذایی و درمان سنتی بوده اند.

امروزه نقش مهم غذاهای با منشاء گیاهی در پیشگیری از بیماریهای مختلف از جمله سرطان، که به پدیده رگ زایی وابسته هستند، به خوبی به اثبات رسیده است. هرچند، مطالعات بیشتری لازم است تا گیاهان بیشتری که دارای خواص درمانی ضد رگ زایی هستند، غربال شده و مورد شناسایی قرار گیرند. جدول ۱، لیستی از ترکیبات طبیعی مشتق از گیاهان را با فعالیت ضد رگ زایی نشان می دهد. جدول ۲، شامل فهرستی از برخی گیاهان و اصلی ترین ترکیبات کشف شده آنها، که فعالیت آنزیم سیکلواکسیژناز (یکی از مهمترین آنزیمهای فعال

سبب مهار رگ زایی می شود. با توجه به ویژگیهای ضد رگ زایی که تاکسول از خود نشان داده، خواص ضد توموری آن بیش از پیش تقویت می شود. اکنون، سالها از زمانی که کاربرد بالینی تاکسول برای درمان سرطان تأیید شده می گذرد و تا به امروز همچنان مورد استفاده قرار می گیرد [۵ و ۸ و ۴۲ و ۸۷]. کامپوتوسین^۱: Wall و همکارانش با استفاده از تکنیک جزء جزء کردن بر اساس فعالیت زیستی^۲، کامپوتوسین را از درخت چینی *Camptotheca acuminata* جداسازی کردند (شکل ۱). استفاده از کامپوتوسین به عنوان یک عامل ضد سرطان برای تقریباً ۱۵ سال مورد بررسی قرار گرفت، تا اینکه شیوه منحصر به فرد عمل آن برای کشتن سلولهای توموری شناسایی شد. این ترکیب، آنزیم توپوایزومراز یک را در کمپلکس های ترکیب با DNA به دام می اندازد، به همین دلیل از همانندسازی DNA جلوگیری کرده و در نتیجه باعث مرگ سلول سرطانی می گردد. کشف این مسئله موجب برافروختن مجدد اشتیاق محققان جهت تولید ترکیبات مشابه کامپوتوسین شد که محلول در آب بوده و فعالیت ضد سرطانی خود را نیز حفظ می نمایند. سرانجام در اواسط ۱۹۹۰، دو ترکیب مشابه کامپوتوسین یعنی topotecan و irinotecan تأییدیه سازمان دارو و غذای آمریکا (FDA)^۳ را جهت استفاده بر ضد سرطانهای تخمدان، ریه و کولون بدست آوردند [۳۷ و ۸۵].

طی مطالعه ای در سال ۱۹۹۹، Clements و همکارانش نشان دادند که کامپوتوسین و topotecan از رشد سلولهای اندوتلیال انسانی در شرایط برون تنی (in vitro) بدون اثر توکسیک ممانعت می کنند و این مهار تا ۹۶ ساعت پس از قطع دارو نیز ادامه می یابد. آنها همچنین نشان دادند که این دو ترکیب بر خلاف عامل توکسیک غیر اختصاصی cisplatin و همانند TNP-470 در مهار رگ زایی در مدل درون تنی (in vivo) دیسک رگ زایی مؤثر می باشند. به همین دلیل، علاوه بر فعالیت هایی مثل کشتن تومورها، کامپوتوسین ممکن است از طریق مهار رگ زایی نیز به صورت غیر مستقیم اثر ضد

1. Camptothecin
2. Bioactivity-directed fractionation
3. U.S. Food and Drug Administration

جدول ۱- ترکیبات طبیعی که بطور مستقیم و یا غیر مستقیم دارای پتانسیل ضد رگ زایی هستند (برگرفته از مأخذ شماره ۲۳).

Plants species	Compound	Mechanism
Antiangiogenic compounds		
<i>Glycine max</i> (soybean)	Genistein	Suppresses VEGF and FGF-2 expression, .. inhibits receptor tyrosine kinase, inhibits activation of NF-kB and Akt signalling pathways
<i>Camellia sinensis</i> (green tea)	EGCG	Abrogates VEGF signalling by interfering with formation of VEGF receptor2complex
<i>Vitis spp.</i> (grape)	Resveratrol	Disrupts Src-dependent VE cadherin tyrosine phosphorylation
<i>Taxus brevifolia</i> (Pacific yew tree)	Taxol	Disrupts microtubule cytoskeleton inhibits VEGF production, inhibits HIF-1 α protein
<i>Vinca rosea</i> (periwinkle)	Vincristine	Disrupts microtubule cytoskeleton; inhibits VEGF production
<i>Camptotheca acuminata</i>	Camptothecin	Blocks topoisomerase I, inhibits EC proliferation and tube formation, decreases HIF1 α and VEGF expression
<i>Combretum caffrum</i> (African bush willow tree)	Combretastatin	Inhibits tubulin assembly
<i>Glycyrrhiza uralensis</i> (liquorice)	Isoliquiritin	Inhibits tube formation
<i>P. ginseng</i>	Ginsenosides Rb1, Rb2 and Rg3	Inhibit VEGF production by tumor cells
<i>S. miltiorrhiza</i> (danshen)	TIIA Cryptotanshinone	G1-G0 arrest of ECs Apoptosis of ECs
<i>Sinomenium acutum</i>	Sinomenine	G1-G0 arrest of ECs
<i>Tripterygium wilfordii</i> Hook.f	Triptolide	Inhibits VEGF expression and secretion from ECs, inhibits COX-1, COX2 and 5-lipoxygenase, decreases transcription of the gene encoding inducible nitric oxides synthase
<i>Cordyceps militaris</i>	Unknown	Inhibits FGF-2 expression in EC and MMP-expression in tumor cells
<i>Ganoderma lucidum</i>	Polysaccharide peptide	Causes EC apoptosis by reducing Bcl-2 expression and increasing Bax expression, decreases VEGF secretion from tumor cells

آنها شده است)، قبلاً طی مطالعات گوناگون به تفصیل معرفی و مقالات آنها منتشر شده است [۴ و ۳۸ و ۳۹ و ۵۳-۵۰ و ۵۷ و ۵۸ و ۶۰ و ۷۶ و ۸۳].

دانه های سویا و ترکیبات موثر آن: میزان شیوع سرطان سینه و پروستات در کشورهای آسیایی از قبیل ژاپن و چین نسبت به کشورهای اروپایی و ایالات متحده خیلی پایین تر است. مطالعات نشان می دهند که این تفاوت مهم در میزان شیوع سرطان در میان گروههای نژادی مختلف تا حدودی بستگی به عادات غذایی آنها دارد. در حقیقت، یکی از تفاوتهای

و موثر در مسیر فرایند رگ زایی) را مهار می کنند، می باشد. جدول ۳ نیز برخی از گیاهان شناسایی شده و مشتقات حاصل از آنها که موجب مهار VEGF می گردند را نشان می دهند.

امروزه مدل‌های متنوعی وجود دارد که جهت غربال ترکیبات طبیعی مختلف از جمله ترکیبات گیاهی که دارای فعالیت ضد رگ زایی هستند، مورد استفاده محققان قرار می گیرند. ویژگیها و جنبه های گوناگون کاربردی این مدلها که شامل مدل‌های *in vivo*، *ex vivo* و *in vitro* می باشند (که منجر به شناسایی گیاهان با خواص ضد رگ زایی و حتی جداسازی اجزای موثر

جدول ۲- ترکیبات طبیعی با منشأ گیاهی که موجب مهار فعالیت آنزیم سیکلواکسیژناز در مسیر رگ زایی می شوند (برگرفته از مأخذ شماره ۲۳).

Ginger
Aloe vera
Epigallocatechin-3 gallate/green tea
Resveratrol
Liquorice
Garlic
Chinese skullcap
Bilberry
Grape seed extract proanthocyanidins
Panax ginseng
Milk thistle
Antioxidants present in plants (vitamins A, C, E, Se, Zn: carotenoids, flavonoids)
Boswellia
Bromelain
Curcumin

اصلی در تغذیه این سه نوع جمعیت در این است که ژاپنی ها و چینی ها از غذاهایی در رژیم غذایی خود استفاده می کنند که به طور معمول حاوی فراورده های گیاهی از جمله سویا هستند. علاوه بر این، Fotsis و همکارانش با بررسی ادرار کسانی که در رژیم غذایی خود از غذاهای گیاهی به مقدار زیاد استفاده کرده بودند (جهت شناسایی ترکیبات ضد میتوزن و ضد رگ زایی) مشاهده نمودند که ادرار این افراد حاوی ایزوفلاونهای سویا و متابولیت های آن مخصوصاً Genistein است که از تکثیر سلولهای اندوتلیال مویرگ مغزی که توسط bFGF تحریک شده اند، ممانعت بعمل می آورد. مطالعات دیگری نیز نشان داده اند که Genistein خالص، یک اثر ممانعتی قوی وابسته به دوز بر روی تکثیر سلولهای اندوتلیال دارد. Genistein همچنین از تکثیر دیگر سلولهای اندوتلیال عروق مثل سلولهای مشتق شده از کورتکس آدرنال گاوی و آنورت جلوگیری می کند [۲۰].

ایزوفلاونوئیدها عمدتاً در سبزیجات وجود دارند، دانه های سویا و محصولات آن حاوی مقدار زیادی ایزوفلاونوئید هستند. این مشاهدات و شواهد اپیدمیولوژیکی و آزمایشگاهی نشان داده اند که مصرف رژیم غذایی غنی از محصولات سویا همراه با کاهش ریسک ابتلا به سرطان است. فلاونوئیدهایی مانند ۳'۴-دی هیدروکسی فلاوون^۱، ۱ و ۳-دی هیدروکسی فلاوون^۲، fisetin، apigenin و lutelin قادر به مهار رگ زایی

تحت شرایط in vitro در محدوده غلظتی میکرومولار هستند. همچنین تکثیر سلولهای اندوتلیال القاء شده توسط bFGF و واسکولوژنز القاء شده توسط bFGF و VEGF در مدل های سه بعدی ژل کلاژن توسط فلاونوئیدها مهار می شود [۷۲].

مطالعات محققین ثابت کرده است که Genistein از تکثیر سلولهای اندوتلیال القاء شده توسط VEGF و فعال شدن PKC و مولکولهای پیام دهنده فسفوریلاسیون تیروزین در in vitro نیز در محدوده میکرومولار ممانعت می کند. Genistein و دیگر فلاونوئیدها همچنین از تکثیر سلولهای اندوتلیال تحریک شده توسط bFGF ممانعت می کنند. علاوه بر این، Genistein بطور مؤثر از کموتاکسی ماستوسیت ها (به عنوان تسهیل کننده تشکیل عروق جدید) در پاسخ به بعضی فاکتورهای محرک رگ زایی مثل PDGF، VEGF و bFGF جلوگیری می کند. این ترکیب ممکن است از طرق مختلف مانند تنظیم فعالیت آنزیمهای پروتئولیتیک نیز از رگ زایی جلوگیری کند. مطالعات همچنین نشان داده اند که تجزیه پروتئولیتیکی ماتریکس خارج سلولی توسط سلولهای اندوتلیال بوسیله فاکتورهای آنژیوژنیک مثل bFGF که تولید PAI-1 و uPA را افزایش می دهد، کنترل می شود. Genistein همچنین باعث کاهش شدید PAI-1 و PA در in vitro می شود [۷۲]. علاوه بر این، Genistein موجب سرکوب بیان VEGF و FGF-2 شده و از فسفوریلاسیون گیرنده تیروزین کینازی و فعال شدن Akt ممانعت می کند. بعلاوه، ترکیب مذکور باعث جلوگیری از فعال شدن NF-kB شده که منجر به ایجاد آپوپتوز حتی در سلولهای سرطانی مقاوم به آپوپتوز می گردد. Genistein به عنوان یک فیتواستروژن^۳، همچنین مسیره های پیام رسانی استروژن و آندروژن را در سرطانزایی هدف قرار داده و دارای خواص آنتی اکسیدانی است. به طور کلی، مطالعات in vivo و in vitro نشان داده اند که این ایزوفلاون یک فاکتور امیدبخش برای مهار و یا درمان سرطان می باشد. اخیراً نیز یک پپتید با خواص ضد رگ زایی از دانه های سویا در مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی کرمانشاه تخلیص شده است. این پپتید که مهار کننده تریپسین کونیتز^۴

1. 3,4- dihydroxyflavone
2. 1,3- dihydroxyflavone
3. Epigallocatechin-3-gallate
4. Kunitz trypsin inhibitor

جدول ۳- گیاهان و مشتقات آنها که بطور اختصاصی سبب مهار فاکتور رشد اندوتلیال عروق (VEGF) شده و دارای فعالیت ضد رگ زایی هستند (برگرفته از مأخذ شماره ۲۳).

<i>Artemisia annua</i> (Chinese wormwood) -ed terpenes and flavonoids	Contains 95% artemisinin, and other relat-
<i>Vsicum album</i> (European mistletoe)	Contains mistletoe lectin III (ML3A)
<i>Curcuma longa</i> (turmeric)	Contains 95% curcumin
<i>Camellia sinensis</i> (green tea) -chin	Contains 95 % phenols; 50% epigallocate-...
<i>Vitis vinifera</i> (grape seed extract)	Contains 95% proanthocyanidins
<i>Angelica sinensis</i> (dong quai)	Contains 4-hydroxyderricin
<i>Taxus brevifolia</i> (pacific yew)	Contains Taxol
<i>Scutellaria baicalensis</i> (Chinese skullcap)	Contains 95% baicalin and flavonoids
<i>Polygonum cuspidatum</i> (Japanese knotweed)	Contains 20% resveratrol
<i>Silybum marianum</i> (milk thistle)	Contains 80% silymarin (silybin)
Magnolia seed cones	Contains 90% honokiol

ترکیب هنگامیکه از طریق خوراکی تجویز گردد از رگ زایی ممانعت می کند، بدون اینکه باعث عوارض جانبی مهمی شود. این ترکیب، به عنوان یکی از نوید بخش ترین عوامل مهار کننده شیمیایی سرطان، توجه مضاعفی را در سالهای اخیر به خود معطوف کرده است. به همین دلیل، این احتمال وجود دارد که پلی فنولهای بیشتری در محصولات طبیعی بعنوان ترکیباتی که منجر به کشف مهار کننده های سنتتیک قویتر رگ زایی شوند، کشف و شناسایی گردند. هر چند، Fukuda و همکارانش گزارش کردند که رزوراترول سبب بهبود آسیب ماهیچه ای قلبی با القای رگ زایی توسط VEGF و گیرنده تیروزین کینازی Flk-1 می شود (القای رگ زایی) که یافته متناقض اخیر بایستی مورد ارزیابی بیشتری قرار گیرد [۱۰ و ۲۱ و ۴۱ و ۴۸].

موسیر: گیاه موسیر، گونه مهمی از جنس *Allium* محسوب می گردد که از دیرباز در بسیاری از کشورها از جمله ایران به عنوان چاشنی دارای مصارف غذایی بوده در درمانی سنتی نیز کاربرد داشته است. این گیاه دارای خواص شناخته شده ای مثل اثر بر روی شاخصهای هماتولوژیکی، پتانسیل آنتی اکسیدانی، خواص ضد قارچ و ضد باکتریایی بوده که پیش از این مورد مطالعه قرار گرفته است. علاوه بر این، مطالعه ترکیب شیمیایی آن نشان می دهد که دارای ترکیبات زیادی مثل ارگانوسولفورها

نام دارد، اثر ضد رگ زایی آن در *in vitro* به اثبات رسیده است [۷۱ و ۷۵].

چای سبز: در سال ۱۹۹۹، Cao و Cao گزارش دادند که چای سبز و بخصوص یکی از ترکیبات آن بنام اپی گالوکاتکین-۳-گالات (EGCG)^۱ (شکل ۱)، به طور مشخصی از رگ زایی ممانعت می نمایند. تحقیقات بیشتر نشان داد که EGCG تولید IL-8 القاء شده توسط سایتوکاین ها را سرکوب کرده و از فعالسازی Akt (که توسط VEGF القاء شده) و همچنین از فسفریلاسیون کادهرین اندوتلیال عروق در غلظت های فیزیولوژیک ممانعت می کند. یافته ها همچنین نشان می دهند که نوشیدن چای سبز می تواند برای پیشگیری و درمان بیماریهای مرتبط با رگ زایی از قبیل سرطان و رتینوپاتی دیابتی سودمند باشد. برای تأیید این مسئله، بایستی مطالعات فارماکوکینتیکی مناسب بر روی انسان انجام شود [۴۴ و ۴۵ و ۷۰ و ۷۶].

انگور قرمز: انگور قرمز یک میوه خوراکی لذیذ است که حاوی ترکیبی بنام رزوراترول^۲ است (شکل ۱)، هرچند که در بادام زمینی، توت و گیاهان دارویی مثل *Polygonum cuspidatum* نیز یافت می شود. تحقیقات نشان داده که این

1. Phytostrogen
2. Resveratrol

جدول ۴- برخی از عصاره های گیاهی طبی چینی که فعالیت ضد رگ زایی آنها با استفاده از مدل‌های *in vivo* و *in vitro* به اثبات رسیده است (برگرفته از مأخذ شماره ۲۳).

Name	Part used	% Inhibition	
		CAM	BAEC
<i>Berberis paraspecta</i>	Root	25	38
<i>Catharanthus roseus</i>	Leaf	27	30
<i>Coptis chinensis</i>	Rhizome	25	37
<i>Scrophularia ningpoensis</i>	Root	20	34
<i>Scutellaria baicalensis</i>	Root	27	41
<i>Polygonum cuspidatum</i>	Whole plant	-	28
<i>Taxus chinensis</i>	Bark	-	26

CAM: chick embryo chorioallantoic membrane assay; BAEC: bovine aortic endothelial cell culture assay.

رگ زایی نشان داده است. علاوه بر این، اثر ضد رگ زایی آرتیمیزین در شرایط *in vivo* با استفاده از پیوند سلولهای سرطانی تخمدان انسانی (HO-891) در موشهای nude مورد ارزیابی قرار گرفته است [۲ و ۱۲ و ۶۱ و ۷۹].

گیاه دارویش (*Viscum album* (European Mistletoe): *Viscum album* که همچنین تحت عنوان Iscador معروف است، اغلب به عنوان یک داروی ضد سرطانی پزشکی و anthroposophic و homeopathic مورد استفاده قرار می گیرد. مطالعات آزمایشگاهی نشان می دهند که ترکیبات این گیاه از طریق کاهش بیان VEGF سبب مهار رگ زایی می شوند و علاوه بر این موجب القای آپوپتوز در سلولهای سرطانی می گردند. استفاده از عصاره این گیاه در یک مدل موشی، کاهش متاستاز ریه و افزایش بقا را به دنبال داشته است. علاوه بر این، یک مطالعه بالینی بر روی افراد مبتلا به سرطانهای مختلف، حاکی از افزایش بقا و طول عمر آنها بوده است. البته مطالعات بیشتری لازم است تا جنبه های مختلف اثرات درمانی این گیاه مشخص گردد [۲۶ و ۲۸ و ۸۸].

گیاه زردچوبه (*Curcuma longa* (Curcumin): *Curcumin* ترکیبی است که با سلولهای سرطانی در سطوح مختلف برهمکنش کرده و می تواند سبب افزایش اثرات تومورکشی پرتو داروها و داروهای شیمیایی شود. اثرات ضد متاستازی آن تا حدودی از طریق کاهش بیان آنزیم متالوپروتئیناز ماتریکس (MMP-2) و افزایش بیان مهار کننده بافتی متالوپروتئیناز یک (TIMP1) می باشد. لازم به یادآوری است که آنزیم های مذکور در تنظیم رگ زایی و تهاجم سلول توموری نقش مهمی دارند. مطالعات همچنین نشان داده اند که

و پلی فنولها بوده که بسیار مشابه ترکیبات موجود در گونه های هم خانواده آن می باشند. بر اساس نتایج بدست آمده از مطالعاتی که در مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی کرمانشاه بر روی خواص ضد رگ زایی گیاه موسیر انجام گرفت، مشخص شد که عصاره آبی پیازچه موسیر در محدوده غلظتی مناسبی به صورت وابسته به دوز دارای اثر مهارری قابل توجه بر روی رگ زایی است. همچنین، نتایج حاصل از مطالعه میزان سمیت عصاره موسیر بر روی سلولهای اندوتلیال بند ناف انسان نشان داد که این عصاره در محدوده غلظتی مورد استفاده، اثر سمی محسوسی ندارد. لذا شناسایی خواص مهم ضد رگ زایی گیاه موسیر به همراه دیگر ویژگیهای مفید و مؤثر آن، اهمیت آن را بیش از پیش می نماید. بنابراین، با توجه به مصرف آن در جوامع مختلف و با توجه به اثر مهار رگ زایی آن و نقش مسلم این پدیده در بروز و گسترش بیماریهای مزمن مختلف از جمله بیماری سرطان، نقش پیشگیرانه موسیر در بروز این بیماریها اهمیت بسیاری پیدا می کند [۳۹ و ۵۸].

گیاه گندواش (*Artemisia annua* (Chinese Wormwood): از بین ترکیبات استخراج شده از گیاه گندواش *Artemisia annua*، ترکیب فعال آرتیمیزین دارای اثرات مهم ضد رگ زایی است. این ترکیب در پزشکی قدیم به عنوان داروی ضد مالاریا مورد استفاده قرار می گرفته است. اخیراً محققان نشان داده اند که این ترکیب از طریق القای آپوپتوز دارای اثر سمی بر روی سلولهای سرطانی است. Artesunate نیز مشتقی نیمه سنتزی از آرتیمیزین است که در شرایط *in vitro* در مدل رگ زایی سلولهای اندوتلیال بند ناف انسان (HUVEC) بصورت وابسته به دوز از خود فعالیت ضد

است [۲۲ و ۳۵].

Ginkgo biloba: عصاره این گیاه با استفاده از ویژگی‌هایی همچون تنظیم ژن و فعالیت ضد رگ زایی دارای اثرات ضد سرطانی است. عصاره این گیاه دارای حدود ۲۵ درصد فلاونوئید (جینکو، گلیکوزیدهای فلاون) و حدود ۵ درصد ترپنویید *ginkgolides* و *bilobalides* است که قویترین فلاونوئید آن *ginkgolide B* است. عصاره این گیاه از طریق کاهش بیان *VEGF* موجب مهار رگ زایی می‌گردد [۱۶ و ۸۹]. گیاهان غنی از کوئرستین (*quercetin*): کوئرستین یک ترکیب فلاونوئیدی است که در سیب، پیاز، انگورهای قرمز، مرکبات، تمشک، گیلاس، کلم بروکلی و همچنین بعضی از گونه‌های خانواده *Allium* یافت می‌شود. این فلاون از طریق مکانیسم‌های متعددی همچون برهمکنش با آنزیم‌های سیکلواکسیژناز ۲ و لیبواکسیژناز ۵، *VEGFR*، مسیر پیام رسانی داخل سلولی *HER-2* و همچنین پروتئین رونویسی هسته ای *NF-KB* سبب مهار رگ زایی می‌گردد. این احتمال وجود دارد که کوئرستین سبب تقویت اثرات ضد سرطانی داروی تاموکسیفن از طریق فعالیت ضد رگ زایی خود شود [۷ و ۳۱ و ۳۳ و ۴۹ و ۸۲].

Poria cocos: از زمانهای دور مشهور بوده که عصاره حاصل از این قارچ دارای فعالیت ضد سرطانی است. مطالعات نشان داده اند که این عصاره از تجمع پلاکتی ممانعت کرده و به نظر می‌رسد که از طریق کاهش بیان *NF-KB* دارای اثر ضد رگ زایی است [۳۶ و ۴۷].

Panax Ginseng: اجزای چربی دوست جینسنگ، ساپونین‌ها (یا جینسنوزیدها) نامیده می‌شوند. این ترکیبات عصاره گیاه جینسنگ دارای فعالیت‌های ضد سرطانی شامل مهار رگ زایی و القای آپوپتوز در سلول‌های توموری می‌باشند [۷۳]. *Rabdosia rubescens Hara* (*Rabdosia*): رابدوزیا نیز از قدیم جهت درمان سرطان مورد استفاده قرار می‌گرفته است. این گیاه نیز از جمله گیاهان چینی معروف به *pc-spes* دارای فعالیت بر علیه سرطان پروستات است و شامل دو دی‌ترپن *ponicidin* و *oridonin* است که فعالیت ضد رگ زایی قابل توجهی دارند [۵۴].

عصاره‌های گیاهان طبی چینی: تاکنون، گیاهان زیادی که بصورت سنتی به عنوان عوامل ضد سرطانی در چین مورد

این ترکیب از رونویسی فاکتورهای رگ زایی *VEGF* و *bFGF* ممانعت می‌کند و علاوه بر این سبب کاهش تولید نیتریک اکسید (*NO*) در سلول‌های اندوتلیال که نقش مهمی در پیشرفت رگ زایی و رشد تومور دارد، می‌شود. از جمله فعالیت‌های دیگری که این ترکیب دارد، شامل اتصال به آنتی‌بادی *CD13* بیان شده توسط اجزای عروق خونی و مهار فعالیت آن، کاهش بیان ژنهای *VEGF*، *MMP-9* و *MMP-9* و مهار گیرنده‌های *VEGF* و *EGF* و همچنین مقابله با مسیر پیام رسانی داخل سلولی تیروزین کینازها است [۳ و ۲۷ و ۴۰ و ۶۲ و ۷۴ و ۷۷ و ۷۸].

Scutellaria baicalensis (Chinese Skullcap) *Baicalin* و *baicalein* مشتقات اصلی گیاه اسکالکاپ چینی هستند. این دو از ترکیبات قوی ضد رگ زایی هستند که موجب کاهش فعالیت *VEGF*، *bFGF*، ۱۲- لیبواکسیژناز و همچنین متالوپروتئینازهای ماتریکس می‌گردند. این گیاه از جمله گیاهان چینی معروف به *pc-spes* است که در پزشکی، از خود فعالیت علیه سرطان پیشرفته پروستات نشان داده اند [۳۰ و ۵۶ و ۸۰].

Magnolia officinalis (Chinese Magnolia Tree) دانه‌های موجود در میوه درخت ماگنولیای چینی حاوی موادی هستند که از رشد عروق خونی جدید ممانعت می‌کنند. جزء فعال این ترکیب، *Honokiol* است. نتایج مطالعات حاکی از آن هستند که این جزء تا حدودی ممکن است از طریق تنظیم بیان فاکتور رشد سلول اندوتلیال مشتق از پلاکت و همچنین فاکتور رشد ترانسفورم کننده بتا (*TGFβ*) سبب کاهش رگ زایی گردد. علاوه بر این، این ترکیب از سنتز نیتریک اکسید و بیان *TNFα* ممانعت می‌کند. مطالعات با استفاده از حیوانات آزمایشگاهی نیز نشان داده اند که *honokiol* از تکثیر سلول‌های اندوتلیال عروق خونی ممانعت کرده و از این رو سبب کاهش رشد تومور می‌گردد [۶ و ۱۱ و ۴۵].

گیاه ماریتیغال (*Silybum marianum*) *Silybinin* و *silymarin* فلاونوئیدهای پلی فنولیک جدا شده از میوه‌ها و دانه‌های *Silybum marianum* هستند. نتایج مطالعات محققان حاکی از آن است که *silymarin* دارای فعالیت ضد توموری قوی بر علیه انواعی از تومورها مثل سرطان تخمدان، از طریق کاهش بیان *VEGF* و *EGFR*

می‌گردند، به طور اختصاصی با مراحل رگ زایی واکنش داده و با آن مقابله کنند. این عوامل ممکن است تا حدودی سمیت کمتری در دوزهای پایین داشته باشند و به احتمال زیاد نتیجه درمانی بهتری را نیز در پی داشته باشند. افزایش تحقیقات در مورد گیاهان جهت درمان سرطانهای مختلف بخاطر اثرات درمانی و طولانی مدت آنها از جمله خواص ضد سرطانی با استفاده از مطالعات مختلف *in vivo* و *in vitro* بطور قابل توجهی رو به گسترش است و این امیدواری وجود دارد که تحقیقات بر روی گیاهان جدید دارای خواص ضد سرطانی در آینده منجر به شناسایی و کشف داروهای ضد سرطانی جدید با منشاء گیاهی گردد که این موفقیت بسیار با اهمیت خواهد بود.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند که از مساعدت مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی کرمانشاه که امکان تهیه این مقاله را فراهم نمودند، کمال تشکر و قدردانی را داشته باشند.

استفاده قرار می‌گرفته اند، با استفاده از مدل‌های مختلف آزمایشگاهی مختلف جهت کشف فعالیت ضد رگ زایی آنها غربال شده اند. جدول ۴، لیستی از گیاهانی که اثر ضد رگ زایی آنها توسط مدل‌های سلول اندوتلیال آئورت گاو و همچنین مدل غشای کوریوآلتوتویک به اثبات رسیده است، را در بر می‌گیرد [۸۶].

امروزه با توجه به اینکه افزایش مقاومت سرطانی نسبت به درمانهای رایج به مسئله دردرسازای تبدیل شده است، تلاش محققان برای کشف و شناسایی عوامل ضد سرطانی جدید که موجب افزایش میزان حساسیت سلولهای سرطانی گردند، رو به گسترش است. مقاومت سلولهای سرطانی نسبت به داروهای شیمیایی منجر به کاهش سطح پاسخ این سلولها نسبت به دارو و در نتیجه شکست اقدامات درمانی می‌گردد. بنابراین، تحقیق و توسعه داروهای مؤثرتر و یا با اثرات جانبی کمتر، از اهمیت زیادی برخوردار است. در حال حاضر بسیاری از داروهای شیمیایی، حاصل فرآورده‌های بدست آمده با منشاء طبیعی از جمله گیاهان یا مشتقی از آنها هستند. برخی از عوامل سایتوتوکسیک شیمی درمانی نیز که مورد استفاده قرار می‌گیرند در دوزهای کمتر از حد طبیعی، رگ زایی را مهار کرده و سمیت حداقل خواهند داشت. این استراتژی ممکن است این امکان را فراهم کند که بیماران با سرطان پیشرفته بتوانند طول عمر بیشتر و زندگی با کیفیت بهتری داشته باشند. به این نوع درمان با دوز پایین، اصطلاحاً دوز مترونومیک^۱ گفته می‌شود. مدل مترونومیکی شیمی درمانی سنتی نشان می‌دهد که این امکان نیز وجود دارد که تجویز ترکیبات گیاهی که با فرایند چندگانه رگ زایی برهمکنش می‌کنند، به تقویت اثرات مثبت شیمی درمانی مرسوم بیانجامد. به عبارت بهتر، هدف قرار دادن اندوتلیال عروق با استفاده از عوامل درمانی غیر سمی با دوز پایین و مداوم ممکن است موجب کنترل گسترش تومور شده بدون اینکه سمیت اضافی در پی داشته باشند. نقش بالقوه چنین درمانهایی جهت افزایش بقای بیماران و بهبود کیفیت زندگی آنها نیازمند بررسی و تحقیق در بررسیهای بالینی در آینده است. از همین رو، متخصصان بالینی نیز علاقمند به ترکیباتی هستند که هنگامیکه در دوزهای پایین تجویز

1. metronomic dosing

References

- [1] Adlercreutz H, Western diet and western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scandinavian J Clin Lab Invest* 50 (1990) 3-23.
- [2] Aldieri E, Atragne D, Bergandi L, Riganti C, Costamagna C, Bosia A, Artemisinin inhibits inducible nitric oxide synthase and nuclear factor NF- κ B activation. *FEBS Lett* 552 (2003) 141-4.
- [3] Arbiser JL, Klauber N, Rohan R and et al., Curcumin is an *in vivo* inhibitor of angiogenesis. *Mol Med* 4 (1998) 376-83.
- [4] Auerbach R, Lewis R, Shinnars B, Kubai L, Akhtar N, Angiogenesis assays: a critical overview. *Clin Chem* 49 (2003) 32-40.
- [5] Avramis IA, Kwock R, Avramis V, Taxotere and vincristine inhibit the secretion of the angiogenesis inducing vascular endothelial growth factor (VEGF) by wild-type and drug-resistant human leukemia T-cell lines. *Anticancer Res* 21 (2001) 2281-2286.
- [6] Bai X, Cerimele F, Ushio-Fukai M and et al., Honokiol, a small molecular weight natural product, inhibits angiogenesis *in vitro* and tumour growth *in vivo*. *J Biol Chem* 278 (2003) 35501-7.
- [7] Banerjee T, Van der Vliet A, Ziboh VA, Down regulation of COX-2 and iNOS by amentoflavone and quercetin in A549 human lung adenocarcinoma cell line. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 66 (2002) 485-92.
- [8] Block G, Patterson B, Subar A, Fruit, Vegetables, and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 18 (1992) 1-29.
- [9] Cao Y, Cao R, Angiogenesis inhibited by drinking tea. *Nature* (1999) 398, 381.
- [10] Cao Y, Cao R, Bråkenhielm E, Antiangiogenic mechanisms of diet-derived polyphenols. *J Nutr Biochem* 13 (2002) 380-383.
- [11] Chen F, Wang T, Wu YF, Xu XL, Zheng S, Hu X, Honokiol: a potent chemotherapy candidate for human colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 10 (2004) 3459-63.
- [12] Chen HH, Zhou HJ, Wu GD, Lou XE, Inhibitory effects of artesunate on angiogenesis and on expressions of vascular endothelial growth factor and VEGF receptor KDR/FLK-1. *Pharmacology* 7 (2004) 1-9.
- [13] Cirila A, Mann J, Combretastatins: from natural products to drug discovery. *Nat Prod Rep* 20 (2003) 558-564.
- [14] Clements MK, Jones CB, Cumming M, Daoud SS, Antiangiogenic potential of camptothecin and topotecan. *Cancer Chemother Pharmacol* 44 (1999) 411-416.
- [15] Cragg GM, Newman DJ, Plants as source of anticancer agents. *J Ethnopharmacol* 100 (2005) 72-79.
- [16] DeFeudis FV, Papadopoulos V, Drieu K, *Ginkgo biloba* extracts and cancer: a research area in its infancy. *Fundam Clin Pharmacol* 17 (2003) 405-17.
- [17] Fan TP, Yeh JC, Leung KW, Yue PYK, Wong RNS, Angiogenesis: from plants to blood vessels. *Trends Pharmacol Sci* 27 (6) (2006) 297-309.
- [18] Foa R, Norton L and Seidman AD, Taxol (paclitaxel): a novel anti-microtubule agent with remarkable anti-neoplastic activity. *Int J Clin Lab Res* 24 (1994) 6-14.
- [19] Folkman J, Fundamental concepts of the angiogenic process. *Curr Mol Med* 3 (2003) 643-51.
- [20] Fotsis T, Pepper M, Adlercreutz H, and et al., Genistein, a dietary-derived inhibitor of *in vitro* angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 90 (1993) 2690-2694.
- [21] Fukuda S, Kaga S, Zhan L and et al., Resveratrol ameliorates myocardial damage by inducing vascular endothelial growth factor-angiogenesis and tyrosine kinase receptor Flk-1. *Cell Biochem Biophys* 44 (2006) 43-49.
- [22] Gallo D, Giacomelli S, Ferlini C and et al., Antitumor activity of the silybin-phosphatidylcholine complex, IdB 1016, against human ovarian cancer. *Eur J Cancer* 39 (2003) 2403-10.
- [23] Gordaliza M, Natural products as leads to anticancer drugs. *Clin Transl Oncol* 9 (2007) 767-776.
- [24] Graham CH, Rivers J, Kerbel RS, Stankiewicz KS, White WL, Extent of vascularization as a prognostic indicator in thin (<0.76 mm) malignant melanomas. *Am J Pathol* 145 (1994) 510-514.
- [25] Griggs J, Griggs J, Metcalfe JC and Hesketh R. Targeting tumor vasculature: the development of combretastatin A4. *Lancet Oncol* 2 (2001) 82-87.
- [26] Grossarth-Maticek R, Kiene H, Baumgartner SM, Ziegler R, Use of Iscador, an extract of European Mistletoe (*Viscum album*), in cancer treatment: prospective nonrandomized and randomized matched-pair studies nested within a cohort study. *Altern Ther Health Med* 7 (2001) 57-76.

- [27] Gururaj AE, Belakavadi M, Venkatesh DA, Marme D, Salimath BP, Molecular mechanisms of antiangiogenic effect of curcumin. *Biochem Biophys Res Commun* 297 (2002) 934–42.
- [28] Harmsma M, Gromme M, Ummelen M, Dignef W, Tusenius KJ, Ramaekers FC, Differential effects of *Viscum album* extract, IscadorQu on cell cycle progression and apoptosis in cancer cells. *Int J Oncol* 25 (2004) 1521–9.
- [29] Hendrix MJC, Seftor EA, Hess AR, Seftor RE, Vasculogenic mimicry and tumor-cell plasticity: lessons from melanoma. *Nat Rev Cancer* 3 (2003) 411–421.
- [30] Hsieh TC, Lu X, Chea J, Wu JM, Prevention and management of prostate cancer using PC-SPES: a scientific perspective. *J Nutr* 132 (suppl 11) (2002) S3513–17.
- [31] Huynh H, Nguyen TT, Chan E, Tran E, Inhibition of *ErbB-2* and *ErbB-3* expression by quercetin prevents transforming growth factor alpha (TGF- α)- and epidermal growth factor (EGF)- induced human PC-3 prostate cancer cell proliferation. *Int J Oncol* 23 (2003) 821–9.
- [32] Ichikawa H, Nakamura Y, Kashiwada Y, Aggarwal BB, Anticancer drugs designed by mother nature: ancient drugs but modern targets. *Curr Pharm Des* 13 (2007) 3400–3416.
- [33] Igura K, Ohta T, Kuroda Y, Kaji K, Resveratrol and quercetin inhibit angiogenesis *in vitro*. *Cancer Lett* 171 (2001) 11–16.
- [34] Ingber D, Fujita T, Kishimoto S and et al., Synthetic analogues of fumagillin that inhibit angiogenesis and suppress tumour growth. *Nature (Lond)* 348 (1990) 555–557.
- [35] Jiang C, Agarwal R, Lu J, Antiangiogenic potential of a cancer chemopreventive flavonoid antioxidant, silymarin: inhibition of key attributes of vascular endothelial cells and angiogenic cytokine secretion by cancer epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 276 (2000) 371–8.
- [36] Jin Y, Zhang L, Zhang M and et al., Antitumor activities of heteropolysaccharides of *Poria cocos* mycelia from different strains and culture media. *Carbohydr Res* 338 (2003) 1517–21.
- [37] Kamiyama H, Takano S, Tsuboi K, Matsumura A, Anti-angiogenic effects of SN38 (active metabolite of irinotecan): inhibition of hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α)/vascular endothelial growth factor (VEGF) expression of glioma and growth of endothelial cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 131 (2005) 205–213.
- [38] Keshavarz M, Mostafaei A, Mansouri K, Bidmeshkipour A, Mohammadi Motlagh HR, Parvaneh S, In vitro and ex vivo antiangiogenic activity of *Salvia officinalis*. *Phytother Res* In press.
- [39] Keshavarz M, Mostafaei A, Mansouri K, Shakiba Y, Mohammadi Motlagh HR, Inhibition of corneal neovascularization with Propolis Extract. *Arch Med Res* 40 (2009) 59–61.
- [40] Khafif A, Hurst R, Kyker K, Fliss DM, Gil Z, Medina JE, Curcumin: a new radio-sensitizer of squamous cell carcinoma cells. *Otolaryngol Head Neck Surg* 132 (2005) 317–21.
- [41] Kimura Y, Okuda H, Resveratrol isolated from *Polygonum cuspidatum* root prevents tumor growth and metastasis to lung and tumor-induced neovascularization in Lewis lung carcinoma-bearing mice. *J Nutr* 131 (2001) 1844–1849.
- [42] Kingston DG, Newman DJ, Taxoids: cancer-fighting compounds from nature. *Curr Opin Drug Discov Devel* 10 (2007) 130–144.
- [43] Kruger EA, Duray PH, Price DK, Pluda JM, Figg WD, Approaches to preclinical screening of antiangiogenic agents. *Semin Oncol* 28 (2001) 570–6.
- [44] Lamy S, Gingras D, Béliveau R, Green tea catechins inhibit vascular endothelial growth factor receptor phosphorylation. *Cancer Res* 62 (2002) 381–385.
- [45] Lee BC, Doo HK, Lee HJ and et al., The inhibitory effects of aqueous extract of *Magnolia officinalis* on human mesangial cell proliferation by regulation of platelet-derived growth factor- BB and transforming growth factor-b1 expression. *J Pharmacol Sci* 94 (2004) 81–5.
- [46] Lee MJ, Maliakal P, Chen L and et al., Pharmacokinetics of tea catechins after ingestion of green tea and (K)-epigallocatechin-3-gallate by humans: formation of different metabolites and individual variability. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11 (2002) 1025–1032.
- [47] Lee KY, You HJ, Jeong HG and et al., Polysaccharide isolated from *Poria cocos sclerotium* induces NF- α B/rel activation and iNOS expression through the activation of

- p38 kinase in murine macrophages. *Int Immunopharmacol* 4 (2004) 1029–38.
- [48] Liu L, Meydani M, Angiogenesis inhibitors may regulate adiposity. *Nutr Rev* 61 (2003) 384–387.
- [49] Ma ZS, Huynh TH, Ng CP, Do PT, Nguyen TH, Huynh H, Reduction of CWR22 prostate tumor xenograft growth by combined tamoxifen-quercetin treatment is associated with inhibition of angiogenesis and cellular proliferation. *Int J Oncol* 24 (2004) 1297–304.
- [50] Mansouri K, Maleki A, Mirshahi M, Pourfathelah AA, Hasan ZM, Taheripak R, Anti-plasminogen monoclonal antibody (MC2B8) inhibits angiogenesis. *Pakistan J Biol Sci* 10 (19) (2007) 3450-3453.
- [51] Mansouri K, Mirshahi M, Pourfathelah AA, Hasan ZM, Development of an experimental model of angiogenesis in 3-dimensional fibrin matrix for screening of angiogenesis agents. *Behbood Sci J Kermanshah* 9 (3) (2005) 27-35.
- [52] Mansouri K, Mostafaie A, Mirshahi M, Mohammadi Motlagh HR, Ali Maleki A, Keshavarz M, Human coagulated plasma as a natural and low cost matrix for in vitro angiogenesis. *Iran Biomed J* 13 (3) (2009) 179-183.
- [53] Mansouri K, Sheikh Aleslami A, Bahrami GH, Mostafaie A, Isolation of human umbilical vein endothelial cells and development of an angiogenesis model in fibrin matrix. *J Zanjan Univ Med Sci & Health Serv* 14 (55) (2006) 17-23.
- [54] Meade-Tollin LC, Wijeratne EM, Cooper D and et al., Ponicidin and oridonin are responsible for the antiangiogenic activity of *Rabdosia rubescens*, a constituent of the herbal supplement PC SPES. *J Nat Prod* 67 (2004) 2–4.
- [55] Miller AB, Diet and cancer-a review. *Review of Oncology* 3 (1990) 87-95.
- [56] Miocinovic R, McCabe NP, Keck RW, Jankun J, Hampton JA, Selman SH, *In vivo* and *in vitro* effect of baicalein on human prostate cancer cells. *Int J Oncol* 26 (2005) 241–6.
- [57] Mohammadi Motlagh HR, The study of anti-angiogenic effects of shallot (*Allium hirtifolium*) extract and isolation of effective fraction. MS.c Thesis. Tabriz, Iran. *Azarbayjan Univ Tarbiat Moallem* 2008.
- [58] Mohammadi Motlagh HR, Mansouri K, Shakiba Y and et al., Anti-angiogenic effect of aqueous extract of shallot (*Allium ascalonicum*) bulbs in rat aorta ring model. *Yakhteh Med J* 11 (2) (2009) 184-189.
- [59] Mojzis J, Varinska L, Mojzisova G, Kostova I, Mirossay L, Antiangiogenic effects of flavonoids and chalcones. *Pharmacol Res* 57 (2008) 259-265.
- [60] Mostafaie A, Mohammadi Motlagh HR, Mansouri K, Angiogenesis and the Models to Study Angiogenesis. *Yakhteh Med J* 11 (4) (2010) 374-381.
- [61] Mueller MS, Runyambo N, Wagner I, Borrmann S, Dietz K, Heide L, Randomized controlled trial of a traditional preparation of *Artemisia annua* L. (Annual Wormwood) in the treatment of malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 98 (2004) 318–21.
- [62] Narayan S, Curcumin, a multi-functional chemopreventive agent, blocks growth of colon cancer cells by targeting betacatenin-mediated transactivation and cell-cell adhesion pathways. *J Mol Histol* 35 (2004) 301–7.
- [63] Neal CP, Berry DP, Doucas H, Manson MM, Steward W, Garcea G, Clinical aspects of natural anti-angiogenic drugs. *Curr Drug Targets* 7 (2006) 371-383.
- [64] Noonan DM, Benelli R, Albini A, Angiogenesis and cancer prevention: a vision. *Recent Results Cancer Res* 174 (2007) 219-224.
- [65] Oberlies NH, Kroll DJ, Camptothecin and taxol: historic achievements in natural products research. *J Nat Prod* 67 (2004) 129-135.
- [66] Pettit GR, Singh SB, Niven ML, Hamel E, Schmidt JM, Isolation, structure, and synthesis of combretastatins A-1 and B-1, potent new inhibitors of microtubule assembly, derived from *Combretum caffrum*. *J Nat Prod* 50 (1987) 119–131.
- [67] Quesada AR, Muñoz-Chápuli R, Medina MA, Anti-angiogenic drugs: from bench to clinical trials. *Med Res Rev* 26 (2006) 483-530.
- [68] Rao B, Bioactive phytochemicals in Indian foods and their potential in health promotion and disease prevention. *Asia Pac J Nutr* 12 (2003) 9-22.
- [69] Ribatti D, Nico B, Crivellato E, Roccaro AM, Vacca A, The history of angiogenic switch concept. *J Leukemia* 21 (2007) 44–52.
- [70] Rodriguez SK, Wemin G, Liping L, Band MA, Paulson EK, Meydani M, Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate, inhibits vascular endothelial growth factor angiogenic signaling by disrupting the formation of a

- receptor complex. *Int J Cancer* 118 (2006) 1635–1644.
- [71] Ruiz PA, Haller D, Functional diversity of flavonoids in the inhibition of the proinflammatory NF-kB, IRF, and Akt signaling pathways in murine intestinal epithelial cells. *J Nutr* 136 (2006) 664–671.
- [72] Sarkar FH, Li Y, Soy isoflavones and cancer prevention. *Cancer Invest* 21 (2003) 744–757.
- [73] Sato K, Mochizuki M, Saiki I, Yoo YC, Samukawa K, Azuma I, Inhibition of tumor angiogenesis and metastasis by a saponin of panax ginseng, ginsenoside-Rb2. *Biol Pharm Bull* 17 (1994) 635–9.
- [74] Sen S, Sharma H, Singh N, Curcumin enhances vinorelbine mediated apoptosis in NSCLC cells by the mitochondrial pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 331 (2005) 1245–52.
- [75] Shakiba Y, Mansouri K, Mostafaie A, Anti-angiogenic effect of soybean kunitz trypsin inhibitor on human umbilical vein endothelial cells. *Fitoterapia* 78 (2007) 587-589.
- [76] Shakiba Y, Mostafaie A, Inhibition of corneal neovascularization with a nutrient mixture containing Lysine, Proline, ascorbic acid, and green tea extract. *Arch Med Res* 38 (2007) 789-791.
- [77] Shao ZM, Shen ZZ, Liu CH and et al., Curcumin exerts multiple suppressive effects on human breast carcinoma cells. *Int J Cancer* 98 (2002) 234–40.
- [78] Shim JS, Kim JH, Cho HY and et al., Irreversible inhibition of CD13/aminopeptidase N by the antiangiogenic agent curcumin. *Chem Biol* 10 (2003) 695–704.
- [79] Singh NP, Lai HC, Artemisinin induces apoptosis in human cancer cells. *Anticancer Res* 24 (2004) 2277–80.
- [80] Small EJ, Frohlich MW, Bok R and et al., Prospective trial of the herbal supplement PC-SPES in patients with progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 18 (2000) 3595–603.
- [81] Tan G, Gyllenhaal C and Soejarto DD, Biodiversity as a source of anticancer drugs. *Curr Drug Targets* 7 (2006) 265-277.
- [82] Tan WF, Lin LP, Li MH and et al., Quercetin, a dietary-derived flavonoid, possesses antiangiogenic potential. *Eur J Pharmacol* 459 (2003) 255–62.
- [83] Vailhé B, Vittet D, Feige JJ, In vitro models of vasculogenesis and angiogenesis. *Lab Invest* 81 (4) (2001) 439-452.
- [84] Vincent L, Kermani P, Young LM and et al., Combretastatin A4 phosphate induces rapid regression of tumor neovessels and growth through interference with vascular endothelial-cadherin signaling. *J Clin Invest* 115 (2005) 2992–3006.
- [85] Wall ME, Wani MC, Cook CE, Palmer KH, McPhail AT, Sim GA, “Plant antitumor agents. I. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata*”. *J Am Chem Soc* 88 (1966) 3888-3890.
- [86] Wang S, Zheng Z, Weng Y and et al., Angiogenesis and anti-angiogenesis activity of Chinese medicinal herbal extracts. *Life Sci* 74 (2004) 2467–78.
- [87] Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT, Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc* 93 (1971) 2325–2327.
- [88] Zarkovic N, Vukovic T, Loncaric I and et al., An overview on anticancer activities of the *Viscum album* extract Isorel. *Cancer Biother Radiopharm* 16 (2001) 55–62.
- [89] Zhang L, Rui YC, Yang PY, Qiu Y, Li TJ, Liu HC, Inhibitory effects of *Ginkgo biloba* extract on vascular endothelial growth factor in rat aortic endothelial cells. *Acta Pharmacol Sin* 23 (2002) 919–23.