

Received: 2012.09.09
Accepted: 2013.08.05
Published: 2014.01.23

Rola naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu w procesach zapalnych

The role of vascular endothelial growth factor in inflammatory processes

Ewa Koczy-Baron¹, Alicja Kasperska-Zająć²

¹ Oddział Dermatologii i Wenerologii Szpitala Specjalistycznego Nr 2 w Bytomiu

² Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Dermatologii i Alergologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Streszczenie

Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (vascular endothelial growth factor – VEGF) jest wytwarzany przez różne rodzaje komórek i odgrywa główną rolę w angiogenezie zarówno fizjologicznej, jak i patologicznej. VEGF jest silnym czynnikiem mitotycznym i chemotaktycznym dla komórek śródbłonka, co stymuluje tworzenie nowych naczyń, a ponadto zwiększa przepuszczalność już istniejących naczyń krwionośnych, co wpływa na rozwój i podtrzymywanie zapalenia. Pod tym ostatnim względem jego aktywność jest 50 000 razy większa od histaminy. VEGF ułatwia tworzenie obrzęku i przechodzenie leukocytów z krwiobiegu do miejsc toczącego się zapalenia. Działanie VEGF jest również istotne dla przebudowy macierzy zewnątrzkomórkowej. Ważne znaczenie ma również w regulacji odpowiedzi immunologicznej, przez co odgrywa istotną rolę w zjawiskach z autoagresji i reakcjach z nadwrażliwości typu natychmiastowego i opóźnionego. Wskazuje się na jego rolę w patogenezie chorób o podłożu immunologicznym i zapalnym, w tym w alergii, astmie i różnych chorobach skóry.

Słowa kluczowe:

naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu • VEGF • zapalenie • reakcje z nadwrażliwości • alergia • autoagresja

Summary

The vascular endothelial growth factor (VEGF) is produced by different types of cells and has a major role in both, physiological and pathological angiogenesis. On the one hand VEGF is a strong mitotic and chemotactic factor for the endothelial cells, stimulating thus formation of new vessels, while on the other, it enhances the vascular endothelium permeability of the existing blood vessels which contributes to development and persistence of the inflammatory conditions. In the latter its activity is by 50 000 times higher than that of histamine. VEGF facilitates formation of oedema and leukocyte migration from the circulation to the site of inflammation. VEGF is also important in remodeling of the extracellular matrix. Moreover, it has an important significance in regulation of the immunological response, therefore plays a role in autoaggressive phenomena as well as immediate- and delayed-type hypersensitivity. Its role in the pathogenesis of immunological and inflammatory diseases, including allergy, asthma and different skin disorders has been indicated.

Key words:

vascular endothelial growth factor • VEGF • inflammation • hypersensitivity reactions • allergy • autoimmunity

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1086360>

Word count: 2403

Tables: –

Figures: –

References: 116

Adres autorki: prof. dr hab. n. med. Alicja Kasperska-Zajac, Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Dermatologii i Alergologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, 41-800 Zabrze, ul. Marii Curie-Skłodowskiej 10, e-mail: kasperska@plusnet.pl

Wykaz skrótów: **CRH** – hormon uwalniający kortykotropinę (corticotropin-releasing hormone); **ECP** – eozynofilowe białko kationowe (eosinophil cationic protein); **eNOS** – śródbłonkowa syntetaza tlenku azotu (endothelial nitric-oxide synthase); **FcεRI** – receptor o wysokim powinowactwie do IgE (high affinity receptor for IgE); **GM-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (granulocyte macrophage colony-stimulating factor); **HIF-1α** – czynnik indukowany hipoksją 1 alfa (hypoxia inducible factor-1α); **ICAM-1** – międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna 1 (intercellular adhesion molecule-1); **IFN-γ** – interferon gamma (interferon γ); **IgE** – immunoglobulina E (immunoglobulin E); **IL** – interleukina (interleukin); **LCD40** – ligand CD40 (ligand CD40); **MCP-1** – białko chemotaktyczne monocytów 1 (monocyte chemoattractant protein-1); **MMP** – metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej (matrix metalloproteinase); **mRNA** – matrycowy kwas rybonukleinowy (messenger ribonucleic acid); **NO** – tlenek azotu (nitric oxide); **NOS** – syntetaza tlenku azotu (nitric oxide synthase); **PAF** – czynnik aktywujący płytki krwi (platelets activating factor); **PIGF** – łożyskowy czynnik wzrostu (placenta growth factor); **ROS** – reaktywne formy tlenu (reactive oxygen species); **sVEGF-R1, sVEGF-R2** – rozpuszczalne postaci receptora typu 1 i 2 dla naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (soluble form of type 1 and 2 receptors for vascular endothelial growth factor); **TGF-α** – transformujący czynnik wzrostu alfa (transforming growth factor); **Th2** – limfocyt T pomocniczy typu 2 (T helper); **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworów alfa (tumor necrosis factor-α); **VCAM-1** – cząsteczka adhezji do śródbłonka naczyń 1 (vascular cell adhesion molecule-1); **VEGF** (-A, -B, -C, -D) – naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (vascular endothelial growth factor- A, -B, -C, -D); **VEGF-R1, VEGF-R2, VEGF-R3** – receptory typu 1, 2, 3 naczyniowo-śródbłonkowych czynników wzrostu (type 1, 2, 3 receptors of vascular endothelial growth factor); **VPF** – czynnik zwiększający przepuszczalność naczyń (vascular permeability factor).

NACZYNIOWO- ŚRÓDBŁONKOWY CZYNNIK WZROSTU (VEGF) I JEGO RECEPTORY VEGF

Wiadomości ogólne

W 1983 roku Senger i wsp. opisali czynnik zwiększający przepuszczalność naczyń (vascular permeability factor - VPF) [87]. Natomiast naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (vascular endothelial growth factor - VEGF) został odkryty przez Ferrara i Henzel w 1989 roku [25]. W kolejnych badaniach udowodniono, że VPF i VEGF to ten sam czynnik, który aktywuje komórki śródbłonka naczyń przez stymulację ich migracji, proliferacji, dojrzewania oraz hamowanie apoptozy [24,26,69,88]. Ponadto reguluje proces uwalniania metabolitów powstałych w tym komórkach (egzocytozę) [62]. Głównie działanie VEGF polega na stymulacji tworzenia naczyń oraz zwiększaniu ich przepuszczalności. Z tego względu czynnik ten odgrywa główną rolę w regulacji zarówno fizjologicznej, jak i patologicznej angiogenezy w przebiegu procesów nowotworowych i zapalnych [21], przez to jest potencjalnym celem w terapiach tych chorób [88,91,98]. Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko VEGF znalazły

zastosowanie w leczeniu nowotworów oraz retinopatii cukrzycowej [72,74].

VEGF jest cytokiną, która bardzo zwiększa przepuszczalność śródbłonka naczyń krwionośnych. Pod tym względem jej aktywność jest 50 000 razy większa od histaminy [86]. Mechanizm odpowiedzialny za zwiększoną przepuszczalność naczyń krwionośnych pod jej wpływem jest słabo poznany. Rozluźnienie połączeń międzykomórkowych przez VEGF powoduje fenestrację komórek śródbłonka naczyniowego i jego zwiększoną przepuszczalność. Główny wpływ na śródbłonek jest wywierany poprzez receptor typu 2 (VEGF-R2) w wyniku czego dochodzi do fosforylacji kadheryny, co powoduje otwieranie się połączeń międzykomórkowych [22,78,100]. W tym procesie biorą udział reaktywne formy tlenu (reactive oxygen species - ROS), które powstają w wyniku aktywacji VEGF-R2 i stymulują fosforylację kadheryny [113]. Ponadto VEGF przez pobudzenie śródbłonkowej syntetazy tlenku azotu (NO) (endothelial nitric-oxide synthase - eNOS) stymuluje komórki śródbłonka do wytwarzania NO, który odgrywa istotną rolę w regulacji napięcia i przepuszczalności ściany naczyń [38,56,83]. Udowodniono również, że NO stymulu-

je syntezę VEGF przez komórki mięśni gładkich naczyń [47], co zamyka pętlę sprzężenia zwrotnego tego układu. Oprócz syntetazy NO (NOS – nitric oxide synthase) w tym procesie znaczenie ma aktywacja dwóch innych kaskad sygnałowych: kinazy 3-fosfoinozytolu oraz kinazy proteiny aktywowanej mitogenem [56]. VEGF może także zwiększać przepuszczalność śródbłonka naczyń poprzez stymulację syntezy i uwalnianie czynnika aktywującego płytki krwi (platelets activating factor – PAF) [4,7,94].

Rodzina cytokin VEGF

W skład rodziny VEGF wchodzi glikoproteiny: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, łóżyskowy czynnik wzrostu (placenta growth factor – PlGF), które regulują procesy związane z proliferacją naczyń krwionośnych i chłonnych oraz przepuszczalnością ich ścian [24,26,45]. Cytokiny te powstają z udziałem różnych genów. Poza tym różnią się stopniem ekspresji w zależności od typu komórki, powinowactwem do receptorów oraz aktywnością biologiczną. VEGF jest najlepiej poznaną cytokiną o budowie dimerycznej i masie cząsteczkowej 34-42 kDa, której gen znajduje się na chromosomie 6 w locus p21.3. W wyniku alternatywnego składania genu (tzw. splicing) powstają różne izoformy VEGF, w tym VEGF₁₂₁, 145, 148, 165, 189, 206 (oznaczone przez podanie liczby aminokwasów), które różnią się między sobą zarówno składem aminokwasów, jak i właściwościami biologicznymi i biochemicznymi, w tym powinowactwem do heparyny. VEGF₁₈₉ i VEGF₂₀₆ wykazują największe powinowactwo do heparyn i występują w postaci związanej na powierzchni komórek. Natomiast izoformy krótsze wykazują mniejszą zdolność wiązania heparyny przez co większą biodostępność i aktywność biologiczną. VEGF₁₆₅ jest główną izoformą zarówno pod względem występowania, jak i aktywności; jej stężenie może być oceniane we krwi metodami immunoenzymatycznymi [24,25,26,69,88,91].

Wiele czynników reguluje syntezę VEGF w różnych typach komórek. Najsilniejszym z bodźców jest niedotlenienie, które stymuluje syntezę VEGF za pośrednictwem czynnika transkrypcyjnego indukowanego hipoksją (hypoxia inducible factor – HIF-1α) [28,29]. Poza tym czynniki wzrostu, prozapalne cytokiny, hormony mogą pobudzać ekspresję VEGF [21,24,30,80].

Liczne typy komórek są zdolne do uwalniania VEGF, w tym komórki nowotworowe [21,88], płytki krwi [46,54], neutrofile [46,54,97], eozynofile [23,39], komórki śródbłonka [64], monocyty/makrofagi [16,35,52,64], fibroblasty [103,105,106], limfocyty T [44,67], keratynocyty [19,30,32,103,104,110], nabłonek dróg oddechowych [57], mastocyty [1,11,34,112], bazofile [17], komórki mięśni gładkich naczyń [47] i komórki dendrytyczne [77].

Receptory dla VEGF

VEGF działa za pośrednictwem swoistych receptorów: 1) typu 1 – VEGF-R1 (fms like tyrosine kinase-1), 2) typu 2 – VEGF-R2 (fetal liver kinase-1; u myszy) i (kinase domain region; u ludzi), 3) typu 3 – VEGF-R3 (fetal liver kinase-

4) należących do grupy receptorów związanych z kinazą tyrozynową [88,90,107]. Receptory VEGF zbudowane są z trzech domen: 1) zewnątrzkomórkowej, odpowiedzialnej za wiązanie liganda, 2) przezłonowej, 3) wewnątrzkomórkowej zawierającej kinazę tyrozynową oraz fragment C-końcowy, tzw. obszar autofosforylacji. Ich aktywacja wiąże się z dimeryzacją czego konsekwencją jest zmiana konformacji receptorów, a następnie procesem autofosforylacji, co prowadzi do aktywacji wielu wewnątrzkomórkowych szlaków przekazywania sygnałów. Wśród nich dominuje szlak zależny od aktywacji fosfolipazy C typu γ w wyniku czego powstaje 1,2-diacylglicerol, który jest aktywatorem – kinazy białkowej C oraz szlak inozytolo-(1,4,5)-trifosforanu [69,90,98].

VEGF wykazuje powinowactwo do VEGF-R1 [92] i VEGF-R2 [101], poznanych po raz pierwszy na komórkach śródbłonka naczyń [89,98]. Oba typy receptorów pośredniczą w tworzeniu naczyń, zarówno w procesie angiogenezy – tworzenie naczyń na bazie już istniejących, jak i w waskulogenezie – tworzenie naczyń *de novo* w oparciu o komórki macierzyste w okresie płodowym, gdzie VEGF pełni funkcję nadrzędnego stymulatora tych procesów [28,40]. Ponadto w wielu różnych procesach nowotworach obserwuje się zwiększoną ekspresję tych receptorów, które pośredniczą w patologicznej angiogenezie [6,27,91,96,98]. Jakkolwiek VEGF wykazuje większe powinowactwo do VEGF-R1 niż VEGF-R2, to jednak po związaniu z tym drugim receptorem fosforylacja kinazy tyrozynowej jest bardziej nasiloną niż po aktywacji VEGF-R1. VEGF-R2 jest głównym receptorem, poprzez który działa ta cytokina [85].

Funkcja VEGF-R1 w procesie angiogenezy jest mniej poznana. Uważa się, że przede wszystkim moduluje on aktywność VEGF-R2. VEGF-R1 może stanowić rodzaj „receptora-pułapki”, który wiąże VEGF i tym samym ogranicza jego stymulujące działanie na VEGF-R2 pełniąc funkcję naturalnego antagonisty [28]. Receptor VEGF typu 1 występuje nie tylko na komórkach śródbłonka naczyń, ale również na monocytach/makrofagach [16,99] i eozynofilach [23], gdzie odpowiedzialny jest za migrację tych komórek. Ponadto receptor ten reguluje uwalnianie czynnika tkankowego z monocytów [28] oraz eozynofilowego białka kationowego (eosinophil cationic protein – ECP) z eozynofili [23].

VEGF-R3 występuje na śródbłonku naczyń limfatycznych, jego ligandami są VEGF-C i VEGF-D. Receptor ten ma podstawowe znaczenie w procesie limfoangiogenezy (tworzenie naczyń limfatycznych) [73,90]. Ekspresję tego receptora wykazano również na monocytach/makrofagach blaszek miażdżycowych, gdzie bierze udział w regulacji apoptozy tych komórek [3,84].

Receptory VEGF występują zarówno w postaci błonowej, jak i rozpuszczalnej, które powstają w wyniku proteolitycznego odszczepienia (shedding; zrzucanie) i alternatywnego splicingu matrycowego kwasu rybonukleinowego (matrix ribonucleic acid – mRNA). Rozpuszczalne postaci receptorów VEGF-R1 i VEGF-R2 (soluble forms of

VEGF-R1,-R2 - sVEGF-R1 i sVEGF-R2) uczestniczą w regulacji aktywności VEGF [41,79]. sVEGF-R1 nie powstaje w wyniku proteolizy, ale w wyniku alternatywnego splicingu mRNA i jest uwalniany przez monocyty i komórki śródbłonka naczyń [14,84]. sVEGF-R1 wykazuje bardzo duże powinowactwo do VEGF i może pełnić funkcję jego naturalnego antagonisty. Odbyna się to na dwa sposoby: 1) poprzez wiązanie VEGF, co blokuje jej dostęp do swoistych receptorów błonowych oraz 2) poprzez tworzenie heterodimerów z receptorami VEGF-R1 i VEGF-R2 [40,41]. VEGF jest obecny we krwi krążącej w postaci aktywnej oraz nieaktywnej związanej z sVEGF-R1. W warunkach *in vitro* sVEGF-R1 może prawie całkowicie (w 82%) blokować proliferację i migrację komórek śródbłonka indukowaną VEGF [79].

Natomiast działanie sVEGF-R2 jest słabo poznane, w warunkach *in vitro* zależy od wiązania z heparyną i występuje dopiero przy dużych stężeniach [14,79,84]. sVEGF-R2 nie hamuje aktywności mitogennej VEGF i tylko częściowo stymulowaną nim migrację komórek śródbłonka [79].

VEGF jako wielofunkcyjna cytokina - rola w odpowiedzi immunologicznej i procesach zapalnych

Powszechnie znane jest ważne znaczenie VEGF w angiogenezie związanej z procesami nowotworowymi, natomiast jego rola w odpowiedzi immunologicznej i procesach zapalnych jest słabiej poznana. Zarówno proces zapalny, jak i reakcje immunologiczne sprzyjają ekspresji VEGF i jego receptorów. Podczas odpowiedzi zapalnej może dojść do szybkiego uwolnienia VEGF z płytek krwi i granulocytów, a proces ten może przebiegać niezależnie od zjawiska hipoksji [54]. Poza tym spadek prężności tlenu, reaktywne formy tlenu (reactive oxygen species - ROS) [13], cytokiny, w tym interleukiny 1a, 6, 17 (IL-1a, IL-6, IL-17), transformujący czynnik wzrostu (transforming growth factor - TGF- α) [10,32,81,82], prostaglandyna E2 [31,106], histamina [31], bradykinina [15] i wiele innych czynników mogą stymulować uwalnianie VEGF z różnych typów komórek w miejscu odczynu zapalnego. Co ciekawe, antagoniści receptorów leukotrienowych zmniejszają przepuszczalność śródbłonka naczyń i obrzęk poprzez redukcję ekspresji VEGF, co sugeruje udział tych receptorów w regulacji syntezy VEGF [58]. Hormon uwalniający kortykotropinę (corticotropin-releasing hormone - CRH) wydzielany pod wpływem stresu selektywnie stymuluje uwalnianie VEGF z mastocytów, co może odgrywać istotną rolę w chorobach zapalnych, w których czynnikiem nasilającym objawy jest stres [12].

Dzięki swoim właściwościom VEGF aktywnie uczestniczy w ostrych i przewlekłych procesach zapalnych. VEGF jest silnym czynnikiem mitotycznym i chemotaktycznym dla komórek śródbłonka, co stymuluje tworzenie nowych naczyń, jednak zwiększa przepuszczalność już istniejących naczyń krwionośnych. VEGF ze względu na zwiększanie przepuszczalności naczyń ułatwia tworzenie obrzęku i przechodzenie komórek z krwiobiegu do miejsc toczące-

go się zapalenia. Dlatego też VEGF jest istotnym czynnikiem inicjującym powstanie odczynu zapalnego i odgrywa rolę jako prozapalna cytokina w ostrych procesach zapalnych [2,75,102,114]. Z kolei jego udział w angiogenezie i przebudowie macierzy zewnątrzkomórkowej stanowi dodatkowy element, który wpływa na rozwój i podtrzymywanie przewlekłych odczynów zapalnych [97].

Jego działanie biologiczne jest różnorodne i nie ogranicza się do komórek śródbłonka. VEGF jest chemoatraktantem dla leukocytów, stymuluje syntezę metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (matrix metalloproteinase - MMP) i ekspresję cząsteczek adhezyjnych, reguluje funkcje limfocytów oraz komórek dendrytycznych. W związku z czym VEGF może być zaangażowany w różne procesy zapalne, w tym związane ze zjawiskami autoagresji [33,60,112] oraz nadwrażliwością typu alergicznego [57,71].

VEGF uczestniczy w przebudowie macierzy zewnątrzkomórkowej poprzez indukcję ekspresji MMP, m.in. stymuluje ekspresję MMP-9, która odgrywa istotną rolę w rozwoju i podtrzymywaniu procesu zapalnego w astmie oskrzelowej [59]. Co ciekawe, u chorych na atopowe zapalenie skóry stwierdzono istotnie wyższe stężenie MMP-9 w osoczu w porównaniu z osobami zdrowymi, co sugeruje jej udział w patogenezie atopowego zapalenia skóry [20].

Podczas ostrej i przewlekłej odpowiedzi zapalnej VEGF stymuluje migrację leukocytów, w tym neutrofilów, monocytów i eozynofili z udziałem swoistych receptorów oraz przez zwiększanie ekspresji cząsteczek adhezyjnych [51,116]. VEGF poprzez aktywację czynnika jądrowego kappa B stymuluje ekspresję międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej 1 (intercellular adhesion molecule - ICAM-1), cząsteczki adhezji do śródbłonka naczyń 1 (vascular cell adhesion molecule - VCAM-1) oraz E-selektyny - cząsteczki adhezyjnej odgrywającej główną rolę w migracji leukocytów, w tym eozynofili do miejsc odczynu zapalnego [51]. Co ciekawe, komórki śródbłonka naczyniowego w zmianach skórnych u chorych na atopowe zapalenie skóry wykazują zwiększoną ekspresję tych cząsteczek adhezyjnych [108]. Ponadto VEGF pobudza ekspresję białka chemotaktycznego monocytów 1 (monocyte chemoattractant protein - MCP-1) na komórkach śródbłonka [75], z kolei MCP-1 może zwrótnie wzmacniać ekspresję VEGF [37], co zamyka pętlę sprzężenia zwrotnego dodatniego tego układu. VEGF stymuluje również ekspresję czynnika tkankowego w komórkach śródbłonka naczyń i monocytach [16,63], co wskazuje zarówno na jego działanie prozapalne, jak i prozakrzepowe.

Interesujące jest immunomodulujące działanie VEGF, które może mieć znaczenie w chorobach o podłożu immunologicznym, w tym alergicznych. Wykazano, iż ligand CD40 (CD40L) stymuluje ekspresję VEGF w komórkach śródbłonka naczyń [64], monocytach/makrofagach [64,66] i fibroblastach [66], co sugeruje udział komórek uwalniających CD40L, w tym płytek krwi (bogate źródło CD40L) [36] w stymulacji ekspresji tej cytokiny poprzez układ receptora CD40 i jego liganda (CD40-CD40L). Zatem układ CD40-CD40L może

stanowić istotne ogniwo łączące odpowiedź immunologiczną i proces angiogenezy [64,76]. Udowodniono, że VEGF może regulować funkcje komórek immunokompetentnych. Limfocyty T uwalniają VEGF po stymulacji swoistym antygenem, IL-2 i hipoksją [67]. Ponadto hipoksja nasila ekspresję receptora VEGF-R2 na powierzchni limfocytów T, co sugeruje udział VEGF w regulacji funkcji limfocytów z udziałem tego receptora. VEGF stymuluje wydzielanie IFN- γ i hamuje wydzielanie IL-10 przez te komórki [67]. Również za pośrednictwem VEGF-R2 hamuje dojrzewanie i różnicowanie komórek dendrytycznych [65].

Wykazano, że niektóre warianty polimorficzne genu VEGF-R2 związane są z predyspozycją do rozwoju atopii [71]. Mastocyty wytwarzają i uwalniają VEGF, także po stymulacji Fc ϵ RI (receptor o wysokim powinowactwie do immunoglobuliny E - IgE) na swojej powierzchni [5]. Uwalniany z mastocytów VEGF ułatwia przenikanie IgE przez ściany naczyń do przestrzeni pozanaczyniowej [68]. VEGF jest również uwalniany przez bazofile, a także stymuluje chemotaksję tych komórek [17]. Udowodniono, iż histamina zwiększa wytwarzanie VEGF prawdopodobnie za pośrednictwem receptora histaminowego typu 2 [31]. VEGF jest wytwarzany przez komórki nabłonka dróg oddechowych oraz przez limfocyty pomocnicze typu 2 (T helper - Th2), na których również stwierdzono obecność receptorów VEGF [57,61]. Ponadto eozynofile aktywowane przez IL-5 i czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów GM-CSF stanowią istotne źródło tej cytokiny [39]. Co ciekawe, VEGF z udziałem receptora VEGF-R1 na powierzchni eozynofili może regulować funkcje tych komórek poprzez stymulację ich migracji oraz uwalniania ECP [23]. Stężenie VEGF w indukowanej płwocinie jest podwyższone u chorych na astmę oskrzelową w okresie zaostrzenia objawów i obniża się w okresie stabilnym choroby, co wskazuje na udział tej cytokiny w czasie nasilania się procesu zapalnego [2]. VEGF ma również znaczenie w remodelingu w astmie oskrzelowej, m.in. poprzez stymulację procesu angiogenezy [42,43,93].

Podkreśla się znaczenie VEGF w regulacji przepuszczalności naczyń i procesu angiogenezy w skórze, co sugeruje jego udział w patomechanizmie chorób skóry. Najliczniejsze komórki skóry - keratynocyty i fibroblasty wykazują ekspresję VEGF-A, -B, -C, -D, która wzrasta po stymulacji prozapalnymi cytokinami, w tym czynnikiem martwicy nowotworów alfa (TNF- α) [103,104].

VEGF podany doskórnie zwiększa przepuszczalność śródbłonka naczyń, co stanowi główny etap w rozwoju odpowiedzi zapalnej i procesie tworzenia naczyń [7,94]. U myszy transgenicznych o zwiększonej ekspresji VEGF w skórze stwierdzono wzmożone gromadzenie się mastocytów [18].

VEGF może odgrywać istotną rolę w reakcjach nadwrażliwości typu opóźnionego w skórze [9,55]. Alergeny kontaktowe oraz czynniki drażniące stymulują uwalnianie VEGF przez keratynocyty, który zwiększa przepuszczalność śródbłonka naczyń, co jest istotnym elementem w patomechanizmie wyprysku kontaktowego [70,109]. Wykazano zwiększoną ekspresję VEGF w keratynocytach i komórkach jednojądrzastych oraz jego receptorów VEGF-R1 i VEGF-R2 na śródbłonku naczyń w zmianach skórnych o charakterze wyprysku [9]. Ponadto obserwowano gromadzenie się włókien w tych zmianach, co może wskazywać na zwiększoną przepuszczalność naczyń mikrokrążenia dla fibrynogenu jako skutek działania VEGF [9]. Badania na modelu zwierzęcym wykazały, że VEGF przez zwiększanie przepuszczalności śródbłonka i rekrutację komórek zapalnych może stanowić istotny czynnik w przewlekłych procesach zapalnych skóry związanych z nadwrażliwością typu opóźnionego [55]. Obserwacje te sugerują związek VEGF z rozwojem zmian o charakterze nadwrażliwości typu komórkowego w atopowym zapaleniu skóry. Co ciekawe Zhang i wsp. wykazali zwiększone wytwarzanie VEGF w warstwie rogowej naskórka chorych na atopowe zapalenie skóry [115]. W naszych badaniach obserwowaliśmy wzrost stężenia VEGF w osoczu chorych na atopowe zapalenie skóry, co może potwierdzać wzmożoną aktywność płytek krwi w chorobach alergicznych [48,49,50,53].

VEGF ma również znaczenie w patomechanizmie innych chorób zapalnych skóry, takich jak łuszczyca [111], trądzik różowaty [95], choroby pęcherzowe, opryszczkowe zapalenie skóry i rumień wielopostaciowy [8].

W podsumowaniu, powszechnie znane jest znaczenie VEGF w angiogenezie, remodelingu oraz zwiększaniu przepuszczalności śródbłonka naczyń, natomiast jego rola w innych procesach jest słabiej poznana. Coraz więcej danych wskazuje na istotne znaczenie VEGF w regulacji zapalenia i reakcji z nadwrażliwości, takich jak zjawiska z autoagresji i alergii oraz w patogenezie różnych chorób o podłożu immunologicznym i zapalnym, w tym w alergii, astmie oskrzelowej, łuszczyce.

PIŚMIENICTWO

- [1] Abdel-Majid R.M., Marshall J.S.: Prostaglandin E₂ induces degradation-independent production of vascular endothelial growth factor by human mast cells. *J. Immunol.*, 2004; 172: 1227-1236
- [2] Abdel-Rahman A.M., el-Sahrigy S.A., Bakr S.I.: A comparative study of two angiogenic factors: vascular endothelial growth factor and angiogenin in induced sputum from asthmatic children in acute attack. *Chest*, 2006; 129: 266-271
- [3] Barleon B., Reusch P., Totzke F., Herzog C., Keck C., Martiny-Baron G., Marmé D.: Soluble VEGFR-1 secreted by endothelial cells and

monocytes is present in human serum and plasma from healthy donors. *Angiogenesis*, 2001; 4: 143-154

- [4] Bernatchez P.N., Winstead M.V., Dennis E.A., Sirois M.G.: VEGF stimulation of endothelial cell PAF synthesis is mediated by group V 14 kDa secretory phospholipase A₂. *Br. J. Pharmacol.*, 2001; 134: 197-205
- [5] Boesiger J., Tsai M., Maurer M., Yamaguchi M., Brown L.F., Claffey K.P., Dvorak H.F., Galli S.J.: Mast cells can secrete vascular permeability factor/vascular endothelial cell growth factor and exhibit

enhanced release after immunoglobulin E-dependent upregulation of Fcε receptor I expression. *J. Exp. Med.*, 1998; 188: 1135-1145

[6] Boockock C.A., Charnock-Jones D.S., Sharkey A.M., McLaren J., Barker P.J., Wright K.A., Twentyman P.R., Smith S.K.: Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors flt and KDR in ovarian carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1995; 87: 506-516

[7] Brkovic A., Sirois M.G.: Vascular permeability induced by VEGF family members *in vivo*: role of endogenous PAF and NO synthesis. *J. Cell. Biochem.*, 2007; 100: 727-737

[8] Brown L.F., Harrist T.J., Yeo K.T., Stahle-Bäckdahl M., Jackman R.W., Berse B., Tognazzi K., Dvorak H.F., Detmar M.: Increased expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) in bullous pemphigoid, dermatitis herpetiformis, and erythema multiforme. *J. Invest. Dermatol.*, 1995; 104: 744-749

[9] Brown L.F., Olbricht S.M., Berse B., Jackman R.W., Matsueda G., Tognazzi K.A., Manseau E.J., Dvorak H.F., Van de Water L.: Overexpression of vascular permeability factor (VPF/VEGF) and its endothelial cell receptors in delayed hypersensitivity skin reactions. *J. Immunol.*, 1995; 154: 2801-2807

[10] Caine G.J., Lip G.Y., Stonelake P.S., Ryan P., Blann A.D.: Platelet activation, coagulation and angiogenesis in breast and prostate carcinoma. *Thromb. Haemost.*, 2004; 92: 185-190

[11] Cao J., Cetrulo C.L., Theoharides T.C.: Corticotropin-releasing hormone induces vascular endothelial growth factor release from human mast cells via the cAMP/protein kinase A/p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *Mol. Pharmacol.*, 2006; 69: 998-1006

[12] Cao J., Papadopoulos N., Kempuraj D., Boucher W.S., Sugimoto K., Cetrulo C.L., Theoharides T.C.: Human mast cells express corticotropin-releasing hormone (CRH) receptors and CRH leads to selective secretion of vascular endothelial growth factor. *J. Immunol.*, 2005; 174: 7665-7675

[13] Cho M., Hunt T.K., Hussain M.Z.: Hydrogen peroxide stimulates macrophage vascular endothelial growth factor release. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2001; 280: H2357-H2363

[14] Clauss M.: Molecular biology of the VEGF and the VEGF receptor family. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2000; 26: 561-569

[15] Colman R.W.: Regulation of angiogenesis by the kallikrein-kinin system. *Curr. Pharm. Des.*, 2006; 12: 2599-2607

[16] Cuadrado M.J., Buendia P., Velasco F., Aguirre M.A., Barbarroja N., Torres L.A., Khamashta M., López-Pedraza C.: Vascular endothelial growth factor expression in monocytes from patients with primary antiphospholipid syndrome. *J. Thromb. Haemost.*, 2006; 4: 2461-2469

[17] de Paulis A., Prevete N., Fiorentino I., Rossi F.W., Staibano S., Montuori N., Ragno P., Longobardi A., Liccardo B., Genovese A., Ribatti D., Walls A.F., Marone G.: Expression and functions of the vascular endothelial growth factors and their receptors in human basophils. *J. Immunol.*, 2006; 177: 7322-7331

[18] Detmar M., Brown L.F., Schön M.P., Elicker B.M., Velasco P., Richard L., Fukumura D., Monsky W., Claffey K.P., Jain R.K.: Increased microvascular density and enhanced leukocyte rolling and adhesion in the skin of VEGF transgenic mice. *J. Invest. Dermatol.*, 1998; 111: 1-6

[19] Detmar M., Yeo K.T., Nagy J.A., Van de Water L., Brown L.F., Berse B., Elicker B.M., Ledbetter S., Dvorak H.F.: Keratinocyte-derived vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) is a potent mitogen for dermal microvascular endothelial cells. *J. Invest. Dermatol.*, 1995; 105: 44-50

[20] Devillers A.C., van Toorenbergen A.W., Klein-Heerenbrink G.J., Muldert P.G., Oranje A.P.: Elevated levels of plasma matrix metalloproteinase-9 in patients with atopic dermatitis: a pilot study. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2007; 32: 311-313

[21] Dvorak H.F., Detmar M., Claffey K.P., Nagy J.A., van de Water L., Senger D.R.: Vascular permeability factor/vascular endothelial

growth factor: an important mediator of angiogenesis in malignancy and inflammation. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1995; 107: 233-235

[22] Esser S., Lampugnani M.G., Corada M., Dejana E., Risau W.: Vascular endothelial growth factor induces VE-cadherin tyrosine phosphorylation in endothelial cells. *J. Cell Sci.*, 1998; 111: 1853-1865

[23] Feistritzer C., Kaneider N.C., Sturn D.H., Mosheimer B.A., Köhler C.M., Wiedermann C.J.: Expression and function of the vascular endothelial growth factor receptor FLT-1 in human eosinophils. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2004; 30: 729-735

[24] Ferrara N., Davis-Smyth T.: The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr. Rev.*, 1997; 18: 4-25

[25] Ferrara N., Henzel W.J.: Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1989; 161: 851-858

[26] Ferrara N., Keyt B.: Vascular endothelial growth factor: basic biology and clinical implications. *EXS*, 1997; 79: 209-232

[27] Fink K., Boratyński J.: Rola metaloproteinaz w modyfikacji macierzy zewnątrzkomórkowej w nowotworowym wzroście inwazyjnym, w przerzutowaniu i w angiogenezie. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2012; 66: 609-628

[28] Fong G.H., Rossant J., Gertenstein M., Breitman M.L.: Role of the Flt-1 receptor tyrosine kinase in regulating the assembly of vascular endothelium. *Nature*, 1995; 376: 66-70

[29] Forsythe J.A., Jiang B.H., Iyer N.V., Agani F., Leung S.W., Koos R.D., Semenza G.L.: Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol. Cell. Biol.*, 1996; 16: 4604-4613

[30] Frank S., Hübner G., Breier G., Longaker M.T., Greenhalgh D.G., Werner S.: Regulation of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. Implications for normal and impaired wound healing. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 12607-12613

[31] Ghosh A.K.: Regulation by prostaglandin E2 and histamine of angiogenesis in inflammatory granulation tissue. *Yakugaku Zasshi*, 2003; 123: 295-303

[32] Gille J., Swerlick R.A., Caughman S.W.: Transforming growth factor-α-induced transcriptional activation of the vascular permeability factor (VPF/VEGF) gene requires AP-2-dependent DNA binding and transactivation. *EMBO J.*, 1997; 16: 750-759

[33] Griga T., Gutzeit A., Sommerkamp C., May B.: Increased production of vascular endothelial growth factor by peripheral blood mononuclear cells in patients with inflammatory bowel disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1999; 11: 175-179

[34] Grützkau A., Krüger-Krasagakes S., Baumeister H., Schwarz C., Kögel H., Welker P., Lippert U., Henz B.M., Möller A.: Synthesis, storage, and release of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor (VEGF/VPF) by human mast cells: implications for the biological significance of VEGF206. *Mol. Biol. Cell*, 1998; 9: 875-884

[35] Harmey J.H., Dimitriadis E., Kay E., Redmond H.P., Bouchier-Hayes D.: Regulation of macrophage production of vascular endothelial growth factor (VEGF) by hypoxia and transforming growth factor β-1. *Ann. Surg. Oncol.*, 1998; 5: 271-278

[36] Henn V., Slupsky J.R., Gräfe M., Anagnostopoulos I., Förster R., Müller-Berghaus G., Kroczeck R.A.: CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature*, 1998; 391: 591-594

[37] Hong K.H., Ryu J., Han K.H.: Monocyte chemoattractant protein-1-induced angiogenesis is mediated by vascular endothelial growth factor-A. *Blood*, 2005; 105: 1405-1407

[38] Hood J.D., Meininger C.J., Ziche M., Granger H.J.: VEGF upregulates eNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. *Am. J. Physiol.*, 1998; 274: H1054-H1058

- [39] Horiuchi T., Weller P.F.: Expression of vascular endothelial growth factor by human eosinophils: upregulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor and interleukin-5. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1997; 17: 70-77
- [40] Hornig C., Barleon B., Ahmad S., Vuorela P., Ahmed A., Weich H.A.: Release and complex formation of soluble VEGFR-1 from endothelial cells and biological fluids. *Lab. Invest.*, 2000; 80: 443-454
- [41] Hornig C., Behn T., Bartsch W., Yayon A., Weich H.A.: Detection and quantification of complexed and free soluble human vascular endothelial growth factor receptor-1 (sVEGFR-1) by ELISA. *J. Immunol. Methods*, 1999; 226: 169-177
- [42] Hoshino M., Nakamura Y., Hamid Q.A.: Gene expression of vascular endothelial growth factor and its receptors and angiogenesis in bronchial asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2001; 107: 1034-1038
- [43] Hoshino M., Takahashi M., Aoike N.: Expression of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and angiogenin immunoreactivity in asthmatic airways and its relationship to angiogenesis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2001; 107: 295-301
- [44] Iijima K., Yoshikawa N., Nakamura H.: Activation-induced expression of vascular permeability factor by human peripheral T cells: a non-radioisotopic semiquantitative reverse transcription-polymerase chain reaction assay. *J. Immunol. Methods*, 1996; 196: 199-209
- [45] Iruela-Arispe M.L., Dvorak H.F.: Angiogenesis: a dynamic balance of stimulators and inhibitors. *Thromb. Haemost.*, 1997; 78: 672-677
- [46] Jelkmann W.: Pitfalls in the measurement of circulating vascular endothelial growth factor. *Clin. Chem.*, 2001; 47: 617-623
- [47] Jozkowicz A., Cooke J.P., Guevara I., Huk I., Funovics P., Pachinger O., Weidinger F., Dulak J.: Genetic augmentation of nitric oxide synthase increases the vascular generation of VEGF. *Cardiovasc. Res.*, 2001; 51: 773-783
- [48] Kasperska-Zajac A., Nowakowski M., Rogala B.: Enhanced platelet activation in patients with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Inflammation*, 2004; 28: 299-302
- [49] Kasperska-Zajac A., Rogala B.: Markers of platelet activation in plasma of patients suffering from persistent allergic rhinitis with or without asthma symptoms. *Clin. Exp. Allergy*, 2005; 35: 1462-1465
- [50] Kasperska-Zajac A., Rogala B.: Platelet function in anaphylaxis. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2006; 16: 1-4
- [51] Kim I., Moon S.O., Kim S.H., Kim H.J., Koh Y.S., Koh G.Y.: Vascular endothelial growth factor expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), and E-selectin through nuclear factor- κ B activation in endothelial cells. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 7614-7620
- [52] Kiriakidis S., Andreaskos E., Monaco C., Foxwell B., Feldmann M., Paleolog E.: VEGF expression in human macrophages is NF- κ B-dependent: studies using adenoviruses expressing the endogenous NF- κ B inhibitor I κ B α and a kinase-defective form of the I κ B kinase 2. *J. Cell Sci.*, 2003; 116: 665-674
- [53] Koczy-Baron E., Jochem J., Kasperska-Zajac A.: Increased plasma concentration of vascular endothelial growth factor in patients with atopic dermatitis and its relation to disease severity and platelet activation. *Inflamm. Res.*, 2012; 61: 1405-1409
- [54] Koehne P., Willam C., Strauss E., Schindler R., Eckardt K.U., Bühner C.: Lack of hypoxic stimulation of VEGF secretion from neutrophils and platelets. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2000; 279: H817-H824
- [55] Kunstfeld R., Hirakawa S., Hong Y.K., Schacht V., Lange-Asschenfeldt B., Velasco P., Lin C., Fiebiger E., Wei X., Wu Y., Hicklin D., Bohlen P., Detmar M.: Induction of cutaneous delayed-type hypersensitivity reactions in VEGF-A transgenic mice results in chronic skin inflammation associated with persistent lymphatic hyperplasia. *Blood*, 2004; 104: 1048-1057
- [56] Lal B.K., Varma S., Pappas P.J., Hobson R.W. 2nd, Durán W.N.: VEGF increases permeability of the endothelial cell monolayer by activation of PKB/akt, endothelial nitric-oxide synthase, and MAP kinase pathways. *Microvasc. Res.*, 2001; 62: 252-262
- [57] Lee C.G., Link H., Baluk P., Homer R.J., Chapoval S., Bhandari V., Kang M.J., Cohn L., Kim Y.K., McDonald D.M., Elias J.A.: Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces remodeling and enhances TH2-mediated sensitization and inflammation in the lung. *Nat. Med.*, 2004; 10: 1095-1103
- [58] Lee K.S., Kim S.R., Park H.S., Jin G.Y., Lee Y.C.: Cysteinyl leukotriene receptor antagonist regulates vascular permeability by reducing vascular endothelial growth factor expression. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004; 114: 1093-1099
- [59] Lee K.S., Min K.H., Kim S.R., Park S.J., Park H.S., Jin G.Y., Lee Y.C.: Vascular endothelial growth factor modulates matrix metalloproteinase-9 expression in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006; 174: 161-170
- [60] Maeno N., Takei S., Imanaka H., Takasaki I., Kitajima I., Maruyama I., Matsuo K., Miyata K.: Increased circulating vascular endothelial growth factor is correlated with disease activity in polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1999; 26: 2244-2248
- [61] Makinde T., Murphy R.F., Agrawal D.K.: Immunomodulatory role of vascular endothelial growth factor and angiopoietin-1 in airway remodeling. *Curr. Mol. Med.*, 2006; 6: 831-841
- [62] Matsushita K., Yamakuchi M., Morrell C.N., Ozaki M., O'Rourke B., Irani K., Lowenstein C.J.: Vascular endothelial growth factor regulation of Weibel-Palade-body exocytosis. *Blood*, 2005; 105: 207-214
- [63] Mechtcheriakova D., Wlachos A., Holzmüller H., Binder B.R., Hofer E.: Vascular endothelial cell growth factor-induced tissue factor expression in endothelial cells is mediated by EGR-1. *Blood*, 1999; 93: 3811-3823
- [64] Melter M., Reinders M.E., Sho M., Pal S., Geehan C., Denton M.D., Mukhopadhyay D., Briscoe D.M.: Ligation of CD40 induces the expression of vascular endothelial growth factor by endothelial cells and monocytes and promotes angiogenesis *in vivo*. *Blood*, 2000; 96: 3801-3808
- [65] Mimura K., Kono K., Takahashi A., Kawaguchi Y., Fujii H.: Vascular endothelial growth factor inhibits the function of human mature dendritic cells mediated by VEGF receptor-2. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2007; 56: 761-770
- [66] Monaco C., Andreaskos E., Kiriakidis S., Feldmann M., Paleolog E.: T-cell-mediated signalling in immune, inflammatory and angiogenic processes: the cascade of events leading to inflammatory diseases. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*, 2004; 3: 35-42
- [67] Mor F., Quintana F.J., Cohen I.R.: Angiogenesis-inflammation cross-talk: vascular endothelial growth factor is secreted by activated T cells and induces Th1 polarization. *J. Immunol.*, 2004; 172: 4618-4623
- [68] Nakasone T., Hanashiro K., Nakamura M., Sunakawa H., Kosugi T.: Mast cell-derived VEGF enhances the passage of IgE-FC3 through the rat aortic endothelial cell monolayer. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2002; 129: 76-85
- [69] Neufeld G., Cohen T., Gengrinovitch S., Poltorak Z.: Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J.*, 1999; 13: 9-22
- [70] Palacio S., Schmitt D., Viac J.: Contact allergens and sodium lauryl sulphate upregulate vascular endothelial growth factor in normal keratinocytes. *Br. J. Dermatol.*, 1997; 137: 540-544
- [71] Park H.W., Lee J.E., Shin E.S., Lee J.Y., Bahn J.W., Oh H.B., Oh S.Y., Cho S.H., Moon H.B., Min K.U., Elias J.A., Kim Y.Y., Kim Y.K.: Association between genetic variations of vascular endothelial growth factor receptor 2 and atopy in the Korean population. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006; 117: 774-779

- [72] Powroźnik B., Kubowicz P., Pękala E.: Przeciwciała monoklonalne w terapii celowanej. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2012; 66: 663-673
- [73] Ratajska A., Jankowska-Steifer E., Czarnowska E., Flaht A., Radomska-Leśniewska D.: Morfogenez, budowa i właściwości naczyń limfatycznych. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2012; 66: 901-912
- [74] Regulska K., Stanisław B., Regulski M.: Indywidualizacja terapii przeciwnowotworowej; molekularne uwarunkowania mechanizmów działania nowoczesnych leków onkologicznych. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2012; 66: 855-867
- [75] Reinders M.E., Sho M., Izawa A., Wang P., Mukhopadhyay D., Koss K.E., Geehan C.S., Luster A.D., Sayegh M.H., Briscoe D.M.: Proinflammatory functions of vascular endothelial growth factor in alloimmunity. *J. Clin. Invest.*, 2003; 112: 1655-1665
- [76] Reinders M.E., Sho M., Robertson S.W., Geehan C.S., Briscoe D.M.: Proangiogenic function of CD40 ligand-CD40 interactions. *J. Immunol.*, 2003; 171: 1534-1541
- [77] Riboldi E., Musso T., Moroni E., Urbinati C., Bernasconi S., Rusnati M., Adorini L., Presta M., Sozzani S.: Cutting edge: proangiogenic properties of alternatively activated dendritic cells. *J. Immunol.*, 2005; 175: 2788-2792
- [78] Roberts W.G., Palade G.E.: Increased microvascular permeability and endothelial fenestration induced by vascular endothelial growth factor. *J. Cell Sci.*, 1995; 108: 2369-2379
- [79] Roeckl W., Hecht D., Sztajer H., Waltenberger J., Yayon A., Weich H.A.: Differential binding characteristics and cellular inhibition by soluble VEGF receptors 1 and 2. *Exp. Cell Res.*, 1998; 241: 161-170
- [80] Ruohola J.K., Valve E.M., Karkkainen M.J., Joukov V., Alitalo K., Härkönen P.L.: Vascular endothelial growth factors are differentially regulated by steroid hormones and antiestrogens in breast cancer cells. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1999; 149: 29-40
- [81] Ryu S., Lee J.H., Kim S.I.: IL-17 increased the production of vascular endothelial growth factor in rheumatoid arthritis synovial cells. *Clin. Rheumatol.*, 2006; 25: 16-20
- [82] Salven P., Hattori K., Heissig B., Rafii S.: Interleukin-1 α (IL-1 α) promotes angiogenesis *in vivo* via VEGFR-2 pathway by inducing inflammatory cell VEGF synthesis and secretion. *FASEB J.*, 2002; 16: 1471-1473
- [83] Scalia R., Booth G., Lefer D.J.: Vascular endothelial growth factor attenuates leukocyte-endothelium interaction during acute endothelial dysfunction: essential role of endothelium-derived nitric oxide. *FASEB J.*, 1999; 13: 1039-1046
- [84] Schmeisser A., Christoph M., Augstein A., Marquetant R., Kasper M., Braun-Dullaeus R.C., Strasser R.H.: Apoptosis of human macrophages by Flt-4 signaling: implications for atherosclerotic plaque pathology. *Cardiovasc. Res.*, 2006; 71: 774-784
- [85] Seetharam L., Gotoh N., Maru Y., Neufeld G., Yamaguchi S., Shibuya M.: A unique signal transduction from FLT tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor VEGF. *Oncogene*, 1995; 10: 135-147
- [86] Senger D.R., Connolly D.T., Van de Water L., Feder J., Dvorak H.F.: Purification and NH₂-terminal amino acid sequence of guinea pig tumor-secreted vascular permeability factor. *Cancer Res.*, 1990; 50: 1774-1778
- [87] Senger D.R., Galli S.J., Dvorak A.M., Perruzzi C.A., Harvey V.S., Dvorak H.F.: Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*, 1983; 219: 983-985
- [88] Senger D.R., Van de Water L., Brown L.F., Nagy J.A., Yeo K.T., Yeo T.K., Berse B., Jackman R.W., Dvorak A.M., Dvorak H.F.: Vascular permeability factor (VPF, VEGF) in tumor biology. *Cancer Metastasis Rev.*, 1993; 12: 303-324
- [89] Shibuya M.: Structure and dual function of vascular endothelial growth factor receptor-1 (Flt-1). *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2001; 33: 409-420
- [90] Shibuya M.: Structure and function of VEGF/VEGF-receptor system involved in angiogenesis. *Cell Struct. Funct.*, 2001; 26: 25-35
- [91] Shibuya M.: Vascular endothelial growth factor (VEGF)-Receptor2: its biological functions, major signaling pathway, and specific ligand VEGF-E. *Endothelium*, 2006; 13: 63-69
- [92] Shibuya M., Yamaguchi S., Yamane A., Ikeda T., Tojo A., Matsu-shime H., Sato M.: Nucleotide sequence and expression of a novel human receptor-type tyrosine kinase gene (*flt*) closely related to the *fms* family. *Oncogene*, 1990; 5: 519-524
- [93] Simcock D.E., Kanabar V., Clarke G.W., O'Connor B.J., Lee T.H., Hirst S.J.: Proangiogenic activity in bronchoalveolar lavage fluid from patients with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007; 176: 146-153
- [94] Sirois M.G., Edelman E.R.: VEGF effect on vascular permeability is mediated by synthesis of platelet-activating factor. *Am. J. Physiol.*, 1997; 272: H2746-H2756
- [95] Smith J.R., Lanier V.B., Brazier R.M., Falkenhagen K.M., White C., Rosenbaum J.T.: Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in rosacea. *Br. J. Ophthalmol.*, 2007; 91: 226-229
- [96] Szala S., Jarosz M.: Nowotworowe naczynia krwionośne. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2011; 65: 437-446
- [97] Taichman N.S., Young S., Cruchley A.T., Taylor P., Paleolog E.: Human neutrophils secrete vascular endothelial growth factor. *J. Leukoc. Biol.*, 1997; 62: 397-400
- [98] Takahashi H., Shibuya M.: The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin. Sci.*, 2005; 109: 227-241
- [99] Tchaikovskiy V., Fellbrich G., Waltenberger J.: The molecular basis of VEGFR-1 signal transduction pathways in primary human monocytes. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2008; 28: 322-328
- [100] Telo P., Breviario F., Huber P., Panzeri C., Dejana E.: Identification of a novel cadherin (vascular endothelial cadherin-2) located at intercellular junctions in endothelial cells. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273: 17565-17572
- [101] Terman B.I., Dougher-Vermazen M., Carrion M.E., Dimitrov D., Armellino D.C., Gospodarowicz D., Böhlen P.: Identification of the KDR tyrosine kinase as a receptor for vascular endothelial cell growth factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1992; 187: 1579-1586
- [102] Topaloglu R., Sungur A., Baskin E., Besbas N., Saatci U., Bak-kaloglu A.: Vascular endothelial growth factor in Henoch-Schönlein purpura. *J. Rheumatol.*, 2001; 28: 2269-2273
- [103] Trompezinski S., Berthier-Vergnes O., Denis A., Schmitt D., Viac J.: Comparative expression of vascular endothelial growth factor family members, VEGF-B, -C and -D, by normal human keratinocytes and fibroblasts. *Exp. Dermatol.*, 2004; 13: 98-105
- [104] Trompezinski S., Denis A., Schmitt D., Viac J.: Comparative effects of polyphenols from green tea (EGCG) and soybean (genistein) on VEGF and IL-8 release from normal human keratinocytes stimulated with the proinflammatory cytokine TNF α . *Arch. Dermatol. Res.*, 2003; 295: 112-116
- [105] Trompezinski S., Denis A., Vinche A., Schmitt D., Viac J.: IL-4 and interferon- γ differentially modulate vascular endothelial growth factor release from normal human keratinocytes and fibroblasts. *Exp. Dermatol.*, 2002; 11: 224-231
- [106] Trompezinski S., Pernet I., Schmitt D., Viac J.: UV radiation and prostaglandin E2 up-regulate vascular endothelial growth factor (VEGF) in cultured human fibroblasts. *Inflamm. Res.*, 2001; 50: 422-427
- [107] Underiner T.L., Ruggeri B., Gingrich D.E.: Development of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) kinase inhibitors as anti-angiogenic agents in cancer therapy. *Curr. Med. Chem.*, 2004; 11: 731-745

- [108] Wakita H., Sakamoto T., Tokura Y., Takigawa M.: E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 as critical adhesion molecules for infiltration of T lymphocytes and eosinophils in atopic dermatitis. *J. Cutan. Pathol.*, 1994; 21: 33-39
- [109] Watanabe H., Mamelak A.J., Wang B., Howell B.G., Freed I., Esche C., Nakayama M., Nagasaki G., Hicklin D.J., Kerbel R.S., Sauder D.N.: Anti-vascular endothelial growth factor receptor-2 (Flk-1/KDR) antibody suppresses contact hypersensitivity. *Exp. Dermatol.*, 2004; 13: 671-681
- [110] Weninger W., Rendl M., Mildner M., Tschachler E.: Retinoids downregulate vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor production by normal human keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.*, 1998; 111: 907-911
- [111] Xia Y.P., Li B., Hylton D., Detmar M., Yancopoulos G.D., Rudge J.S.: Transgenic delivery of VEGF to mouse skin leads to an inflammatory condition resembling human psoriasis. *Blood*, 2003; 102: 161-168
- [112] Yamada T., Sawatsubashi M., Yakushiji H., Itoh Y., Edakuni G., Mori M., Robert L., Miyazaki K.: Localization of vascular endothelial growth factor in synovial membrane mast cells: examination with „multi-labelling subtraction immunostaining”. *Virchows Arch.*, 1998; 433: 567-570
- [113] Yamaoka-Tojo M., Tojo T., Kim H.W., Hilenski L., Patrushev N.A., Zhang L., Fukai T., Ushio-Fukai M.: IQGAP1 mediates VE-cadherin-based cell-cell contacts and VEGF signaling at adherence junctions linked to angiogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006; 26: 1991-1997
- [114] Yano K., Liaw P.C., Mullington J.M., Shih S.C., Okada H., Bodyak N., Kang P.M., Toltl L., Belikoff B., Buras J., Simms B.T., Mizgerd J.P., Carmeliet P., Karumanchi S.A., Aird W.C.: Vascular endothelial growth factor is an important determinant of sepsis morbidity and mortality. *J. Exp. Med.*, 2006; 203: 1447-1458
- [115] Zhang Y., Matsuo H., Morita E.: Increased production of vascular endothelial growth factor in the lesions of atopic dermatitis. *Arch. Dermatol. Res.*, 2006; 297: 425-429
- [116] Zittermann S.I., Issekutz A.C.: Endothelial growth factors VEGF and bFGF differentially enhance monocyte and neutrophil recruitment to inflammation. *J. Leukoc. Biol.*, 2006; 80: 247-257

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.