

Received: 2016.02.19
Accepted: 2017.01.09
Published: 2017.03.13

Perycyty i ich potencjalne zastosowanie terapeutyczne*

Aspects of pericytes and their potential therapeutic use

Justyna Różycka^{1,2}, Edyta Brzóska¹, Tomasz Skirecki^{3,4}

¹Zakład Cytologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski

²Zakład Neurobiologii Naprawczej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego, Polska Akademia Nauk

³Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, SPSK im. W. Orłowskiego, Warszawa

⁴Instytut Biocybernetyki i Bioinżynierii Medycznej im. M. Nałęczka Polskiej Akademii Nauk, Warszawa

Streszczenie

Perycyty będące multipotencjalnymi komórkami macierzystymi współtworzą ściany naczyń krwionośnych włosowatych oraz przed- i pozawłosowatych. Komórki są umiejscowione pod błoną podstawną, ściśle przylegając do komórek śródbłonna. Do najczęściej wymienianych markerów molekularnych perycytów należy NG2 (neural-gial antigen 2), receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu β (PDGFR β , β -type platelet-derived growth factor receptor), α -aktyna mięśni gładkich, białko regulujące RGS5 (regulator of G protein signalling 5), białko adhezyjne CD146 oraz nestyna. Perycytom przypisuje się różne funkcje w procesach fizjologicznych, takich jak utrzymanie integralności i stanu spoczynkowego komórek śródbłonna, regulacja napięcia naczyń krwionośnych, czy też potencjał do różnicowania w inne komórki. Prawdopodobnie, odgrywają również rolę w procesach patologicznych, takich jak włóknienie tkanek. W pracy szczególną uwagę poświęcono udziałowi perycytów w procesach tworzenia naczyń krwionośnych, regeneracji mięśni szkieletowych oraz włóknienia tkanek. Liczne dowody na udział perycytów w utrzymaniu homeostazy śródbłonna, jak i w stanach patologicznych, takich jak włóknienie, wskazują na duże możliwości ich terapeutycznego wykorzystania. Celowana modulacja farmakologiczna perycytów, powodująca blokowanie szlaków sygnałowych odpowiedzialnych za różnicowanie perycytów w miofibroblasty, wydaje się obiecującą strategią w zwalczaniu włóknienia we wczesnych fazach.

Słowa kluczowe:

perycyty • mezenchymalne komórki macierzyste • angiopoeza • włóknienie • regeneracja

Summary

Pericytes, which are multi-potential stem cells, co-create the walls of the microvessels: capillaries, terminal arterioles and postcapillary venules. These cells are localized under the basement membrane, tightly encircling the endothelium. The most frequently mentioned molecular markers of pericytes include NG2 (neural-gial antigen 2), β -type platelet-derived growth factor receptor (PDGFR β), smooth muscle α -actin (α -SMA), regulator of G protein signalling 5 (RGS5), the adhesion protein CD146 and nestin. Different functions in physiological processes are assigned to pericytes such as maintaining the integrity and senescence of endothelial cells,

*Praca powstała podczas realizacji projektu finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki (numer projektu 2013/11/N/NZ6/02581) oraz Unię Europejską, (numer projektu POKL.04.03.00-00-060/12).

	regulation of vascular tone or the potential to differentiate into other cells. Probably they are also involved in pathological processes such as tissues fibrosis. In this review, we focus on the participation of pericytes in the process of blood vessel formation, the regeneration of skeletal muscle tissue and fibrosis. Strong evidence for pericytes' participation in endothelial homeostasis, as well as in pathological conditions such as fibrosis, reveals a broad potential for the therapeutic use of these cells. Targeted pharmacological modulation of pericytes, leading to blocking signalling pathways responsible for the differentiation of pericytes into myofibroblasts, seems to be a promising strategy for the treatment of fibrosis in the early stages.
Keywords:	pericytes • mesenchymal stem cells • angiopoiesis • fibrosis • regeneration
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?CID=1233275
DOI:	10.5604/01.3001.0010.3803
Word count:	4464
Tables:	–
Figures:	1
References:	109

Adres autorki: dr Edyta Brzoska, Zakład Cytologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski, ul. Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa, e-mail: edbrzoska@biol.uw.edu.pl

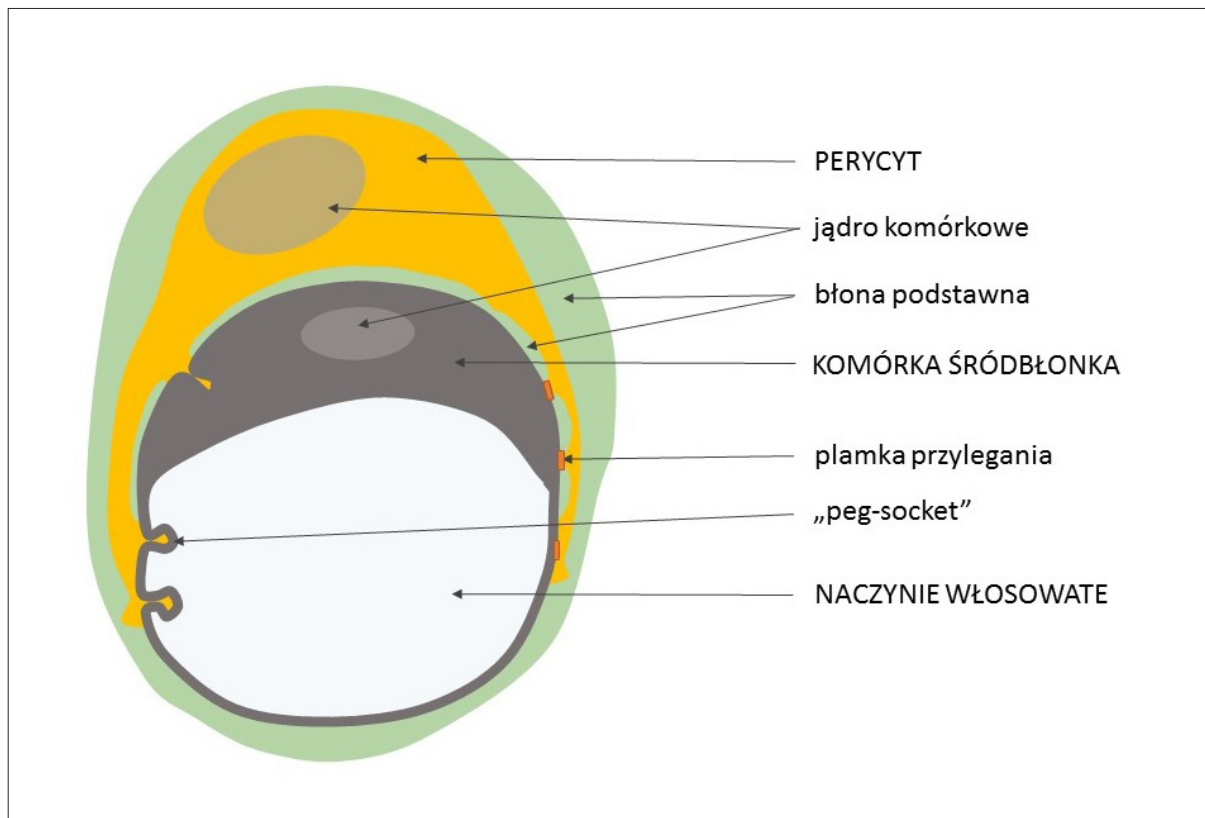
CHARAKTERYSTYKA PERICYTÓW

Pierwsze wzmianki o perycytach pojawiły się w XIX w., niemiecki patolog Karl Joseph Ebereth jako pierwszy opisał komórki ściśle otaczające śródbłonek naczyń włosowatych [32]. Jednak ich odkrycie przypisuje się najczęściej francuskiemu fizjologowi Charlesowi-Marii Benjaminowi Rougetowi [85]. Nazwa „pericyty”, oznaczająca dosłownie dookoła komórki (pericyte: peri- dookoła, cyte- przyrostek oznaczający dojrzałą komórkę) została wprowadzona dopiero w 1923 r. przez Zimmermana, który jednocześnie określał je terminem „komórki Rougeta” [109]. Mimo że od tego czasu ukazało się wiele publikacji wciąż nie poznano jeszcze jak i kiedy perycyty powstają podczas rozwoju zarodkowego [6]. Z licznych badań nad pochodzeniem perycytów wynika, że mogą się wywodzić z linii mezodermalnej, jak i ektodermalnej, a dokładniej – z grzebienia nerwowego. Z serii badań, polegających na przeszczepianiu ptasiej neuroektodermy lub mezodermy do rozwijających się ptasich zarodków wynika, że perycyty przodomózgowia są pochodzenia neuroektodermalnego, natomiast perycyty śródmózgowia, pnia mózgu, rdzenia kręgowego oraz narządów obwodowych – mezodermalnego [35,52,55,102]. Foster i wsp. dowodzą, że perycyty wywodzące się z grzebienia nerwowego mogą współtworzyć naczynia krwionośne w grasicy myszy [38].

Obecnie przyjmuje się, że perycyty są multipotencjalnymi komórkami macierzystymi, współtworzącymi ściany małych naczyń krwionośnych czyli naczyń włosowatych, a także tętniczek przedwłosowatych oraz żyłek pozawłosowatych [3]. Perycyty mają przeważnie wydłużony, gwiazdzisty kształt, a z ciała komórki wystają liczne pseudopodia, które otaczają naczynia włosowate

[109]. Duże jądro zajmuje większą część komórki [33]. Perycyt umiejscowiony na powierzchni naczynia wytwarza wypustki, które otaczają kilka komórek śródbłonna. Umiejscowiają się pod błoną podstawną, ściśle przylegając do komórek śródbłonna naczyń (ryc. 1) [6,27]. Perycyty i komórki śródbłonna jednocześnie oddziela od siebie błona podstawna. Istnieją jednak miejsca bezpośredniego kontaktu między tymi dwoma typami komórek. Należą do nich tzw. „peg-socket junctions”, gdzie wypustka perycytu znajduje się w zagłębieniu komórki śródbłonna. Komórki śródbłonna i perycyty łączą się ze sobą za pomocą połączeń zamykających ścisłych (tight junctions), przylegających (adherence junctions) i komunikacyjnych (gap junctions) [5]. Każda z komórek dodatkowo jest zakotwiczona w błonie podstawnej z udziałem białek z grupy integrin [102].

Obecność perycytów stwierdzono w mikrokrążeniu wielu tkanek i narządów, m.in.: mięśni szkieletowych, tkanki tłuszczowej, serca, mózgu [22] czy płuc [48,84]. Komórki te nie występują w naczyniach limfatycznych [78], wyjątkiem są niektóre nieprawidłowości podczas rozwoju lub stany patologiczne np. obrzęk limfatyczny [78]. Naczynia krwionośne nie są jednak całkowicie pokryte perycytami [3,6]. Stosunek liczby perycytów do komórek śródbłonna różni się w zależności od tego, jaki narząd ukrwiony jest przez dane naczynie krwionośne. Jedną z hipotez zakłada, że różnice wynikają z właściwości przepuszczalnych śródbłonna, perycyty skupiają się bowiem głównie w obrębie połączeń między tymi komórkami [26]. Największe „pokrycie” komórek śródbłonna przez perycyty obserwuje się w ośrodkowym układzie nerwowym, a więc tam, gdzie naczynia są bardzo szczelne. Uczestniczą bowiem w tworzeniu bariery krew-mózg, gwarantującej selektywny trans-



Ryc. 1. Schemat oddziaływania perycytów i komórek śródbłonna w naczyniach włosowatych (opis w tekście)

port substancji z krwi do płynu mózgowo-rdzeniowego. W tych naczyniach krwionośnych stosunek liczby perycytów do komórek śródbłonna wynosi 1:1 [66], natomiast w mięśniach szkieletowych, w których nie jest wymagana aż tak duża szczelność naczyń, to jedynie 1:100 [91].

Należy podkreślić, że oprócz perycytów okołonaczyniowo umiejscawiają się również inne typy komórek: fibroblasty, makrofagi, naczyniowe komórki mięśni gładkich (vSMCs, vascular smooth muscle cells). Identyfikacja tych komórek na podstawie położenia jest szczególnie trudna w przypadku angiogenezy, gdy komórki tworzące nowe naczynia krwionośne intensywnie proliferują [27]. Perycyty wykazują szczególnie duże podobieństwo do komórek mięśni gładkich związanych z naczyniami krwionośnymi – vSMCs. Oba rodzaje komórek noszą wspólną nazwę: komórki ścienne (mural cells), wytwarzają białko – aktynę mięśni gładkich (α -SMA, α -smooth muscle actin), a także syntetyzują podobne markery molekularne, np. NG2 (neural-gial antygen 2) [75] i RGS5 (regulator of G protein signalling 5) [13]. Poza tym, perycyty oraz vSMCs pełnią podobne funkcje, tzn. biorą udział w regulacji ciśnienia krwi [70]. Przyjmuje się jednak, że vSMCs, w przeciwieństwie do perycytów, nie są otoczone błoną podstawną, a także nie kontaktują się bezpośrednio z komórkami śródbłonna [39]. Jest jednak możliwe, że takie oddziaływania są po prostu rzadsze, przez co mogły pozostawać do tej pory niezauważone [8]. vSMCs są umiejscowione przeważ-

nie w ścianach większych naczyń krwionośnych, gdzie tworzą kilka warstw komórek, podczas gdy perycyty są związane jedynie z małymi naczyniami krwionośnymi [3]. Istnieje także hipoteza, że perycyty mogą być prekursorami vSMCs. W niektórych publikacjach terminy perycyty i vSMCs są używane naprzemiennie [8].

MARKERY PERYCYTÓW

Jak już wspomniano, perycyty nie są jedynymi komórkami umiejscowionymi okołonaczyniowo. Z tego powodu ważne jest ustalenie kryteriów, które pozwolą na odróżnienie ich od innych komórek zajmujących podobną niszę (tabela 1). Zidentyfikowano kilka markerów molekularnych, jednak żaden z nich nie jest w pełni swoisty, ani nie pozwala na rozpoznanie wszystkich perycytów [5]. Dodatkowym utrudnieniem jest to, że ekspresja poznanych markerów nie jest stała. Dlatego zazwyczaj do identyfikacji perycytów wykorzystuje się wiele markerów. Do najczęściej opisywanych w literaturze zaliczyć można: NG2, PDGFR β (receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu β ; β -type platelet-derived growth factor receptor), α -aktynę mięśni gładkich, białko regulujące RGS5, CD146 oraz nestynę [2,5,62,75].

Proteoglikan NG2 został uznany przez Ozerderma i wsp. za najlepszy z dostępnych markerów perycytów [75]. Z ich badań wynika, że niezależnie od mechanizmu formowania naczyń krwionośnych (waskulogeneza, a więc

Tabela 1. Najważniejsze markery stosowane do identyfikacji perycytów

Marker	Nazwa	Ekspresja	Funkcje	Piśm.
NG2	Neural-gialny antygen 2	ekspresjonowany na powierzchni perycytów oraz vSMCs, ale nie na komórkach śródbłonka; obecny na komórkach prekursorowych oligodendrocytów	wiąże się między innymi z bFGF oraz PDGF-AA	[75,94]
PDGFRβ	Receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu β (β-type platelet-derived growth factor receptor)	obecny na powierzchni perycytów, a także naczyniowych komórek mięśni gładkich	wiąże PDGF-B, który jest wydzielany przez komórki śródbłonka	[5,64,93]
α-SMA	α – aktyna mięśni gładkich	obecna w perycytach związanych z naczyniami przed- i pozawłosowatymi, nie występują w perycytach obecnych przy naczyniach włosowatych	tworzy mikrofilamenty aktynowe	[5,71]
RGSS	Regulator of G protein signalling 5	obecna w komórkach ekspresujących NG-2 i PDGFRβ, z wyjątkiem komórek obecnych w płucach	reguluje aktywność białka G poprzez aktywację GTPaz	[13]
CD146	Muc18, S-endo-1, antygen A32, MCAM/Mel-CAM (melanoma CAM), MET-CAM (metastasis CAM), HEMCAM (hemopoietic CAM)	obecny w perycytach, MSCs, komórkach czerniaka, różne doniesienia na temat obecności markera w komórkach śródbłonka	należy do grupy białek adhezyjnych (CAM, cell adhesion molecule), biorących udział w tworzeniu połączeń międzykomórkowych i połączeń z macierzą zewnątrzkomórkową	[7,21,22,60,62]
Nestyna	Nestyna	obecna w perycytach, neuronalnych komórkach macierzystych, komórkach śródbłonka i vSMCs	wchodzi w skład filamentów pośrednich	[2,61,69]
ANGPT1	Ang-1, angiopoetyna 1	wytwarzana przez perycyty	wiąże się z receptorami Tie-2 obecnymi na komórkach śródbłonka	[95]
VIM	Wimetyna	perycty, MSCs	wchodzi w skład filamentów pośrednich	[34,50, 107]
Desmina	Desmina	wytwarzana przez perycyty, komórki mięśni szkieletowych, sercowych i gładkich	wchodzi w skład filamentów pośrednich	[8,71]

vSMCs – naczyniowe komórki mięśni gładkich (vascular smooth muscle cells); bFGF – zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (basic fibroblast growth factor); PDGF-AA – płytkopochodny czynnik wzrostu AA (platelet-derived growth factor AA); PDGF-B – płytkopochodny czynnik wzrostu B (platelet-derived growth factor B); MSCs – mezenchymalne komórki macierzyste (mesenchymal stem cells)

formowanie naczyń krwionośnych *de novo* z komórek prekursorowych – angioblastów [83] lub angiogeneza, a więc tworzenie nowych naczyń krwionośnych przez rozgałęzianie się już istniejących [82]), NG2 jest obecny na powierzchni perycytów oraz vSMCs, ale nie na komórkach śródbłonka. NG2 jest także markerem prekursorów oligodendrocytów, czemu zawdzięcza nazwę [94]. Proteoglikan NG2 wiąże m.in. bFGF (zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów; basic fibroblast growth factor) oraz PDGF-AA (płytkopochodny czynnik wzrostu AA, platelet-derived growth factor). Związanie tych czynników wpływa na proliferację komórek wytwarzających NG2 [40].

Inny z markerów – PDGFRβ, jest receptorem o aktywności kinazy tyrozynowej, obecnym na powierzchni perycytów, a także vSMCs. PDGFRβ wiąże płytkopochodny czynnik wzrostu PDGF-B (platelet-derived growth factor B), który jest wydzielany przez komórki śródbłonka. Dzięki temu komórki syntetyzujące PDGFRβ są rekrutowane do nowo powstających naczyń krwionośnych [93]. Do markerów powierzchniowych umożliwiających iden-

tyfikację perycytów należy również CD146, czyli białko adhezyjne z rodziny CAM (cell adhesion molecule). Są to białka transbłonowe, biorące udział w oddziaływaniach między komórkami oraz między komórkami a macierzą zewnątrzkomórkową [96]. W literaturze CD146 funkcjonuje pod różnymi nazwami: Muc18, S-endo-1, antygen A32, MCAM/Mel-CAM (melanoma CAM), MET-CAM (metastasis CAM) czy HEMCAM (hemopoietic CAM) [101]. Marker ten zidentyfikowano pierwotnie w komórkach czerniaka [60], a następnie jego obecność stwierdzono w komórkach śródbłonka [7]. Wiadomo także, że umiejscawiające się okołonaczyniowo komórki wytwarzające CD146 wykazywały duże podobieństwo funkcjonalne i molekularne do mezenchymalnych komórek macierzystych [21]. Crisan i wsp. wykazali, że ludzkie komórki CD146+ syntetyzowały także NG2. Nie obserwowano jednak koekspresji CD146 i markera komórek śródbłonka – CD34 [22].

Białkiem cytoszkieletu obecnym w perycytach jest α-SMA, czyli jedna z sześciu izoform ssaczej aktyny.

Mikrofilamenty aktynowe zbudowane z α -SMA są obecne w perycytach związanych z naczyniami przed- i pozawłosowatymi, natomiast nie występują w perycytach umiejscowionych na samych naczyniach włosowatych. Perycyty wyizolowane z naczyń włosowatych, traktowane TGF- β (transforming growth factor β) rozpoczynały ekspresję α -SMA, co sugeruje, że jej udział w różnicowaniu komórek w kierunku SMCs [99]. Innym białkiem cytoskieletu, uczestniczącym w tworzeniu filamentów pośrednich, występującym w perycytach jest nestyna. Podczas rozwoju zarodkowego kręgowców obecność tego białka stwierdzono w wielu tkankach, takich jak np. tkanka nerwowa czy mięśniowa poprzecznie prążkowana [104]. Jednak z czasem stężenie nestyny spada i zastępują ją inne białka. Przykładowo w neuronach ośrodkowego układu nerwowego synteza nestyny pokrywa się z procesem neurulacji, czyli tworzeniem zawiązku OUN, tzw. cewy nerwowej, a następnie jest zastępowana przez neurofilamenty, a w astrocytach przez kwaśne białko włóknkowe (GFAP; glial fibrillary acidic protein) [61]. Natomiast we włóknach mięśniowych u dorosłych organizmów wytwarzanie nestyny jest zastępowane przez desminę [90]. Nestyna jest uważana także za marker neuralnych komórek macierzystych [61]. Jej obecność stwierdzono także w komórkach śródbłonka, vSMCs i w perycytach [69]. W oparciu o poziom ekspresji nestyny Birbair i wsp. jako pierwsi wprowadzili rozróżnienie perycytów na dwie subpopulacje: perycyty typu pierwszego – niesyntetyzujące nestyny oraz perycyty typu drugiego syntetyzujące to białko [10]. Role perycytów obu typów zostaną szerzej omówione w rozdziale „Funkcje perycytów”. Warto także wspomnieć, że niezależnie od ekspresji α -SMA i nestyny obie te populacje perycytów wytwarzają białko charakterystyczne dla tkanek mięśniowych (gładkiej, poprzecznie prążkowanej i sercowej) – desminę [71].

Do białek charakterystycznych dla perycytów należą również RGS-5 (regulator of G protein signalling 5), zaliczane do rodziny ponad 25 białek negatywnie regulujących działanie receptorów związanych z białkami G. RGS5 działa jako czynnik aktywujący podjednostkę α GTP-azy, co powoduje, że podjednostka α jest krócej związana z GTP, przez co jest krócej aktywna. Analizy mysich zarodków wykazały, że profil ekspresji RGS-5 oraz NG-2 i PDGFR β pokrywał się w większości badanych narządów. Jednak nie obserwowano żadnych komórek wytwarzających RGS-5 i umiejscawiających się wokół naczyń włosowatych w płucach. Pojedyncze komórki syntetyzujące ten marker były wykrywane jedynie w sąsiedztwie tętnic płucnych. Natomiast najsilniejszą jego ekspresję obserwowano w komórkach mezenchymalnych otaczających oskrzela [13].

Identyfikację perycytów utrudnia ich podobieństwo do mezenchymalnych komórek macierzystych (MSCs, mesenchymal stem cells). Crisan i wsp. opisali wspólne cechy ludzkich komórek mezenchymalnych i perycytów [22]. Udowodnili, że uzyskane z różnych tkanek i narządów perycyty syntetyzowały markery charak-

terystyczne dla MSCs, a więc CD10, CD13, CD44, CD73, CD90 i CD105. Taki wzór ekspresji utrzymywał się przez 9 tygodni hodowli *in vitro*. Perycyty ponadto wykazywały obecność charakterystycznych dla siebie markerów – NG2, CD146, α -SMA czy PDGFR β . Natomiast nie obserwowano żadnych komórek zawierających markery charakterystyczne dla śródbłonka (CD34, CD144, CD31, von Willebrand factor), komórek hematopoetycznych (CD45) oraz miogenicznych (miogenina, M-kadheryna, Myf-5, Pax7). Barwienia immunohistochemiczne tkanki tłuszczowej i mięśnia szkieletowego wykazały obecność komórek wytwarzających markery MSCs umiejscawiające się wokół komórek śródbłonka. Ponadto, perycyty, podobnie jak mezenchymalne komórki macierzyste, hodowane w odpowiednich warunkach mogły różnicować w chondrocyty, osteocyty i adipocyty [22].

Wydaje się, że najlepszą metodą identyfikowania populacji perycytów jest potwierdzenie ekspresji przynajmniej jednego z opisanych wyżej markerów, np. NG2 i wykluczenie obecności markerów śródbłonka oraz komórek hematopoetycznych. Ponadto jeżeli chcielibyśmy badać funkcje poszczególnych populacji perycytów, najlepszym markerem różniącym perycyty oba typy jest nestyna [10].

SZLAKI SYGNAŁOWE ZAANGAŻOWANE W ODDZIAŁYWANIA PERICYTÓW I KOMÓREK ŚRÓDBŁONKA NACZYŃ KRWIONOŚNYCH

Bezpośredni kontakt perycytów i komórek śródbłonka sugeruje, że silne oddziaływanie może mieć znaczenie w procesie aktywacji szlaków przekazywania sygnału. Dotąd zidentyfikowano kilka takich szlaków, z których najlepiej poznano te, w które jest zaangażowany PDGF-B oddziałujący z receptorem PDGFR β [93], HB-EGF oddziałujący z receptorami Erbs [106], TGF- β [88] czy angiopoetyna-1 (ANGPT-1) oddziałująca z receptorem Tie-2 [36].

PDGF-B pełni ważną funkcję w angiogenezie. Jest szczególnie silnie syntetyzowany przez komórki śródbłonka znajdujące się na końcach nowo powstających naczyń krwionośnych. Sprzyja to rekrutowaniu perycytów i vSMCs, na powierzchni których znajdują się receptory PDGFR β [46]. Związanie PDGF-B prowadzi do dimeryzacji PDGFR β , co umożliwia autofosforylację tyrozyn w domenie wewnątrzkomórkowej tego receptora i jego aktywację [51]. Związanie PDGFR β z ligandem, takim jak PDGF-B może uaktywniać różne ścieżki sygnałowe, np. szlak MAP kinaz (RAS-MAPK), 3-kinazy fosfatydyloinozytolu PI3K czy fosfolipazy PLC- γ [4]. Myszy z nieaktywnym genem *pdgfb* lub *pdgfrb* wykazywały podobny fenotyp, charakteryzował je nieprawidłowy rozwój naczyń krwionośnych spowodowany brakiem komórek ściennych (perycytów i vSMCs). Zwierzęta umierały przed lub tuż po narodzeniu. Okazało się także, że w takich narządach jak: serce, mózg, płuca czy nerki perycyty są właściwie nieobecne. Wątroby zarodków kontrolnych i pozbawionych aktywnego genu *pdgfb* lub *pdgfrb* nie różniły się liczbą perycytów. Może to świadczyć o istnieniu alternatywnych ścieżek sygnałowych zaangażowanych w rekrutację

peryctów do nowo powstających naczyń krwionośnych [46]. Wykazano, że PDGF-B wydzielany przez śródbłonek wiąże się do reszt proteoglikanów – siarczanu heparyny, występujących na ich powierzchni lub do reszt proteoglikanów wchodzących w skład macierzy zewnątrzkomórkowej. Lokalne zmagazynowanie tego białka ma na celu wzmocnienie transdukcji sygnału. Delecja fragmentów genu kodującego *pdgfb*, a dokładniej motywu odpowiedzialnego za wiązanie się z siarczanem heparyny, powodowała nieprawidłowe opłaszczanie naczyń krwionośnych przez perycyty [64].

Inną ścieżką sygnałową zaangażowaną w proces rekrutacji peryctów do nowo powstających naczyń krwionośnych jest szlak indukowany przez oddziaływanie HB-EGF (czynnik wzrostu wiążący heparynę podobny do EGF, heparin-binding EGF-like growth factor) z receptorami o aktywności kinazy tyrozynowej – ErbBs. Podobnie jak w PDGF-B, HB-EGF, jest wytwarzany przez komórki śródbłonka, a jego receptory są obecne na powierzchni peryctów lub vSMCs [106]. Zneutralizowanie *in vitro* czynnika HB-EGF lub inhibicja receptorów ErbBs z użyciem swoistych inhibitorów chemicznych lub przeciwciał wywołuje spadek liczby migrujących peryctów i vSMCs [49]. Natomiast z badań Yu i wsp. wynika, że w warunkach niedoboru tlenu HB-EGF wpływa na proliferację peryctów oraz zapobiega ich apoptozie [106].

Szlakowi przekazywania sygnałów zależnemu od TGF- β przypisuje się rolę w procesach różnicowania i proliferacji zarówno komórek ściennych, jak i komórek śródbłonka. Obydwa rodzaje komórek wytwarzają TGF- β , jednak jedynie w postaci latentnej. Dopiero bezpośrednie oddziaływanie peryctów/vSMCs i śródbłonka przekształca cytokinę w postać aktywną [88]. Receptory TGF- β są obecne zarówno na powierzchni peryctów, jak i komórki śródbłonka. Należą do nich receptory Alk (activin receptor-like kinase): Alk-1 i Alk-5. Ich aktywacja wpływa na różne, często przeciwstawne procesy komórkowe [41]. Aktywacja Alk-1 prowadzi do fosforylacji czynników transkrypcyjnych SMAD 1/5, które indukują transkrypcję genów promujących proliferację i migrację oraz hamujących różnicowanie w mioblasty mięśni gładkich. Natomiast dzięki aktywacji Alk-5, są fosforylowane czynniki SMAD 2/3, co powoduje zahamowanie proliferacji komórek, które różnicują w SMCs [42]. Podejrzuje się, że ścieżka angażująca kinazę Alk-1 może dominować podczas wczesnej fazy stymulacji czynnikiem TGF- β , wspierając proliferację komórek śródbłonka i ich migrację do nowo powstających naczyń krwionośnych [59]. Natomiast szlak Alk-5 przeważa w późniejszej fazie, promując różnicowanie prekursorów mezenchymalnych w vSMCs, perycyty i wydzielanie przez nie białek macierzy zewnątrzkomórkowej [6,14]. Brak funkcjonalnego genu *tgfb1* [28], *alk1* [97], *alk5* [57], *tgfr2* [73], *smad4* [56] lub *smad5* [15] powodował przedwczesną śmierć mysich zarodków spowodowaną nieprawidłowym rozwojem układu krwionośnego.

Angiopoetyna-1 oddziałująca z receptorem Tie-2 aktywuje szlak przekazywania sygnału, którego aktywacja ma

skutki odmienne od wywoływanych przez szlak aktywowany przez PDGF-B. Angiopoetyna jest syntetyzowana przez perycyty [95], natomiast Tie-2 przez komórki śródbłonka [30]. Związanie ANGPT-1 z Tie-2 stymuluje powstawanie nowych naczyń krwionośnych i przebudowę już istniejących [24], wpływa także na stabilność naczyń krwionośnych narażonych na działanie czynników zwiększających ich przepuszczalność (np. VEGF, serotonina, LPS) [76]. Brak funkcjonalnych kopii genu *angpt1* lub *tie2* powodował obumieranie zarodków myszy z powodu nieprawidłowego rozwoju układu sercowo-naczyniowego [31]. Analiza histologiczna zarodków wykazała brak komórek ściennych [77]. Nadekspresja inhibitora kompetycyjnego ANGPT-1 – ANGPT-2 w rozwijających się zarodkach myszy powodowała nieprawidłowe formowanie naczyń krwionośnych. Mutacja ta, podobnie jak brak ekspresji uprzednio wymienionych genów, wywoływała stopniowy spadek liczby peryctów [44].

FUNKCJE PERICYTÓW

Peryctom przypisuje się różne funkcje, zarówno w procesach fizjologicznych, jak i patologicznych. Wśród najczęściej wymienianych wyróżnić można: udział w powstawaniu, stabilizowaniu i regulacji napięcia naczyń krwionośnych oraz utrzymywanie stanu spoczynkowego komórek śródbłonka. Uważa się je także za jedno ze źródeł komórek multipotencjalnych [27]. Znane są również dane o udziale peryctów w patologicznym włóknieniu narządów.

Upośledzenie mechanizmu rekrutacji tych komórek do nowo powstających naczyń krwionośnych podczas rozwoju zarodkowego, powoduje powstanie dysfunkcyjnego układu krążenia, a nawet do śmierci płodu [45,57]. Nowo powstające naczynia krwionośne bez udziału peryctów są bardzo nietrwałe, ponieważ podczas angiogenezy muszą zostać wytworzone nowe połączenia między komórkami śródbłonka. Dopiero opłaszczanie ich przez perycyty i wytworzenie z ich udziałem macierzy zewnątrzkomórkowej zwiększa stabilność naczyń mikrokrążenia [50]. Perycyty tworzą więc mechaniczną ochronę, zapobiegając przed nadmiernym rozszczelnieniem śródbłonka, np. wskutek wysokiego ciśnienia krwi [58].

W zdrowych dorosłych organizmach angiogeneza zachodzi rzadko. Jej nasilenie towarzyszy np. powstawaniu łóżyska naczyniowego podczas ciąży lub długotrwałego, wzmoczonego wysiłku fizycznego. Angiogeneza jest obserwowana natomiast w stanach patologicznych, takich jak przewlekłe schorzenia zapalne czy nowotwory. W stanach tych jest zaburzona równowaga między czynnikami pro- i antyangiogennymi, w wyniku czego stwierdza się wzmoczoną proliferację i migrację komórek śródbłonka i peryctów. Powstaje sieć nowych, niedojrzałych, a przez to bardziej przepuszczalnych naczyń krwionośnych [100].

Poza udziałem w tworzeniu naczyń perycyty regulują średnicę naczyń włosowatych, podobnie jak naczyniowe

komórki mięśni gładkich [86]. Oba rodzaje komórek syntetyzują białka kurczliwe: α -SMA, tropomiozynę i miozynę. W perycytach są obecne receptory adrenergiczne i cholinergiczne. Aktywacja tych pierwszych prowadzi do relaksacji komórki, a aktywacja tych drugich wywołuje skurcz komórki [86]. Skurcz perycytów następuje w wyniku działania angiotensyny II, endoteliny 1, natomiast ich relaksację wywołuje tlenek azotu [86]. Badania przeprowadzone *in vitro* wykazały również zaangażowanie perycytów w regulację skurczu naczyń krwionośnych zależną od tlenu i dwutlenku węgla. Hiperoksja powoduje skurcz [44], natomiast podwyższone stężenie dwutlenku węgla wywołuje relaksację [67]. Wyniki te wskazują, że podczas niedoboru tlenu perycyty się nie kurczą, a średnica naczyń krwionośnych jest większa, niż gdy stężenie tlenu jest wystarczające.

Interesujące dane dotyczące perycytów uzyskano badając mięśnie szkieletowe. Po urodzeniu znaczna część włókien mięśniowych pozostaje nieunaczyniona, a perycyty związane z małymi naczyniami krwionośnymi nie znajdują się w bliskim sąsiedztwie aktywnie proliferujących prekursorów mioblastów [53]. Dopiero w ciągu pierwszego miesiąca życia myszy, gdy sieć naczyń krwionośnych się rozrasta i penetruje tkankę mięśniową odległość między perycytami, a komórkami satelitowymi się zmniejsza, przez co możliwe jest oddziaływanie parakryne między nimi. Jest to bardzo istotne ponieważ aktywowane komórki satelitowe dzielą się i różnicują w mioblasty uczestniczące w tworzeniu włókien mięśniowych podczas wzrostu i regeneracji mięśni szkieletowych. W ten sposób perycyty mogą indukować ich różnicowanie miogeniczne przez wydzielanie insulinopodobnego czynnika wzrostu – IGF1 (insulin-like growth factor 1) lub promować stan spoczynkowy komórek satelitowych przez wydzielanie angiopoetyny-1. Kostellari i wsp. pierwsi udowodnili, że brak perycytów prowadzi do hipertrofii włókien mięśniowych [53]. Uzyskując transgeniczne myszy, w mięśniach których możliwa była kontrolowana ablacja perycytów syntetyzujących NG2 wykazano, że ich brak powoduje hipertrofię mięśnia.

Ponadto perycyty wyizolowane z ludzkiej tkanki mięśniowej szkieletowej, hodowane *in vitro* nie różnicowały się w mioblasty, jednak we wspólnej hodowli perycytów z mysimi mioblastami linii C2C12 – obserwowano fuzję obu typów komórek, tworzących hybrydowe miotuby [26]. Również po zastosowaniu pożywki indukującej różnicowanie miogeniczne odnotowano różnicowanie dużego odsetka perycytów w wielojądrowe miotuby [26]. Wydajność różnicowania perycytów nie dorównywała jednak tej obserwowanej w komórkach satelitowych, które u dorosłych organizmów tworzą pulę unipotencjalnych macierzystych komórek mięśniowych. To właśnie komórkom satelitowym przypisywano dotąd główną rolę w procesie regeneracji mięśni [87]. W mięśniach dorosłych organizmów występują w stanie spoczynkowym. Uszkodzenie tkanki powoduje, że zaczynają intensywnie proliferować, następnie różni-

cują w mioblasty, które ulegają fuzji i formują wielojądrowe miotuby, a następnie włókna mięśniowe. Część z nich nie różnicuje, ale powraca do stanu spoczynkowego, odnawiając tym samym pulę mięśniowych komórek macierzystych [92]. Wykazano jednak, że *in vivo* perycyty obecne w mięśniu mogą się różnicować w mioblasty, uczestniczyć w regeneracji włókien mięśniowych, a także odtwarzaniu populacji komórek satelitowych [26,25]. Rolę perycytów w rekonstrukcji uszkodzonych mięśni szerzej omówiono w rozdziale „Potencjał terapeutyczny perycytów”.

Od kilku lat zaczynają się pojawiać doniesienia o udziale perycytów w patologicznym włóknieniu narządów [43,47,48,89]. Proces włóknienia jest niezbędny do prawidłowej regeneracji i remodelowania tkanki. Włókna kolagenu, a także inne białka macierzy pozakomórkowej, odkładane w macierzy zewnątrzkomórkowej, m.in. przez miofibroblasty, zapewniają utrzymanie struktury całego narządu [105]. W warunkach patologicznych, gdy dochodzi do rozwoju chronicznego stanu zapalnego obserwuje się nadmierne odkładanie kolagenu i tworzenie blizny, co może upośledzić funkcję narządów. Jak już wspomniano, istotną rolę w włóknieniu tkanki odgrywają miofibroblasty, ich pochodzenie było niewyjaśnione. Podejrzewano, że powstają z komórek śródbłonna czy też z migrujących lub osiadłych fibroblastów [37,84]. Okazało się jednak, że miofibroblasty mogą powstawać z określonej subpopulacji perycytów – perycytów typu pierwszego [10]. Perycyty typu pierwszego, niesyntetyzujące nestyny, wykazują fenotyp profibrotyczny. Natomiast komórki typu drugiego, syntetyzujące nestynę, wykazują potencjał miogeniczny [11]. Perycyty typu pierwszego pod wpływem dodanej do pożywki cytokiny profibrotycznej – TGF- β 1, różnicowały się w komórki podobne do fibroblastów, które wytwarzały marker fibroblastów FSP-1 (fibroblast surface protein 1) i kolagen. Natomiast perycyty typu drugiego różnicowały się w miotuby syntetyzujące m.in. ciężkie łańcuchy miozyny (MHC; myosin heavy chains). Perycyty typu pierwszego wstrzyknięte do uszkodzonych mięśni myszy brały udział w nadmiernym odkładaniu kolagenu w tkance, natomiast perycyty typu drugiego uczestniczyły w regeneracji włókien mięśniowych [11]. Oba podtypy perycytów zaobserwowano również w innych narządach, takich jak: płuca, nerki, serce, rdzeń kręgowy czy mózg [9]. Okazało się również, że zdolność perycytów do wytwarzania kolagenu zależy od narządu, w którym te komórki występują. W płucach uszkodzonych bleomycyną perycyty typu pierwszego akumulowały się wokół naruszonej tkanki i wytwarzały kolagen [9]. W nerkach uszkodzonych wskutek jednostronnej niedrożności moczowodu oraz w mięśni sercowym po zawale, również obserwowano wzrost liczby perycytów typu pierwszego. Ich akumulacja była wyraźna wokół miejsc objętych włóknieniem, jednak komórki te nie wytwarzały kolagenu. W ośrodkowym układzie nerwowym perycyty typu pierwszego również umiejscawiały się wokół miejsca objętego uszkodzeniem, podczas gdy w innych częściach tkanki nerwowej występowały sporadycznie [9].

POTENCJAŁ TERAPEUTYCZNY PERICYTÓW

Perycyty, podobnie jak inne komórki, np. mezenchymalne komórki macierzyste (MSCs; mesenchymal stem cells), mogą oddziaływać parakrynnie: przez wydzielanie czynników wzrostu, cytokin i uwalnianie mikrocząsteczek zawierających białka, cząsteczki mRNA i miRNA. Na przykład ludzkie perycyty wyizolowane z mięśni wytwarzają dużo takich czynników jak: HB-EGF, VEGF (vascular endothelial growth factor) czy HGF (hepatocyte growth factor) [16]. Poziom ich znacznie przewyższał ten charakterystyczny dla hodowli mezenchymalnych komórek macierzystych wyizolowanych z tkanki tłuszczowej czy krwi pępowinowej [16].

Natomiast udział egzogennych perycytów w odbudowie uszkodzonych tkanek przez ich różnicowanie w dany rodzaj komórek jest niewielki z kilkoma wyjątkami [16,20]. Na przykład, w przypadku perycytów wykorzystywanych w badaniach nad retinopatią cukrzycową, udowodniono ich zdolność do funkcjonalnej integracji z łożyskiem naczyniowym siatkówki [68].

Jak już wspomniano, perycyty są zdolne do różnicowania w mioblasty. Ludzkie perycyty wyizolowane z mięśni szkieletowych wstrzyknięte do mięśni myszy scid-mdx (scid-severe combined immunodeficiency; mdx – myszy model dystrofii Duchenne’a) lub do mięśni uszkodzonych kardiotoxyną brały udział w regeneracji odtwarzając włókna mięśniowe [22,26]. W pierwszym przypadku, w nowo powstałych włóknach mięśniowych obserwowano ekspresję ludzkiej dystrofiny, natomiast w drugim ludzkiej spektryny, a więc białek strukturalnych biorących udział w łączeniu cytoszkieletu z kompleksem glikoproteinowym obecnym w sarkolemie. Istotne, że znacznie więcej włókien mięśniowych powstało po systemowym podaniu komórek do tętnicy udowej myszy niż po podaniu miejscowym [26]. Co więcej, zwierzęta którym perycyty podano systemowo, osiągały lepsze wyniki w testach funkcjonalnych niż zwierzęta w pozostałych wariantach doświadczalnych [26].

Perycyty mają także potencjał osteogeny; wykazano to w mysich i ludzkich perycytach, zarówno tych hodowanych *in vitro* [54,108] jak i analizowanych *in vivo* [22]. Ludzkie perycyty osadzone na nośnikach z żelatyny, po wszczepieniu do pochewki mięśni szkieletowych myszy, formowały zawiązki kości [22]. Perycyty izolowane z tkanki tłuszczowej wykorzystano również do leczniczego usztywnienia kręgosłupa (spondylosyndesis). W zastosowanej terapii przeszczepiono rusztowania tkankowe opłaszczone ludzkimi perycytami między wyrostki poprzeczne kręgów lędźwiowych szczura [19]. W opisanym modelu uzyskano kalcyfikację wszczepionych rusztowań, jednak większość osteoblastów pochodziła od biorcy. Jest to nowy dowód przemawiający za parakrynnym mechanizmem korzystnego oddziaływania przeszczepianych perycytów [19]. Podobny wpływ obserwowano również w perycytach przeszczepianych myszom cierpiącym z powodu niedokrwiennej cho-

roby serca [17]. Ludzkie perycyty wyizolowane z mięśni szkieletowych wstrzykiwano do mięśnia sercowego myszy będących modelem choroby niedokrwiennej serca. Obserwowana poprawa kurczliwości serca wynikała z lepszego unaczynienia, zredukowanego włóknienia tkanki oraz immunomodulacji naciekających komórek zapalnych. Zaobserwowano, że niewielka frakcja przeszczepianych komórek integrowała z uszkodzoną tkanką i różnicowała w kardiomiocyty. Jednak rola endogennych perycytów podczas niedokrwienia mięśnia sercowego wydaje się raczej negatywna. Są głównymi „producentami” czynnika tkankowego, którego ekspresja sprzyja powstawaniu trombin, a to może spowodować powstawanie zakrzepów i okluzji tętnic wieńcowych [74]. Proponowano także istotną rolę perycytów w występowaniu zjawiska ‘no-reflow’, polegającego na zwężeniu naczynia wieńcowego po zabiegu przezskórnego udrożnienia (PCI; percutaneous coronary intervention). Perycyty, dzięki kurczliwości, miałyby odpowiadać za upośledzenie perfuzji naczyń wieńcowych w mechanizmie obkurczenia i przyczyniać się do niepowodzenia leczenia [72].

Udowodniono także terapeutyczny działanie perycytów w uszkodzeniu płuc spowodowanego hiperoksją (oddychaniem czystym tlenem). Podanie egzogennych perycytów lub komórek mezenchymalnych wyizolowanych z ludzkiej krwi pępowinowej szczurom wspomagało regenerację i zapobiegało hipoplazji tkanki [79]. Było to najprawdopodobniej spowodowane ich działaniem parakrynnym, bowiem podobne wyniki otrzymywano również po wstrzyknięciu pożywki, w której hodowane były komórki [79].

Perycyty mogą być wykorzystane w inżynierii tkankowej, przez wspomaganie angiogenezy i neowaskularyzacji, a ich zdolność do wydzielania cytokin i czynników wzrostu mogłaby wspomagać regenerację [103]. Perycyty typu 2 podane domięśniowo myszom z wywołanym niedokrwieniem kończyny tylnej, częściowo poprawiały przepływ krwi w tętnicy udowej. Podane komórki współtworzyły bowiem ściany nowo powstałych naczyń krwionośnych [12]. Natomiast podskórne wszczepienie myszom implantów z Matrigelu, zawierającego perycyty i komórki śródbłonna spowodowało powstanie nowych naczyń krwionośnych (neowaskularyzacja), które tworzyły funkcjonalne połączenia z już istniejącymi naczyniami [23]. Tworzenie nowych naczyń krwionośnych jest konieczne do funkcjonowania nowo przeszczepionej tkanki, dlatego implanty zawierające zawiązki takich naczyń mogłyby się okazać bardzo pożądane [103].

Innym, obiecującym kierunkiem terapeutycznego wykorzystania perycytów, może się okazać farmakologiczna modulacja tych obecnych w tkankach. Mobilizacja endogennych perycytów do migracji do miejsca, w którym mogłyby brać udział w regeneracji uszkodzonej tkanki, może być alternatywą dla przeszczepiania egzogennych komórek. Taką mobilizację obserwowano w MSCs uwalnianych do krwi obwodowej po podaniu takich czyn-

ników jak: stymulujący kolonie granulocytów (G-CSF; granulocyte colony growth stimulating factor), antagonist receptoru CXCR4 SDF-1 (stromal derived factor - 1) - AMD3100 czy TGF- β 1 [103]. Brak jest badań opisujących mobilizację do krwi obwodowej perycytów.

Jak już wspomniano, perycyty mogą też odgrywać rolę w patogenezie różnych chorób, którym towarzyszy włóknienie tkanek. Udział perycytów opisano w włóknieniu nerek [29], rdzenia kręgowego [43] czy płuc [48]. Z tego powodu perycyty wydają się dobrym celem terapii celowanych ograniczających włóknienie. W dotychczas przeprowadzanych badaniach próbowano blokować pojedyncze szlaki sygnałowe promujące różnicowanie perycytów w miofibroblasty, a więc komórki wytwarzające kolagen. Blokując receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu - PDGFR β uzyskano redukcję włóknienia w nerkach myszy [63]. Podobne działanie miał już zarejestrowany lek - imatynib, czyli inhibitor m.in. aktywacji PDGFR β [18]. Innym czynnikiem wzrostowym, wydzielanym przez perycyty, który z powodzeniem hamował włóknienie jest czynnik wzrostu tkanki łącznej (CTGF; connective tissue growth factor). Jest wytwarzany w odpowiedzi na uszkodzenie tkanki, m.in. wtórnie do wzrostu stężenia TGF- β . CTGF także stymuluje syntezę TGF- β i hamuje angiogenezę, jednocześnie promując włóknienie [98]. Na poziomie preklinicznym wykazano skuteczność zahamowania CTGF w włóknieniu płuc wywołanym bleomycyną u myszy [80] i włóknienia skóry [65]. Badania kliniczne I fazy, dotyczące zastosowania przeciwciała blokującego CTGF w nefropatii cukrzycowej, wykazały bezpieczny i korzystny wpływ takiej terapii na funkcje nerek [1]. Przeciwciała to jest także w trakcie badań II fazy w leczeniu włóknienia płuc. Analiza pierwszych 53 leczonych pacjentów wykazała jego bezpieczeństwo, a także poprawę parametrów spirometrycznych chorych [81]. Jednak perspektywy modulacji funkcji endogennych perycytów są raczej teorią [103], niż rzeczywistością. Problematiczne jest swoiste narządowo blokowanie przytoczonych szlaków sygnałowych. Ich ogólnoustrojowa modulacja, nawet u osób chorych może przynieść więcej szkody niż korzyści.

PODSUMOWANIE

Chociaż pierwsze opisy perycytów mają prawie 150 lat, nadal istnieje wiele niejasności związanych z biologią komórek o olbrzymim potencjale terapeutycznym.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Adler S.G., Schwartz S., Williams M.E., Arauz-Pacheco C., Bolton W.K., Lee T., Li D., Neff T.B., Urquilla P.R., Sewell K.L.: Phase 1 study of anti-CTGF monoclonal antibody in patients with diabetes and microalbuminuria. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2010; 5: 1420-1428
- [2] Alliot F., Rutin J., Leenen P.J., Pessac B.: Pericytes and periendothelial cells of brain parenchyma vessels co-express aminopeptidase N, aminopeptidase A, and nestin. *J. Neurosci. Res.*, 1999; 58: 367-378

Niewątpliwie są istotnym elementem strukturalnym i funkcjonalnym naczyń krwionośnych. Wykazują unikatowe właściwości cytofizjologiczne, takie jak kurczliwość, zdolność do kierunkowej migracji i interakcji z komórkami śródbłonna i nabłonka narządów. Ponadto, wiele dowodów przemawia za tym, że komórki te są tkankowymi progenitorami mezenchymalnych komórek macierzystych. Wprawdzie nie opisano jeszcze swoistej cząsteczki mogącej stanowić marker perycytów, komórki te mogą być charakteryzowane na podstawie kombinacji kilku markerów, pozwalających także na uwzględnienie ich swoistych tkankowo odmienności. Perycyty są przykładem mezenchymalnych komórek progenitorowych o zdefiniowanym fenotypie, które mogą znaleźć zastosowanie w medycynie regeneracyjnej. Przemawiają za tym liczne prace z zastosowaniem perycytów izolowanych z tkanki tłuszczowej. Z powodu braku dobrze zdefiniowanego fenotypu mezenchymalnych komórek macierzystych, możliwość izolacji określonej populacji perycytów, jest ich istotnym atutem, jako źródła komórek o potencjalnym zastosowaniu terapeutycznym. Mimo udowodnionej zdolności perycytów do różnicowania w wiele rodzajów komórek dostępne dowody przemawiają głównie za ich parakrynnym działaniem, niezależnie od tego do jakiej tkanki zostały przeszczepione. Co istotne, istnieje możliwość kierunkowego różnicowania *in vitro*, a więc przed przeszczepianiem. Możliwość kierowania różnicowaniem perycytów wydaje się interesująca z perspektywy medycyny regeneracyjnej. Liczne dowody na udział perycytów w patogenezie chorób, którym towarzyszy włóknienie, wskazują nową perspektywę ich terapeutycznego wykorzystania. Celowana modulacja farmakologiczna perycytów wydaje się obiecującą strategią przeciwdziałania włóknieniu we wczesnych fazach. Opracowania wymaga jednak swoiste narządowo blokowanie szlaków sygnałowych aktywujących różnicowanie perycytów w miofibroblasty. Tak więc, mimo że perycyty są populacją komórek o niezwykle szerokim potencjale wykorzystania w medycynie, to liczne niejasności w ich biologii wymagają dalszych intensywnych badań.

PODZIĘKOWANIE

Autorzy składają serdeczne podziękowania Pani Profesor Marii Annie Ciemerych-Litwinienko za cenne uwagi dotyczące manuskryptu.

- [3] Allt G., Lawrenson J.G.: Pericytes: cell biology and pathology. *Cells Tissues Organs*, 2001; 169: 1-11
- [4] Andrae J., Gallini R., Betsholtz C.: Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev.*, 2008; 22: 1276-1312
- [5] Armulik A., Abramsson A., Betsholtz C.: Endothelial/pericyte interactions. *Circ. Res.*, 2005; 97: 512-523

- [6] Armulik A., Genové G., Betscholz C.: Pericytes: developmental, physiological and pathological perspectives, problems, and promises. *Dev. Cell*, 2011; 21: 193-215
- [7] Bardin N., Frances V., Lesaulle G., Horschowski N., George F., Sampol J.: Identification of the S-Endo 1 endothelial-associated antigen. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1996; 218: 210-216
- [8] Bergers G., Song S.: The role of pericytes in blood-vessel formation and maintenance. *Neuro Oncol.*, 2005; 7: 452-464
- [9] Birbrair A., Zhang T., Files D.C., Mannava S., Smith T., Wang Z.M., Messi M.L., Mintz A., Delbono O.: Type-1 pericytes accumulate after tissue injury and produce collagen in an organ-dependent manner. *Stem Cell Res. Ther.*, 2014; 5: 122
- [10] Birbrair A., Zhang T., Wang Z.M., Messi M.L., Enikolopov G.N., Mintz A., Delbono O.: Skeletal muscle pericyte subtypes differ in their differentiation potential. *Stem Cell Res.*, 2013; 10: 67-84
- [11] Birbrair A., Zhang T., Wang Z.M., Messi M.L., Mintz A., Delbono O.: Type-1 pericytes participate in fibrous tissue deposition in aged skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, 2013; 305: C1098-C1113
- [12] Birbrair A., Zhang T., Wang Z.M., Messi M.L., Olson J.D., Mintz A., Delbono O.: Type-2 pericytes participate in normal and tumoral angiogenesis. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, 2014; 307: C25-C38
- [13] Bondjers C., Kalén M., Hellström M., Scheidl S.J., Abramsson A., Renner O., Lindahl P., Cho H., Kehr J., Betsholtz C.: Transcription profiling of platelet-derived growth factor-B-deficient mouse embryos identifies RGS5 as a novel marker for pericytes and vascular smooth muscle cells. *Am. J. Pathol.*, 2003; 162: 721-729
- [14] Carvalho R.L., Jonker L., Goumans M.J., Larsson J., Bouwman P., Karlsson S., Dijke P.T., Arthur H.M., Mummery C.L.: Defective paracrine signalling by TGF β in yolk sac vasculature of endoglin mutant mice: a paradigm for hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Development*, 2004; 131: 6237-6247
- [15] Chang H., Huylebroeck D., Verschuere K., Guo Q., Matzuk M.M., Zwijsen A.: Smad5 knockout mice die at mid-gestation due to multiple embryonic and extraembryonic defects. *Development*, 1999; 126: 1631-1642
- [16] Chen C.W., Montelatici E., Crisan M., Corselli M., Huard J., Lazzeri L., Péault B.: Perivascular multi-lineage progenitor cells in human organs: regenerative units, cytokine sources or both? *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2009; 20: 429-434
- [17] Chen C.W., Okada M., Proto J.D., Gao X., Sekiya N., Beckman S.A., Corselli M., Crisan M., Saparov A., Tobita K., Péault B., Huard J.: Human pericytes for ischemic heart repair. *Stem Cells*, 2013; 31: 305-316
- [18] Chen Y.T., Chang F.C., Wu C.F., Chou Y.H., Hsu H.L., Chiang W.C., Shen J., Chen Y.M., Wu K.D., Tsai T.J., Duffield J.S., Lin S.L.: Platelet-derived growth factor receptor signaling activates pericyte-myofibroblast transition in obstructive and post-ischemic kidney fibrosis. *Kidney Int.*, 2011; 80: 1170-1181
- [19] Chung C.G., James A.W., Asatrian G., Chang L., Nguyen A., Le K., Bayani G., Lee R., Stoker D., Zhang X., Ting K., Péault B., Soo C.: Human perivascular stem cell-based bone graft substitute induces rat spinal fusion. *Stem Cells Transl. Med.*, 2014; 3: 1231-1241
- [20] Collins J.J., Thébaud B.: Lung mesenchymal stromal cells in development and disease: to serve and protect? *Antioxid. Redox Signal.*, 2014; 21: 1849-1862
- [21] Covas D.T., Panepucci R.A., Fontes A.M., Silva W.A.Jr., Orellana M.D., Freitas M.C., Neder L., Santos A.R., Peres L.C., Jamur M.C., Zago M.A.: Multipotent mesenchymal stromal cells obtained from diverse human tissues share functional properties and gene-expression profile with CD146 + perivascular cells and fibroblasts. *Exp. Hematol.*, 2008; 36: 642-654
- [22] Crisan M., Yap S., Casteilla L., Chen C.W., Corselli M., Park T.S., Andriolo G., Sun B., Zheng B., Zhang L., Norotte C., Teng P.N., Traas J., Schugar R., Deasy B.M. i wsp.: A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell*, 2008; 3: 301-313
- [23] Dar A., Domev H., Ben-Yosef O., Tzukerman M., Zeevi-Levin N., Novak A., Germanguz I., Amit M., Itskovitz-Eldor J.: Multipotent vasculogenic pericytes from human pluripotent stem cells promote recovery of murine ischemic limb. *Circulation*, 2012; 125: 87-99
- [24] Davis S., Aldrich T.H., Jones P.F., Acheson A., Compton D.L., Jain V., Ryan T.E., Bruno J., Radziejewski C., Maisonpierre P.C., Yancopoulos G.D.: Isolation of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, by secretion-trap expression cloning. *Cell*, 1996; 87: 1161-1169
- [25] Dellavalle A., Maroli G., Covarello D., Azzoni E., Innocenzi A., Perani L., Antonini S., Sambasivan R., Brunelli S., Tajbakhsh S., Cossu G.: Pericytes resident in postnatal skeletal muscle differentiate into muscle fibres and generate satellite cells. *Nat. Commun.*, 2011; 2: 499
- [26] Dellavalle A., Sampaoli M., Tonlorenzi R., Tagliafico E., Sacchetti B., Perani L., Innocenzi A., Galvez B.G., Messina G., Morosetti R., Li S., Belicchi M., Peretti G., Chamberlain J.S., Wright W.E., et al.: Pericytes of human skeletal muscle are myogenic precursors distinct from satellite cells. *Nat. Cell Biol.*, 2007; 9: 255-267
- [27] Díaz-Flores L., Gutiérrez R., Madrid J.F., Varela H., Valladares F., Acosta E., Martín-Vasallo P., Díaz-Flores L.Jr.: Pericytes. Morphofunction, interactions and pathology in a quiescent and activated mesenchymal cell niche. *Histol. Histopathol.*, 2009; 24: 909-969
- [28] Dickson M.C., Martin J.S., Cousins F.M., Kulkarni A.B., Karlsson S., Akhurst R.J.: Defective haematopoiesis and vasculogenesis in transforming growth factor-beta 1 knock out mice. *Development*, 1995; 121: 1845-1854
- [29] Duffield J.S.: Cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis. *J. Clin. Invest.*, 2014; 124: 2299-2306
- [30] Dumont D.J., Gradwohl G.J., Fong G.H., Auerbach R., Breitman M.L.: The endothelial-specific receptor tyrosine kinase, tek, is a member of a new subfamily of receptors. *Oncogene*, 1993; 8: 1293-1301
- [31] Dumont D.J., Gradwohl G., Fong G.H., Puri M.C., Gertszenstein M., Auerbach A., Breitman M.L.: Dominant-negative and targeted null mutations in the endothelial receptor tyrosine kinase, tek, reveal a critical role in vasculogenesis of the embryo. *Genes Dev.*, 1994; 8: 1897-1909
- [32] Eberth C.J.: *Handbuch der Lehre von der Gewegen des Menschen und der Tiere*. Leipzig, 1871
- [33] Epling G.P.: Electron microscopic observations of pericytes of small blood vessels in the lungs and hearts of normal cattle and swine. *Anat. Rec.*, 1966; 155: 513-529
- [34] Eriksson J.E., Dechat T., Grin B., Helfand B., Mendez M., Pallari H.M., Goldman R.D.: Introducing intermediate filaments: from discovery to disease. *J. Clin. Invest.*, 2009; 119: 1763-1771
- [35] Etchevers H.C., Vincent C., Le Douarin N.M., Couly G.F.: The cephalic neural crest provides pericytes and smooth muscle cells to all blood vessels of the face and forebrain. *Development*, 2001; 128: 1059-1068
- [36] Falcón B.L., Hashizume H., Koumoutsakos P., Chou J., Bready J.V., Coxon A., Oliner J.D., McDonald D.M.: Contrasting actions of selective inhibitors of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 on the normalization of tumor blood vessels. *Am. J. Pathol.*, 2009; 175: 2159-2170
- [37] Fernandez I.E., Eickelberg O.: New cellular and molecular mechanisms of lung injury and fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*, 2012; 380: 680-688
- [38] Foster K., Sheridan J., Veiga-Fernandes H., Roderick K., Pachnis V., Adams R., Blackburn C., Kioussis D., Coles M.: Contribution of neural crest-derived cells in the embryonic and adult thymus. *J. Immunol.*, 2008; 180: 3183-3189
- [39] Gerhardt H., Betsholtz C.: Endothelial-pericyte interactions in angiogenesis. *Cell Tissue Res.*, 2003; 314: 15-23

- [40] Goretzki L., Burg M.A., Grako K.A., Stallcup W.B.: High-affinity binding of basic fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor-AA to the core protein of the NG2 proteoglycan. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 16831-16837
- [41] Goumans M.J., Valdimarsdottir G., Itoh S., Lebrin F., Larsson J., Mummery C., Karlsson S., ten Dijke P.: Activin receptor-like kinase (ALK)1 is an antagonistic mediator of lateral TGFbeta/ALK5 signaling. *Mol. Cell*, 2003; 12: 817-828
- [42] Goumans M.J., Valdimarsdottir G., Itoh S., Rosendahl A., Sideras P., ten Dijke P.: Balancing the activation state of the endothelium via two distinct TGF- β type I receptors. *EMBO J.*, 2002; 21: 1743-1753
- [43] Göritz C., Dias D.O., Tomilin N., Barbacid M., Shupliakov O., Frisen J.: A pericyte origin of spinal cord scar tissue. *Science*, 2011; 333: 238-242
- [44] Haefliger I.O., Anderson D.R.: Oxygen modulation of guanylate cyclase-mediated retinal pericyte relaxations with 3-morpholino-sydnonimine and atrial natriuretic peptide. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1997; 38: 1563-1568
- [45] Hammes H.P., Lin J., Wagner P., Feng Y., Vom Hagen F., Krzizok T., Renner O., Breier G., Brownlee M., Deutsch U.: Angiotensin-2 causes pericyte dropout in the normal retina evidence for involvement in diabetic retinopathy. *Diabetes*, 2004; 53: 1104-1110
- [46] Hellström M., Kalén M., Lindahl P., Abramsson A., Betsholtz C.: Role of PDGF-B and PDGFR-beta in recruitment of vascular smooth muscle cells and pericytes during embryonic blood vessel formation in the mouse. *Development*, 1999; 126: 3047-3055
- [47] Humphreys B.D., Lin S.L., Kobayashi A., Hudson T.E., Nowlin B.T., Bonventre J.V., Valerius M.T., McMahon A.P., Duffield J.S.: Fate tracing reveals the pericyte and not epithelial origin of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Am. J. Pathol.* 2010; 176: 85-97
- [48] Hung C., Linn G., Chow Y.H., Kobayashi A., Mittelsteadt K., Altemeier W.A., Gharib S.A., Schnapp L.M., Duffield J.S.: Role of lung pericytes and resident fibroblasts in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2013; 188: 820-830
- [49] Iivanainen E., Nelimarkka L., Elenius V., Heikkinen S.M., Junntila T.T., Sihombing L., Sundvall M., Määttä J.A., Laine V.J., Ylä-Herttuaala S., Higashiyama S.: Angiotensin-regulated recruitment of vascular smooth muscle cells by endothelial-derived heparin binding EGF-like growth factor. *FASEB J.*, 2003; 17: 1609-1621
- [50] Jiang B., Brey E.M.: Formation of stable vascular networks in engineered tissues. *W: Regenerative Medicine and Tissue Engineering - Cells and Biomaterials*, red.: D. Eberli. INTECH, 2011
- [51] Kelly J.D., Haldeman B.A., Grant F.J., Murray M.J., Seifert R.A., Bowen-Pope D.F., Cooper J.A., Kazlauskas A.: Platelet-derived growth factor (PDGF) stimulates PDGF receptor subunit dimerization and intersubunit transphosphorylation. *J. Biol. Chem.*, 1991; 266: 8987-8992
- [52] Korn J., Christ B., Kurz H.: Neuroectodermal origin of brain pericytes and vascular smooth muscle cells. *J. Comp. Neurol.*, 2002; 442:78-88
- [53] Kostallari E., Baba-Amer Y., Alonso-Martin S., Ngoh P., Relaix F., Lafuste P., Gherardi R.K.: Pericytes in the myovascular niche promote post-natal myofiber growth and satellite cell quiescence. *Development*, 2015; 142, 1242-1253
- [54] König M.A., Canepa D.D., Cadosch D., Casanova E., Heinzelmann M., Rittirsch D., Plecko M., Hemmi S., Simmen H.P., Cinelli P., Wanner G.A.: Direct transplantation of native pericytes from adipose tissue: a new perspective to stimulate healing in critical size bone defects. *Cytotherapy*, 2016; 18: 41-52
- [55] Kurz H.: Cell lineages and early patterns of embryonic CNS vascularization. *Cell Adh. Migr.*, 2009; 3: 205-210
- [56] Lan Y., Liu B., Yao H., Li F., Weng T., Yang G., Li W., Cheng X., Mao N., Yang X.: Essential role of endothelial Smad4 in vascular remodeling and integrity. *Mol. Cell. Biol.*, 2007; 27: 7683-7692
- [57] Larsson J., Goumans M.J., Sjöstrand L.J., van Rooijen M.A., Ward D., Levéen P., Xu X., ten Dijke P., Mummery C.L., Karlsson S.: Abnormal angiogenesis but intact hematopoietic potential in TGF- β type I receptor-deficient mice. *EMBO J.*, 2001; 20: 1663-1673
- [58] Laties A.M., Rapoport S.I., McGlinn A.: Hypertensive breakdown of cerebral but not of retinal blood vessels in rhesus monkey. *Arch. Ophthalmol.*, 1979; 97: 1511-1514
- [59] Lebrin F., Goumans M.J., Jonker L., Carvalho R.L., Valdimarsdottir G., Thorikay M., Mummery C., Arthur H.M., ten Dijke P.: Endoglin promotes endothelial cell proliferation and TGF- β /ALK1 signal transduction. *EMBO J.*, 2004; 23: 4018-4028
- [60] Lehmann J.M., Holzmann B., Breitbart E.W., Schmiegelow P., Riethmüller G., Johnson J.P.: Discrimination between benign and malignant cells of melanocytic lineage by two novel antigens, a glycoprotein with a molecular weight of 113,000 and a protein with a molecular weight of 76,000. *Cancer Res.*, 1987; 47: 841-845
- [61] Lendahl U., Zimmerman L.B., McKay R.D.: CNS stem cells express a new class of intermediate filament protein. *Cell*, 1990; 60: 585-595
- [62] Li Q., Yu Y., Bischoff J., Mulliken J.B., Olsen B.R.: Differential expression of CD146 in tissues and endothelial cells derived from infantile haemangioma and normal human skin. *J. Pathol.*, 2003; 201: 296-302
- [63] Lin S.L., Chang F.C., Schrimpf C., Chen Y.T., Wu C.F., Wu V.C., Chiang W.C., Kuhnert F., Kuo C.J., Chen Y.M., Wu K.D., Tsai T.J., Duffield J.S.: Targeting endothelium-pericyte cross talk by inhibiting VEGF receptor signaling attenuates kidney microvascular rarefaction and fibrosis. *Am. J. Pathol.*, 2011; 178: 911-923
- [64] Lindblom P., Gerhardt H., Liebner S., Abramsson A., Enge M., Hellström M., Bäckström G., Fredriksson S., Landegren U., Nyström H.C., Bergström G., Dejana E., Ostman A., Lindahl P., Betsholtz C.: Endothelial PDGF-B retention is required for proper investment of pericytes in the microvessel wall. *Genes Dev.*, 2003; 17: 1835-1840
- [65] Liu S., Shi-wen X., Abraham D.J., Leask A.: CCN2 is required for bleomycin-induced skin fibrosis in mice. *Arthritis Rheum.*, 2011; 63: 239-246
- [66] Mathiisen T.M., Lehre K.P., Danbolt N.C., Ottersen O.P.: The perivascular astroglial sheath provides a complete covering of the brain microvessels: an electron microscopic 3D reconstruction. *Glia*, 2010; 58: 1094-1103
- [67] Matsugi T., Chen Q., Anderson D.R.: Suppression of CO₂-induced relaxation of bovine retinal pericytes by angiotensin II. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1997; 38: 652-657
- [68] Mendel T.A., Clabough E.B., Kao D.S., Demidova-Rice T.N., Durham J.T., Zotter B.C., Seaman S.A., Cronk S.M., Rakoczy E.P., Katz A.J., Herman I.M.: Pericytes derived from adipose-derived stem cells protect against retinal vasculopathy. *PLoS One*, 2013; 8: e65691
- [69] Mokry J., Ehrmann J., Karbanová J., Čížková D., Soukup T., Suchánek J., Filip S., Kolář Z.: Expression of intermediate filament nestin in blood vessels of neural and non-neural tissues. *Acta Medica*, 2008; 51: 173-179
- [70] Nehls V., Drenckhahn D.: Heterogeneity of microvascular pericytes for smooth muscle type alpha-actin. *J. Cell Biol.*, 1991; 113: 147-154
- [71] Nehls V., Drenckhahn D.: The versatility of microvascular pericytes: from mesenchyme to smooth muscle? *Histochemistry*, 1993; 99: 1-12
- [72] O'Farrell F.M., Attwell D.: A role for pericytes in coronary no-reflow. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2014; 11: 427-432
- [73] Oshima M., Oshima H., Taketo M.M.: TGF- β receptor type II deficiency results in defects of yolk sac hematopoiesis and vasculogenesis. *Dev. Biol.*, 1996; 179: 297-302
- [74] Østerud B., Bjørklid E.: Sources of tissue factor. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2006; 32: 11-23

- [75] Ozerdem U., Grako K.A., Dahlin-Huppe K., Monosov E., Stallcup W.B.: NG2 proteoglycan is expressed exclusively by mural cells during vascular morphogenesis. *Dev. Dyn.*, 2001; 222: 218-227
- [76] Parikh S.M.: Dysregulation of the angiopoietin-Tie-2 axis in sepsis and ARDS. *Virulence*, 2013; 4: 517-524
- [77] Patan S.: TIE1 and TIE2 receptor tyrosine kinases inversely regulate embryonic angiogenesis by the mechanism of intussusceptive microvascular growth. *Microvasc. Res.*, 1998; 56: 1-21
- [78] Petrova T.V., Karpanen T., Norrmén C., Mellor R., Tamakoshi T., Finegold D., Ferrell R., Kerjaschki D., Mortimer P., Ylä-Herttua S., Miura N., Alitalo K.: Defective valves and abnormal mural cell recruitment underlie lymphatic vascular failure in lymphedema distichiasis. *Nat. Med.*, 2004; 10: 974-981
- [79] Pierro M., Ionescu L., Montemurro T., Vadivel A., Weissmann G., Oudit G., Emery D., Bodiga S., Eaton F., Péault B., Mosca F., Lazari L., Thébaud B.: Short-term, long-term and paracrine effect of human umbilical cord-derived stem cells in lung injury prevention and repair in experimental bronchopulmonary dysplasia. *Thorax*, 2013; 68: 475-484
- [80] Ponticos M., Holmes A.M., Shi-Wen X., Leoni P., Khan K., Rajkumar V.S., Hoyles R.K., Bou-Gharios G., Black C.M., Denton C.P., Abraham D.J., Leask A., Lindahl G.E.: Pivotal role of connective tissue growth factor in lung fibrosis: MAPK-dependent transcriptional activation of type I collagen. *Arthritis Rheum.*, 2009; 60: 2142-2155
- [81] Raghu G., Scholand M.B., De Andrade J., Lancaster L., Mageto Y.N., Goldin J.G., Porter S., Neff T.B., Valone F., Stauffer J.: Safety and efficacy of anti-CTGF monoclonal antibody FG-3019 for treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): results of phase 2 clinical trial two years after initiation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2014; 189: A1426
- [82] Risau W.: Mechanisms of angiogenesis. *Nature*, 1997; 386: 671-674
- [83] Risau W., Flamme I.: Vasculogenesis. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 1995; 11: 73-91
- [84] Rock J.R., Barkauskas C.E., Cronic M.J., Xue Y., Harris J.R., Liang J., Noble P.W., Hogan B.L.: Multiple stromal populations contribute to pulmonary fibrosis without evidence for epithelial to mesenchymal transition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011; 108: E1475-E1483
- [85] Rouget C.: Memoire sur le developpement, la structures et les proprietes des capillaires sanguins et lymphatiques. *Archs. Physiol. Norm. Pathol.*, 1873; 5: 603-633
- [86] Rucker H.K., Wynder H.J., Thomas W.E.: Cellular mechanisms of CNS pericytes. *Brain Res. Bull.*, 2000; 51: 363-369
- [87] Sambasivan R., Yao R., Kissenpfennig A., Van Wittenberghe L., Paldi A., Gayraud-Morel B., Guenou H., Malissen B., Tajbakhsh S., Galy A.: Pax7-expressing satellite cells are indispensable for adult skeletal muscle regeneration. *Development*, 2011; 138: 3647-3656
- [88] Sato Y., Rifkin D.B.: Inhibition of endothelial cell movement by pericytes and smooth muscle cells: activation of a latent transforming growth factor-beta 1-like molecule by plasmin during co-culture. *J. Cell Biol.*, 1989; 109: 309-315
- [89] Schrimpf C., Xin C., Campanholle G., Gill S.E., Stallcup W., Lin S.L., Davis G.E., Gharib S.A., Humphreys B.D., Duffield J.S.: Pericyte TIMP3 and ADAMTS1 modulate vascular stability after kidney injury. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2012; 23: 868-883
- [90] Sejersen T., Lendahl U.: Transient expression of the intermediate filament nestin during skeletal muscle development. *J. Cell Sci.*, 1993; 106: 1291-1300
- [91] Shepro D., Morel N.M.: Pericyte physiology. *FASEB J.*, 1993; 7: 1031-1038
- [92] Snijders T., Nederveen J.P., McKay B.R., Joannisse S., Verdijk L.B., van Loon L.J., Parise G.: Satellite cells in human skeletal muscle plasticity. *Front. Physiol.*, 2015; 6: 283
- [93] Soriano P.: Abnormal kidney development and hematological disorders in PDGF β -receptor mutant mice. *Genes Dev.*, 1994; 8: 1888-1896
- [94] Stallcup W.B.: The NG2 proteoglycan: past insights and future prospects. *J. Neurocytol.*, 2002; 31: 423-435
- [95] Sundberg C., Kowanez M., Brown L.F., Detmar M., Dvorak H.F.: Stable expression of angiopoietin-1 and other markers by cultured pericytes: phenotypic similarities to a subpopulation of cells in maturing vessels during later stages of angiogenesis in vivo. *Lab. Invest.*, 2002; 82: 387-401
- [96] Trzpis M., McLaughlin P.M., de Leij L.M., Harmsen M.C.: Epithelial cell adhesion molecule: more than a carcinoma marker and adhesion molecule. *Am. J. Pathol.*, 2007; 171: 386-395
- [97] Urness L.D., Sorensen L.K., Li D.Y.: Arteriovenous malformations in mice lacking activin receptor-like kinase-1. *Nat. Genet.*, 2000; 26: 328-331
- [98] Van Nieuwenhoven F.A., Jensen L.J., Flyvbjerg A., Goldschmeding R.: Imbalance of growth factor signalling in diabetic kidney disease: is connective tissue growth factor (CTGF, CCN2) the perfect intervention point? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2005; 20: 6-10
- [99] Verbeek M.M., Otte-Höller I., Wesseling P., Ruiter D.J., de Waal R.M.: Induction of α -smooth muscle actin expression in cultured human brain pericytes by transforming growth factor- β 1. *Am. J. Pathol.*, 1994; 144: 372-382
- [100] von Tell D., Armulik A., Betsholtz C.: Pericytes and vascular stability. *Exp. Cell Res.*, 2006; 312: 623-629
- [101] Wang Z., Yan X.: CD146, a multi-functional molecule beyond adhesion. *Cancer Lett.*, 2013; 330: 150-162
- [102] Winkler E.A., Bell R.D., Zlokovic B.V.: Central nervous system pericytes in health and disease. *Nat. Neurosci.*, 2011; 14: 1398-1405
- [103] Wong S.P., Rowley J.E., Redpath A.N., Tilman J.D., Fellous T.G., Johnson J.R.: Pericytes, mesenchymal stem cells and their contributions to tissue repair. *Pharmacol Ther.*, 2015; 151: 107-120
- [104] Wroblewski J., Engström M., Edwall-Arvidsson C., Sjöberg G., Sejersen T., Lendahl U. Distribution of nestin in the developing mouse limb bud in vivo and in micro-mass cultures of cells isolated from limb buds. *Differentiation*, 1997; 61: 151-159
- [105] Wynn T.A.: Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J. Pathol.*, 2008; 214: 199-210
- [106] Yu X., Radulescu A., Chen C.L., James I.O., Besner G.E.: Heparin-binding EGF-like growth factor protects pericytes from injury. *J. Surg. Res.*, 2012; 172: 165-176
- [107] Yuan S.M., Guo Y., Zhou X.J., Shen W.M., Chen H.N.: PDGFR- β (+) perivascular cells from infantile hemangioma display the features of mesenchymal stem cells and show stronger adipogenic potential in vitro and in vivo. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2014; 7: 2861-2870
- [108] Zhang X., Péault B., Chen W., Li W., Corselli M., James A.W., Lee M., Siu R.K., Shen P., Zheng Z., Shen J. i wsp.: The Nestin-1 growth factor stimulates bone formation by purified human perivascular cells. *Tissue Eng. Part A*, 2011; 17: 2497-2509
- [109] Zimmermann K.W.: Der feinere bau der blutcapillares. *Z. Anat. Entwicklungsgesch.*, 1923; 68: 3-109

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.