

Received: 2014.05.22
Accepted: 2014.08.25
Published: 2014.12.15

Wybrane cytokiny proangiogenne w twardzinie układowej*

Pro-angiogenic cytokines in systemic sclerosis

Ewa Robak, Zofia Gerlicz

Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Twardzina układowa (SSc) jest chorobą tkanki łącznej o złożonej etiologii. Podstawowe znaczenie w jej przebiegu odgrywa nadmierne i postępujące włóknienie z towarzyszącym upośledzeniem mikrokrążenia, związane z zaburzeniami w tworzeniu nowych naczyń krwionośnych i nieadekwatnej naprawie powstałych uszkodzeń. Jednak mimo zwiększonej aktywności czynników proangiogennych, nie obserwuje się kompensacyjnej angio- i vaskulogenezy. W pracy omówiono rolę czynników proangiogennych - VEGF, PlGF, endogliny, PDGF, endotheliny 1, angiopoetyny, SDF-1, uPAR oraz ich wpływ na paradoksalną i nieadekwatną angiogenezę w przebiegu twardziny układowej.

Słowa kluczowe: twardzina układowa • VEGF • PlGF • endoglina • PDGF • endothelina-1 • angiopoetyna • SDF-1 • uPAR

Summary

Systemic sclerosis (SSc) is a multifactorial connective tissue disease characterized by excessive and progressive fibrosis along with microvasculopathy due to poor vascular formation and repair. Despite a general increase in many potent angiogenic factors, the vasculopathy compensatory angiogenesis and vasculogenesis are impaired. In this review, we discuss the role of proangiogenic factors – VEGF, PlGF, endoglin, PDGF, endothelin-1, angiopoietins, SDF-1, uPAR – and the paradoxical paucity of an inadequate angiogenic response in SSc.

Keywords: systemic sclerosis • VEGF • PlGF • endoglin • PDGF • endothelin-1 • angiopoietins • SDF-1 • uPAR

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1132008>

Word count: 3777
Tables: –
Figures: –
References: 138

Adres autorki: prof. Ewa Robak, Klinika Dermatologii i Wenerologii UM, Plac Hallera 1, 90-647 Łódź;
e-mail:ewarobak@onet.eu

*Praca finansowana z funduszu prac statutowych UM w Łodzi nr 503/1-152-01/503-1.

WSTĘP

Twardzina układowa (systemic sclerosis, SSc) należy do grupy układowych chorób tkanki łącznej o przewlekłym i postępującym przebiegu. Występuje w dwóch postaciach klinicznych: ograniczonej (limited scleroderma, lSSc) oraz uogólnionej (diffuse scleroderma, dSSc). Znamioną cechą choroby są zaburzenia naczyniowe oraz włóknienie skóry i narządów wewnętrznych. Istotne znaczenie w rozwoju chorób o podłożu immunologicznym, których przykładem jest twardzina, odgrywają wytwarzane przez chorych przeciwciała przeciwciałodrowe a powstające kompleksy immunologiczne, odkładając się w naczyniach i tkankach, przyczyniają się do rozwoju choroby [33]. Rodzaj wykrywanych przeciwciał zwykle wiąże się z postacią kliniczną. W przypadku twardziny typu lSSc stwierdza się przeciwciała przeciwcentromerowe (ACA). Dla postaci dSSc są charakterystyczne przeciwciała przeciw topoizomerazie-1 (Scl-70). U pacjentów wykrywa się ponadto przeciwciała przeciw RNA polimerazie III (RNAP-III), a także liczne cytokiny i mediatory uczestniczące w procesie autoimmunizacyjnym, zapalnym, włóknieniu i zaburzeniach naczyniowych.

Etiologia choroby jest złożona i do końca niewyjaśniona. W rozwoju objawów klinicznych i zaburzeń immunologicznych przyjmuje się udział zarówno czynników infekcyjnych (wirus cytomegalii, zapalenia wątroby typu B, parwowirus C19, toksoplazmozę, *Helicobacter pylori*), jak i substancji chemicznych (silikon, polichlorek winylu, L-tryptofan, olej rzepakowy, gadolinium) [9,57]. W ostatnim okresie coraz więcej uwagi zwraca się na niedobór witaminy D w patogenezie zaburzeń odpowiedzi immunologicznej w tej chorobie [8,20,129]. Istnieją także doniesienia o roli czynników genetycznych, takich jak silna korelacja wystąpienia choroby z obecnością antygenów zgodności tkankowej HLA klasy II na chromosomie 6. Oceniano także polimorfizm genów dla różnych cytokin, np. transformującego czynnika wzrostu (transforming growth factor- α , TGF- α), białka chemoattractycznego dla monocytów (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), interleukiny 1 α (IL-1 α), czynnika martwicy nowotworów alfa (tumor necrosis factor- α , TNF- α), czynnika wzrostu tkanki łącznej (connective tissue growth factor, CTGF), fibrilliny-1, czynnika regulującego dla interferonu-5 (interferon regulatory factor-5, IRF-5) i innych, wskazując ich związek z rozwojem twardziny układowej [6].

ZABURZENIA NACZYNIOWE

Wielu autorów wskazuje, że podstawowe znaczenie w rozwoju złożonych zaburzeń obserwowanych w twardzinie odgrywają nieprawidłowości w drobnych naczyniach obwodowych, które poprzedzają rozwój choroby i są ważnym elementem wczesnej fazy SSc [1]. Objawy Raynauda i morfologiczne zmiany w drobnych naczyniach paliczek widoczne w obrazie kapilaroskopowym, a także obserwowane w narządach wewnętrznych wyprzedzają miesiące lub lata pro-

ces włóknienia, co stawia je na szczególnym miejscu w kaskadzie złożonych zaburzeń patogenetycznych [58,62]. Uszkodzenie połączenia między komórkami śródbłonna, osłabienie ich wiązania z nabłonkiem oraz fibroblastami, aktywacja limfocytów, wytwarzanie auto-przeciwciał i rozwój stanu zapalnego doprowadzają do włóknienia tkanek i narządów [1]. Następstwem tych zjawisk jest postępujące niedokrwienie oraz niedotlenienie tkanek, w konsekwencji poważne zaburzenia funkcjonowania ważnych dla życia narządów.

CYTOKINY ANGIOGENNE W PATOGENIEZIE TWARDZINY

Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF)

Pośród proangiogennych cytokin, VEGF należy do najsilniejszych stymulatorów fizjologicznej i patologicznej angiogenezy. Jego podwyższone stężenie wykazano w wielu chorobach związanych z zaburzeniami angiogenezy, takich jak choroba niedokrwienności serca, choroby nowotworowe, ale także w wielu układowych chorobach tkanki łącznej, np. w układowym toczeniu rumieniowatym (SLE), reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) czy twardzinie [26,105]. Wytwarzany jest przez komórki śródbłonna, makrofagi, fibroblasty, komórki mięśni gładkich i komórki nowotworowe [71]. Białko to po raz pierwszy zostało odkryte w 1983 r. przez Sengera i wsp. [122]. Od tego czasu wciąż trwają intensywne badania nad wyjaśnieniem jego roli w patogenezie różnych procesów chorobowych. Zwiększoną ekspresję VEGF wykazano w miejscach niedotlenienia tkankowego, co wskazuje, iż hipoksja jest czynnikiem stymulującym uwalnianie tej cytokiny. W niedotlenionych tkankach dochodzi do uwolnienia czynnika indukowanego niedotlenieniem (hypoxia inducible factor-1, HIF-1), który następnie stymuluje transkrypcję genów dla czynników zaangażowanych w procesie glikolizy i angiogenezy, a wśród nich VEGF [56]. Ponadto w regulacji ekspresji VEGF, ważną rolę odgrywa estradiol, co zaobserwowano w ludzkich komórkach raka piersi [67]. Podobnie 17-beta estradiol zwiększa ekspresję VEGF przez regulację cykazy adenylowej w różnicujących się komórkach THP1 [74]. Biologiczne działanie VEGF jest związane ze stymulacją proliferacji komórek śródbłonna i zwiększeniem przepuszczalności naczyń nawet 50 000 razy silniej niż histamina. Ponadto zwiększa wytwarzanie tkankowej kolagenazy, aktywatora plazminogenu i inhibitora aktywatorów plazminogenu [71], a także stymuluje wytwarzanie metaloproteinaz 1 i 9 (matrix metalloproteinases, MMP-1 i MMP-9) przez ludzkie komórki mięśni gładkich. Przyspiesza także ich rozprzestrzenianie w macierzy pozakomórkowej [133]. Badania eksperymentalne wskazują, że VEGF wydłuża przeżycie ludzkich komórek śródbłonna naczyń włosowatych skóry *in vitro*, przez indukcję ekspresji antyapoptotycznego białka Bcl-2 [103]. Należy podkreślić, że siła działania VEGF jest uzależniona od jego stężenia [85]. Czynnikiem ten działa za pośrednictwem swoistych receptorów grupy kinazy tyrozynowej - VEGF-R1 i VEGF-R2 oraz koreceptora neuropiliny 1 [102]. Receptor VEGF-R1 wykazuje dziesięć-

ciokrotnie silniejszą niż VEGF-R2 zdolność do wiązania się z VEGF, podczas gdy VEGF-R2 charakteryzuje większa aktywność kinazy tyrozynowej. Badania eksperymentalne wskazują, że VEGF-R2 odgrywa główną rolę w przekazywaniu sygnału do wnętrza komórki po związaniu z VEGF, podczas gdy wynik działania za pośrednictwem VEGF-R1 w fizjologii śródbłonna nie jest do końca wyjaśniony [105]. VEGF-R1 jest prawdopodobnie antagonistą VEGF-R2 i negatywnym regulatorem angiogenezy na drodze blokowania VEGF [78,120]. Badania molekularne nad strukturą i funkcją VEGF wykazały, że cytokina ta ma dwie izoformy. Pierwsza z nich VEGF165 została opisana w 1996 r. przez Neufelda. Zawiera w swej budowie 165 aminokwasów i działa proangiogenicznie [103]. W 2002 r. zidentyfikowano drugą izoformę VEGF165b, która w odróżnieniu od pierwszej może działać antyangiogenicznie i przyczynić się do dysregulacji procesu angiogenezy nie tylko u chorych na twardzinę, ale także w innych procesach chorobowych [15,16]. Obie izoformy wpływają na angiogenezę przez VEGF-R2. Jednak VEGF165b nie stymuluje pełnej fosforylacji tyrozyny w receptorze VEGF-R2, przez co uniemożliwia przekazywanie sygnału przez VEGF-R2 a wynikiem hamowana jest proliferacja i migracja komórek śródbłonna (endothelial cell, EC) oraz formowanie naczyń [65,75].

Do wyjaśnienia roli VEGF w procesie angiogenezy w SSc istotnie przyczyniły się obserwacje Distlera i wsp. [38]. Autorzy stwierdzili нефизjologicznie wysokie stężenie VEGF, zarówno w skórze, jak i surowicy chorych na SSc. Ponadto wykazali zależność między stężeniem tej cytokiny a wczesną postacią choroby, obecnością przeciwciał Scl-70 oraz zmianami troficznymi na opuszkach palców [38]. Było to pionierskie doniesienie, które zapoczątkowało dalsze badania nad rolą VEGF i jego receptorów w przebiegu twardziny układowej. W 2004 r. ta sama grupa badaczy wykazała wyższe stężenie rozpuszczalnych receptorów dla VEGF, u pacjentów z SSc z dominującymi zaburzeniami naczyniowymi [39]. Jednak badania innych autorów nie potwierdziły w pełni doniesień Distlera i wsp. [27,45,79]. Pomimo sprzecznych doniesień, słuszną wydaje się hipoteza, w której podkreśla się modulujący wpływ VEGF na zaburzenia waskulogenezy w SSc. Badania ostatnich lat wskazują, że zwiększone stężenie VEGF stwierdzane u chorych na twardzinę układową może być spowodowane wzrostem stężenia izoformy VEGF165b [95]. Wobec braku możliwości rozróżnienia obu postaci w stosowanych dotychczas testach, wysokie stężenie VEGF u chorych na SSc, interpretowano do tej pory jako pobudzenie angiogenezy, mimo klinicznych i kapilaroskopowych objawów wskazujących na zanik naczyń w tej chorobie. Badania eksperymentalne przeprowadzone w ostatnim okresie u chorych na twardzinę układową, z uwzględnieniem obu izoform, wykazały zwiększone stężenie VEGF165b zarówno w fazie wczesnej, jak i zaawansowanej choroby [95]. Ponadto na komórkach endotelialnych chorych na SSc - w porównaniu do osób zdrowych - stwierdzono zwiększoną ekspresję tej izoformy VEGF. Wykazano także korelację zwiększonego stężenia tej izoformy

z ciężkim zanikiem naczyń w obrębie wałów paznokciowych u chorych na SSc. Niektórzy badacze podkreślają, że za przełączenie szlaku angiogenezy - z kierunku proangiogenicznego z udziałem VEGF165 na antyangiogeniczny z udziałem izoformy VEGF165b - odpowiadają podwyższone stężenie TGF- β , a także czynnik SRp55 (seryna-arginina białko 55) [93,94,95].

Łożyskowy czynnik wzrostu

Łożyskowy czynnik wzrostu (PIGF) należy do rodziny czynników wzrostu odgrywających istotną rolę w stymulacji tworzenia nowych naczyń w różnych stanach chorobowych, takich jak niedotlenienie, wzrost guzów, gojenie ran [105]. PIGF należy do rodziny VEGF [89]. Badania doświadczalne na zwierzętach laboratoryjnych wskazują, że PIGF w odróżnieniu od VEGF - nie zwiększa przepuszczalności naczyń, kierując jego potencjalną rolę w stronę stabilizacji ściany naczyniowej [12,41]. Biologicznie PIGF działa za pośrednictwem receptora 1 dla VEGF (VEGF-R1) [4]. Niektórzy autorzy podkreślają, że cytokina ta konkuruje z VEGF w wiązaniu się z receptorem VEGF-R1 i w ten sposób zwiększa możliwość wiązania VEGF z receptorem VEGF-R2 [25]. Inni wskazują na bezpośrednie wiązanie PIGF z receptorem VEGF-R1, która w wyniku transdefosforylacji pobudza VEGF-R2 [11]. Ponadto PIGF wpływa na zmniejszenie wiązania VEGF z VEGF-R1, co przyczynia się do zwiększonego łączenia z receptorem VEGF-R2, a także - w procesie heterodimeryzacji (VEGF/PIGF) - stymuluje i nasila angiogeniczne działanie receptorowego heterodimeru VEGF-R1/VEGF-R2. Istnieją także niejednoznaczne doniesienia oceniające wpływ niedotlenienia tkanek na ekspresję PIGF. Wynika z nich, że ekspresja może być niezależna od hipoksji tylko od typu komórek poddanych niedotlenieniu [5,23,32].

Wyniki badań klinicznych przeprowadzone u chorych na twardzinę wskazują, że podwyższone stężenie PIGF częściej obserwuje się u pacjentów ze stwardnieniem skóry. Ponadto autorzy podkreślają, że może być ono wskaźnikiem rozpoczętego procesu tworzenia nowych owrzodzeń na palcach. Nie stwierdzono natomiast takiego związku z procesem włóknienia płuc w przebiegu SSc [13,59].

Transformujący czynnik wzrostu beta

Transformujący czynnik wzrostu beta (TGF- β) to plejotropowa cytokina występująca w trzech izoformach TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3 kodowanych przez różne geny [82]. Obecność mRNA dla TGF- β 1 wykazano w komórkach śródbłonna, komórkach hemopoetycznych oraz komórkach tkanki łącznej. Matrycowy RNA dla TGF- β 2 stwierdzono w komórkach nabłonka oraz w komórkach nerwowych, natomiast dla TGF- β 3 w komórkach mezenchymalnych [85]. Przyjmuje się, że receptory dla cytokin rodziny TGF- β są obecne na większości komórek oraz że przynajmniej jedna z izoform jest wytwarzana przez wszystkie tkanki [49,64,83]. Najbardziej rozpowszech-

niona jej izoforma to TGF- β 1. Syntetyzowana jest przez komórki immunokompetentne (limfocyty, makrofagi, leukocyty oraz komórki dendrytyczne), a jej obecność można stwierdzić w surowicy krwi w postaci wolnej oraz związanej z białkami macierzy zewnątrzkomórkowej całego organizmu. Wysokie stężenie TGF- β 1 stwierdza się w płytkach krwi oraz w tkance kostnej [52,68]. Należy zwrócić uwagę, że cytokina ta staje się aktywna dopiero po odszczepieniu fragmentu N-terminalnego, tj. peptydu związanego z latencją (latency associated peptide, LAP). Jednak w warunkach *in vivo* proces ten nie został dotychczas wyjaśniony. Wielu badaczy podkreśla modulujący wpływ TGF- β na różne molekuly, takie jak plazmina, trombospondyna 1, MMP-2 i MMP-9 [101,113,120,138]. TGF- β uczestniczy w procesie apoptozy, angiogenezy, odpowiedzi immunologicznej, zarówno w procesach fizjologicznych, jak i patologicznych [111]. Cytokina ta zwiększa wytwarzanie VEGF oraz CTGF. We wczesnej fazie uszkodzenia tkanek TGF- β ma silne działanie chemotaktyczne na leukocyty, podczas gdy w fazie późnej dominuje działanie immunosupresyjne na wszystkie ramiona odpowiedzi immunologicznej. Główny efekt immunosupresyjny jest związany z hamującym działaniem TGF- β na proliferację, różnicowanie i wytwarzanie przeciwciał przez limfocyty B [111]. Ostatnie badania wskazują, że białko to ma silny i różnicowany wpływ na limfocyty regulatorowe, przyczyniając się do hamowania odpowiedzi immunologicznej. Wykazano jednak, że w obecności IL-6, proteina ta indukuje różnicowanie limfocytów Th17, a więc pośrednio stymuluje proces zapalny i autoimmunizacyjny [83,131,134]. Udowodniono, że TGF- β z endoteliną silnie pobudza włóknienie tkanek. Wszystkie wyżej wymienione mechanizmy działania TGF- β mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie SSc [35,80,87,116].

Udział TGF- β w procesie angiogenezy u chorych na twardzinę układową jest związany nie tylko ze zwiększaniem wytwarzania VEGF, ale również z jego wpływem na aktywację komórek śródbłonka. Związanie się tej cytokiny z komponentą ALK1 receptora dla TGF- β na komórce śródbłonka stymuluje jej proliferację i migrację, a zwiążanie z komponentą ALK5 hamuje te procesy. Jednak niedobór ALK5 receptora komórkowego dla TGF- β nie tylko zaburza odpowiedź komórki zależną od tej komponenty, ale zmniejsza odpowiedź zależną od komponenty ALK1. Odpowiedź EC na wiązanie TGF- β z ALK1 receptora jest uzależniona także od endogliny (EG) określonej jako kofaktor tej reakcji. Chociaż wolna EG zaliczana jest do białek antyangiogennych, jej postać związana na powierzchni EC odpowiada za integralność i prawidłowe funkcjonowanie śródbłonka [18].

ENDOGLINA

Endogлина (CD105) jest homodimeryczną, transbłonową glikoproteiną o masie 180 kDa, towarzyszącą receptorowi TGF- β [14], dlatego też często jest określana jako receptor pomocniczy - kofaktor TGF- β . Wykazuje silną ekspresję na proliferujących, aktywnych komórkach śródbłonkowych

naczyń krwionośnych [42]. Odpowiada za regulację procesów komórkowych związanych z tworzeniem naczyń. Bierze czynny udział w proliferacji, migracji, adhezji i formowaniu cytoszkieletu naczyniowego, a także w apoptozie oraz przekształcaniu macierzy pozakomórkowej [126]. Skutkiem działania endogliny jest obniżenie syntezy składników macierzy zewnątrzkomórkowej, co zapobiega niepożądanemu włóknieniu i niekorzystnej przebudowie naczyń krwionośnych. Endogлина wykazuje silną ekspresję na komórkach śródbłonka we wczesnych stadiach embriogenezy (4–8 tygodni). W badaniach doświadczalnych wykazano, że u myszy pozbawionych białka CD105 (knock-out) dochodzi do powstawania wielu defektów naczyniowych, a w konsekwencji do śmierci we wczesnych stadiach rozwoju [19]. Cytokina ta jest nie tylko czynnikiem modulującym, ale także uznanym markerem zwiększonej proliferacji śródbłonka naczyniowego podczas regeneracji tkanek oraz aktywnego procesu nowotworowego. W tkankach ludzkich CD105 wykazuje ekspresję głównie w komórkach śródbłonka naczyń i zębów [21]. Zwiększoną ekspresję endogliny stwierdza się również w naczyniach niedojrzałych i ulegających przebudowie. Istnieją przypuszczenia, że endogлина może pośrednio regulować napięcie ściany naczyń krwionośnych, przez uczestniczenie w ścieżce aktywującej syntezę tlenu azotu (NO) [69] oraz modulowanie ekspresji i aktywności cyklooksygenazy 2 [70]. Mc Allister i wsp. wykazali patogenną mutację genu kodującego endoglinę we wrodzonej naczyniakowatości krwotocznej (choroba Rendu-Oslera-Webera) [99]. Odkrycie to było punktem wyjściowym w dalszych badaniach nad rolą endogliny w zaburzeniach naczyniowych.

Obserwowane wahania stężenia endogliny w surowicy chorych na SSc mogą hipotetycznie odpowiadać za obserwowane zaburzenia naczyniowe i włóknienie tkanek w przebiegu twardziny układowej, co potwierdzają prace Fujimoto i wsp. oraz Coral-Alvarado i wsp. [31,53]. Autorzy ci wykazali podwyższone stężenie endogliny w surowicy chorych na SSc. Podobnie, Leask i wsp. wykazali nadmierną ekspresję endogliny w fibroblastach pochodzących z biopłatów stwardniałej skóry od chorych na twardzinę układową [81]. Obserwowali również nieznacznie zwiększony proces łączenia TGF- β z powierzchnią fibroblastów u chorych na SSc w porównaniu ze zdrowymi. Stwierdzili ponadto, że fibroblasty pobrane od chorych na SSc cechowała mniejsza odpowiedź na TGF- β . Powyższe dane wskazują, że zwiększone wytwarzanie endogliny może kompensacyjnie hamować aktywację szlaku sygnałowego TGF- β odpowiedzialnego za włóknienie tkanek. Ponadto dane literaturowe sugerują również, iż zmieniające się stężenie endogliny może mieć znaczenie rokownicze w prognozowaniu rozwoju nadciśnienia płucnego w przebiegu SSc [31,53].

PŁYTKOWY CZYNNIK WZROSTU PDGF

Płytkowy czynnik wzrostu (platelet derived growth factor) wraz ze swoimi receptorami tworzy rodzinę, w której wyróżnia się pięć izoform, -AA, -AB, -BB, -CC oraz -DD,

określanych zwykle jako PDGF-A (AA), PDGF-B (AB i BB), PDGF-C (CC) i PDGF-D (DD). Biologicznie białka te wpływają po związaniu się ze swoistymi receptorami należącymi do receptorów kinazy tyrozynowej. Dotychczas zidentyfikowano dwie postaci receptora PDGF, które są kodowane przez dwa geny PDGF-Ra i PDGF-Rb. Pierwsza postać receptora wiąże wszystkie rodzaje PDGF (z wyjątkiem PDGF-D), druga natomiast - wiąże się jedynie z PDGF-D [60,81]. Wykazano, że płytkowy czynnik wzrostu stymuluje angiogenezę przez rekrutację perycytów i kontrolę śródmiąższowego ciśnienia w macierzy zewnątrzkomórkowej, wpływając na transport różnych związków chemicznych (w tym środków terapeutycznych) w mechanizmie parakrynnym [84,107,115]. Badania ostatnich lat prowadzone na modelu zwierzęcym ujawniły stymulujący wpływ PDGF na nowotworzenie naczyń limfatycznych, co może odgrywać szczególną rolę w rozwoju procesów nowotworowych [22,110,125].

Niektórzy autorzy podkreślają, że w patogenezie naczyniowych zaburzeń w twardzinie układowej podstawowe znaczenie może odgrywać PDGF-B i TGF- β , gdyż obie odpowiadają za utrzymanie równowagi we wzajemnym oddziaływaniu między perycytami i EC. Uwalniany przez zaktwowane komórki śródbłonka naczyniowego PDGF, stymuluje proliferację progenitorowych perycytów, podczas gdy TGF- β odpowiada za ich dojrzewanie [34,38,132]. U chorych na twardzinę układową perycyty są ogniwem pośrednim między uszkodzonym naczyniem (uszkodzeniem) i włóknieniem (naprawą - gojeniem), dlatego mogą bezpośrednio się przyczyniać do zmniejszenia liczby naczyń przez nabywanie fenotypu antyangiogenego [34,61,112]. Podwyższone stężenie PDGF stwierdzano zarówno w skórze chorych na twardzinę układową, jak i w osoczu krwi obwodowej [50,54]. Są również doniesienia, w których stwierdzono podwyższone stężenie PDGF-A i PDGF-B również w wydzielinie z oskrzeli oraz w płucach chorych na SSc [66,77]. Należy zaznaczyć, że w modelu doświadczalnym na zwierzętach laboratoryjnych wykazano, że hamowanie PDGF za pomocą antagonisty receptora tej cytokiny (imatinib) odwraca zaawansowane nadciśnienie płucne, które jest również cechą kliniczną twardziny układowej [89].

ENDOTELINA

Ważnym mediatorem angiogenezy u chorych na twardzinę jest endotelina (ET). Białko to jest wytwarzane przez komórki śródbłonka, fibroblasty i komórki mięśni gładkich [1]. Występuje w trzech postaciach ET-1, ET-2 i ET-3, które wiążą się ze swoistym receptorem ET-A i/ lub ET-B, należącym do przezbłonowych glikoprotein. Większą ekspresję receptora ET-A stwierdzono na komórkach mięśni gładkich naczyń, natomiast ET-B na komórkach śródbłonka [119]. Ponadto wykazano, że ET1 - podobnie jak TGF- β - może stymulować wytwarzanie podścieliska przez fibroblasty, podczas gdy ET-2 nasila proliferację i migrację miofibroblastów oraz obkurczanie podścieliska [30,124]. Endotelina jest zaliczana do

białek wykazujących silne działanie zwężające naczynia krwionośne - przez obniżenie stężenia tlenu azotu lub aktywację kanału potasowego [123]. Wykazano również, że jest silnym aktywatorem komórek śródbłonka i fibroblastów. Nasila ponadto wytwarzanie kolagenu przez fibroblasty, stymuluje obkurczanie się sieci włókien kolagenowych oraz zwiększa proliferację komórek mięśni gładkich naczyń, przyczyniając się do pogrubienia ściany naczyń. Endotelina zwiększa również przyleganie leukocytów do śródbłonka, wytwarzanie cytokin prozapalnych oraz hamuje ekspresję MMP-1 [2,85]. Zwiększone wytwarzanie tej cytokiny może nasilać proces włóknienia, zwężenie światła naczyń oraz rozwój kaskady procesu zapalnego [40].

W osoczu krwi chorych na twardzinę układową stwierdzono zwiększone stężenie ET, zarówno w fazie wczesnej choroby, jak i w zaawansowanej [72,73]. Wykazano ponadto, że w przebiegu SSc ekspresja receptora ET-B na komórkach śródbłonka jest zmniejszona, co może odpowiadać za rozszerzenie światła naczynia. Jednocześnie zwiększona ekspresja na komórkach mięśni gładkich naczyń może się przyczyniać do zwiększonej proliferacji komórek, pogrubienia ściany naczynia, rozwoju stanu zapalnego, nasilenia włóknienia, a w następstwie do zwężenia światła naczyń krwionośnych [3,17]. Obserwacje kliniczne wskazują, że zastosowanie terapeutyczne bosentanu (bloker receptora B dla ET) zmniejsza objawy nadciśnienia płucnego oraz zapobiega powstawaniu owrzodzeń na paliczkach u chorych na twardzinę układową [97].

ANGIOPETYNA

Do grupy cytokin zaangażowanych w proces angiogenezy należy również angiopoetyna. Występuje w czterech strukturalnie podobnych postaciach określanych jako Ang1, Ang2, Ang3 i Ang4. Badania eksperymentalne wskazują, że zarówno Ang1, jak i Ang2 wspomagają proangiogenne działanie VEGF [10,127,130,136].

Ekspresję Ang1 stwierdzono na perycytach i angiomiocytach otaczających jednowarstwowy śródbłonek, a jej funkcja biologiczna to ochrona naczynia i działanie przeciwzapalne [76,126]. Ang2 wytwarzają komórki śródbłonka i jest magazynowana w ciałkach Weibel-Palade, a następnie uwalniana w odpowiedzi na czynniki stymulujące. Chociaż Ang1 i Ang2 działają za pośrednictwem tego samego receptora Tie-2, należącego do swoistych śródbłonkowych receptorów kinazy tyrozynowej, działają przeciwstawnie. Podczas gdy Ang1 jako agonista receptora w mechanizmie parakrynnym zwiększa fosforylację tyrozyny, postać Ang2 w mechanizmie autokrynnym działa przeciwnie [88,91,128].

W warunkach prawidłowych stężenie Ang1 jest wyższe niż Ang2. Stąd też receptor Tie2 jest blokowany przez Ang1, a komórka pozostaje w stanie spoczynku. W przypadku toczonego się stanu chorobowego, np. zapalenia, następuje uwalnianie Ang2 z magazynów komórkowych

i w konsekwencji dochodzi do konkurencyjnego wiązania receptora. Skutkiem tego jest stan zapalny ściany naczyń, jej zwiększona przepuszczalność oraz aktywność prozakrzepowa [48,108].

W piśmiennictwie istnieją rozbieżne doniesienia dotyczące poziomu Ang w surowicy krwi chorych na twardzinę układową. Niektórzy wskazują na zwiększone stężenie obu jej postaci Ang1 jak i Ang2 oraz wpływ na toczący się proces zapalny śródbłonna naczyń i jego aktywację w tej chorobie [118]. Podkreśla się także, że stopień stężenia Ang2 może być miernikiem czasu trwania choroby i im jest wyższy tym dłuższy jest czas trwania choroby SSc [114]. Istnieją także raporty, w których zwraca się uwagę na obniżone stężenie Ang1 w grupie chorych na twardzinę [100]. Stężenie Ang2 jednak w tej grupie istotnie wzrastało i korelowało ze stopniem aktywności i ciężkością procesu chorobowego [100].

SDF-1/CXCL 12

SDF-1/CXCL 12 (stromal cell-derived factor 1) należy do grupy chemokin CXC, biologicznie działa za pośrednictwem swojego receptora CXCR4 [24,52]. Ekspresję SDF-1 wykazano w komórkach zrębu wielu tkanek, w tym na osteoblastach i EC szpiku kostnego, komórkach dendrytycznych, komórkach glijowych mózgu oraz na perycytach i komórkach śródbłonna prawidłowej skóry [29]. Stwierdzono, że SDF-1 jest główną cytokiną w procesie wychwytywania i zatrzymywania progenitorowych komórek śródbłonna (PEC) z ekspresją CHCR4 w niszach nowo tworzonej naczyń w procesie postnatalnej waskulogenezy [109]. Ekspresję SDF-1 wykazano także na EC zrekrutowanych w miejsca uszkodzenia tkanek, gdzie uczestniczy w procesie tworzenia i stabilizacji naczyń, a przez to przyspiesza gojenie ran [137]. Proangiogenne działanie kompleksu SDF1-CXCR4 jest związane także z jego stymulującym wpływem na wytwarzanie VEGF przez EC. Podwyższone stężenie VEGF zwiększa natomiast ekspresję CXCR4 na komórkach śródbłonna i ich odpowiedź na działanie SDF-1 [117]. Ponadto stwierdzono, że SDF-1 zmniejsza apoptozę progenitorowych komórek śródbłonna. W badaniach *in vitro* zaobserwowano, że indukuje proliferację, różnicowanie EC oraz formowanie i stabilizację tworzących naczyń [118,135].

U chorych na twardzinę układową, w obu postaciach – ograniczonej oraz uogólnionej, wykazano podwyższone stężenie zarówno SDF-1, jak i CXCR4 w skórze i na EC drobnych naczyń krwionośnych we wczesnej (obrzękowej) fazie choroby [28]. Zaobserwowano też postępujące obniżanie się stężenia SDF-1 w czasie trwania choroby, które osiąga najniższe poziomy w późnej fazie. Autorzy podkreślają, że zjawisko to może tłumaczyć niewydolność EC do podjęcia procesu angiogenezy i waskulogenezy w odpowiedzi na niedotlenienie za pośrednictwem SDF1-CXCR4 u chorych na SSc. Doprowadza to do istotnego, postępującego zmniejszania liczby naczyń krwionośnych [28]. Niektórzy badacze wskazują na upo-

śledzenie możliwości przekształcenia się mezenchymalnych komórek pnia w pełni sprawne czynnościowo EC u chorych na twardzinę układową. Jednak po stymulacji VEGF i SDF-1 aktywność proangiogenna tych komórek w dużym stopniu wzrastała [96]. Nie bez znaczenia wydaje się także polimorfizm genu dla SDF-1, który może modyfikować naczyniowy fenotyp chorych na twardzinę [96]. Dane z piśmiennictwa nie są jednoznaczne, istnieją bowiem doniesienia, w których nie stwierdzono różnic w stężeniu SDF-1 u osób chorych na SSc i zdrowych ochotników [44].

TKANKOWY AKTYWATOR PLAZMINOGENU uPAR I KALLIKREINY

Tkankowy aktywator plazminogenu typu urokinazy (uPA lub uPAR) to wielodomenowa glikoproteina błonowa należąca do proteaz serynowych. Wiążąc urokinazę uPAR, ogranicza aktywację plazminogenu w bezpośrednim sąsiedztwie błony komórkowej. Uczestniczy w procesie angiogenezy przez udział zarówno w przyleganiu komórek śródbłonna do macierzy zewnątrzkomórkowej, jak i w jej degradacji. Uważa się, że uPAR może być modulatorem funkcji integryn [47]. Badania eksperymentalne na modelu zwierzęcym wykazały, że brak plazminogenu lub też aktywatorów plazminogenu wpływa na wzrost gromadzenia fibryny w naczyniach i w otaczających tkankach, co w konsekwencji doprowadza do skrócenia czasu przeżycia zwierząt z powodu niedotlenienia i uszkodzenia zarówno naczyń, jak i tkanek [7].

W grupie chorych na SSc wykazano związek między obecnością wariantu genu UPARs344781 a występowaniem klinicznych objawów uszkodzenia naczyń pod postacią owrzodzeń na paliczkach palców dłoni [92].

Komórki śródbłonna drobnych naczyń krwionośnych (microvascular endothelial cells, MVECs) chorych na SSc wykazują zmniejszoną zdolność do proliferacji, inwazyjności i formowania nowych naczyń zależną od uPAR. Wykazano, że rozdzielenie między domenami 1 i 2 tkankowego aktywatora plazminogenu uPAR hamuje proangiogenność EC. Stwierdzono również, że MVEC chorych na twardzinę układową uwalniają zwiększone stężenie czynników antyangiogennych, takich jak metaloproteinaza 12 i pentraksyna [36,97]. W grupie chorych na twardzinę układową wykazano także zmniejszone stężenie innych proangiogennych proteaz serynowych należących do rodziny kalikrein, takich jak kalikreina 9, 11 i 12 oraz zwiększone stężenie antyangiogennej kalikreiny 3. Stymulujące działanie tych enzymów jest związane z hydrolizą kininogenu do kinin, co nasila proliferację, migrację i różnicowanie komórek śródbłonna [55].

PODSUMOWANIE

Chociaż przedstawiono wiele dowodów wskazujących na ważne znaczenie zaburzeń angiogenezy w rozwoju twardziny układowej, wciąż nie można ustalić, który mechanizm lub czynnik uruchamia kaskadę złożonych zjawisk

prowadzących ostatecznie do włóknienia narządów. Czy zaburzenia odpowiedzi immunologicznej indukują uszkodzenie naczyń jako pierwsze i czy jest to punkt spustowy dla całej kaskady obserwowanych nieprawidłowości, czy też kolejność zjawisk jest inna. Obserwacje kliniczne wskazują, że zaburzenia naczyniowe występują już we wstępnej fazie choroby. Jak dotąd nie dowiedziono jaka jest przyczyna braku prawidłowej odpowiedzi naprawczej na postępujące uszkodze-

nie naczyń. Udzielenie odpowiedzi na te pytania może nie tylko przyczynić się do zatrzymania lub złagodzenia postępu SSc, ale również do częściowego wycofania się powstałych uszkodzeń. Być może zaprojektowanie odpowiednich leków, a następnie ich zastosowanie zmieni spojrzenie nie tylko na przebieg i postępowanie terapeutyczne u chorych na twardzinę układową, ale także przyczyni się do poznania patomechanizmu innych chorób o podłożu autoimmunizacyjnym.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Abraham D., Distler O.: How does endothelial cell injury start? The role of endothelin in systemic sclerosis. *Arthritis Res. Ther.*, 2007; 9: S2
- [2] Abraham D.J., Krieg T., Distler J., Distler O.: Overview of pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatology*, 2009; 48: iii3-iii7
- [3] Abraham D.J., Vancheeswaran R., Dashwood M.R., Rajkumar V.S., Pantelides P., Xu S.W., du Bois R.M., Black C.M.: Increased levels of endothelin-1 and differential endothelin type A and B receptor expression in scleroderma-associated fibrotic lung disease. *Am. J. Pathol.*, 1997; 151: 831-841
- [4] Adini A., Kornaga T., Firoozbakht F., Benjamin L.E.: Placental growth factor is a survival factor for tumor endothelial cells and macrophages. *Cancer Res.*, 2002; 62: 2749-2752
- [5] Ahmed A., Dunk C., Ahmad S., Khaliq A.: Regulation of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PlGF) and soluble Flt-1 by oxygen - a review. *Placenta*, 2000; 21: S16-S24
- [6] Allanore Y., Dieude P., Boileau C.: Genetic background of systemic sclerosis: autoimmune genes take centre stage. *Rheumatology*, 2010; 49: 203-210
- [7] Andreassen P.A., Egelund R., Petersen H.H.: The plasminogen activation system in tumor growth, invasion, and metastasis. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2000; 57: 25-40
- [8] Arnsen Y., Amital H., Agmon-Levin N., Alon D., Sánchez-Castanón M., López-Hoyos M., Matucci-Cerinic M., Szücs G., Shapira Y., Szekanez Z., Shoenfeld Y.: Serum 25-OH vitamin D concentrations are linked with various clinical aspects in patients with systemic sclerosis: a retrospective cohort study and review of the literature. *Autoimmunity Rev.*, 2011; 10: 490-494
- [9] Arnsen Y., Amital H., Guiducci S., Matucci-Cerinic M., Valentini G., Barzilai O., Maya R., Shoenfeld Y.: The role of infections in the immunopathogenesis of systemic sclerosis-evidence from serological studies. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2009; 1173: 627-632
- [10] Asahara T., Chen D., Takahashi T., Fujikawa K., Kearney M., Magner M., Yancopoulos G.D., Isner J.M.: Tie2 receptor ligands, angiopoietin-1 and angiopoietin-2, modulate VEGF induced postnatal neovascularization. *Circ. Res.*, 1998; 83: 233-240
- [11] Autiero M., Luttun A., Tjwa M., Carmeliet P.: Placental growth factor and its receptor, vascular endothelial growth factor receptor-1: novel targets for stimulation of ischemic tissue revascularization and inhibition of angiogenic and inflammatory disorders. *J. Thromb. Haemost.*, 2003; 1: 1356-1370
- [12] Autiero M., Waltenberger J., Communi D., Kranz A., Moons L., Lambrechts D., Kroll J., Plaisance S., De Mol M., Bono F., Kliche S., Fellbrich G., Ballmer-Hofer K., Maglione D., Mayr-Beyrle U. i wsp.: Role of PlGF in the intra- and intermolecular cross talk between the VEGF receptors Flt1 and Flk1. *Nat. Med.*, 2003; 9: 936-943
- [13] Avouac J., Meune C., Ruiz B., Couraud P.O., Uzan G., Boileau C., Kahan A., Chiochia G., Allanore Y.: Angiogenic biomarkers predict the occurrence of digital ulcers in systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2012; 71: 394-399
- [14] Barbara N.P., Wrana J.L., Letarte M.: Endoglin is an accessory protein that interacts with the signaling receptor complex of multiple members of the transforming growth factor- β superfamily. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 584-594
- [15] Bates D.O., Cui T.G., Doughty J.M., Winkler M., Sugiono M., Shields J.D., Peat D., Gillatt D., Harper S.J.: VEGF_{165b}, an inhibitory splice variant of vascular endothelial growth factor, is down regulated in renal cell carcinoma. *Cancer Res.*, 2002; 62: 4123-4131
- [16] Bates D.O., MacMillan P.P., Manjaly J.G., Qiu Y., Hudson S.J., Bevan H.S., Hunter A.J., Soothill P.W., Read M., Donaldson L.F., Harper S.J.: The endogenous anti-angiogenic family of splice variants of VEGF, VEGF_{xxx}b, are down-regulated in pre-eclamptic placentae at term. *Clin. Sci.*, 2006; 110: 575-585
- [17] Bauer M., Wilkens H., Langer F., Schneider S.O., Lausberg H., Schäfers H.J.: Selective upregulation of endothelin B receptor gene expression in severe pulmonary hypertension. *Circulation.*, 2002; 105: 1034-1036
- [18] Bobik A.: Transforming growth factor- β s and vascular disorders. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006; 26: 1712-1720
- [19] Bourdeau A., Faughnan M.E., Letarte M.: Endoglin-deficient mice, a unique model to study hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2000; 10: 279-285
- [20] Braun-Moscovici Y., Furst D.E., Markovits D., Rozin A., Clements P.J., Nahir A.M., Balbir-Gurman A.: Vitamin D, parathyroid hormone, and acroosteolysis in systemic sclerosis. *J. Rheumatol.*, 2008; 35: 2201-2205
- [21] Burrows F.J., Derbyshire E.J., Tazzari P.L., Amlot P., Gazdar A.F., King S.W., Letarte M., Vitetta E.S., Thorpe P.E.: Up-regulation of endoglin on vascular endothelial cells in human solid tumors: implications for diagnosis and therapy. *Clin. Cancer Res.*, 1995; 1: 1623-1634
- [22] Cao R., Bjorndahl M.A., Religa P., Clasper S., Garvin S., Galter D., Meister B., Ikomi F., Tritsarlis K., Dissing S., Ohhashi T., Jackson D.G., Cao Y.: PDGF-BB induces intratumoral lymphangiogenesis and promotes lymphatic metastasis. *Cancer Cell*, 2004; 6: 333-345
- [23] Cao Y., Linden P., Shima D., Browne F., Folkman J.: In vivo angiogenic activity and hypoxia induction of heterodimers of placenta growth factor/vascular, endothelial growth factor. *J. Clin. Invest.*, 1996; 98: 2507-2511
- [24] Carmeliet P.: Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature*, 2005; 438: 932-936
- [25] Carmeliet P., Moons L., Luttun A., Vincenti V., Compernelle V., De Mol M., Wu Y., Bono F., Devy L., Beck H., Scholz D., Acker T., Di-Palma T., Dewerchin M., Noel A. i wsp.: Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat. Med.*, 2001; 7: 575-583

- [26] Carvalho J.F., Blank M., Shoenfeld Y.: Vascular endothelial growth factor (VEGF) in autoimmune diseases. *J. Clin. Immunol.*, 2007; 27: 246-256
- [27] Choi J.J., Min D.J., Cho M.L., Min S.Y., Kim S.J., Lee S.S., Park K.S., Seo Y.I., Kim W.U., Park S.H., Cho C.S.: Elevated vascular endothelial growth factor in systemic sclerosis. *J. Rheumatol.*, 2003; 30: 1529-1533
- [28] Cipriani P., Guiducci S., Miniati I., Cinelli M., Urbani S., Marrelli A., Dolo V., Pavan A., Saccardi R., Tyndall A., Giacomelli R., Cerinic M.M.: Impairment of endothelial cell differentiation from bone marrow-derived mesenchymal stem cells: new insight into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*, 2007; 56: 1994-2004
- [29] Cipriani P., Milia A.F., Liakouli V., Pacini A., Manetti M., Marrelli A., Toscano A., Pingiotti E., Fulminis A., Guiducci S., Perricone R., Kahaleh B., Matucci-Cerinic M., Ibba-Manneschi L., Giacomelli R.: Differential expression of stromal cell-derived factor 1 and its receptor CXCR4 in the skin and endothelial cells of systemic sclerosis patients. Pathogenetic implications. *Arthritis Rheum.*, 2006; 54: 3022-3033
- [30] Clozel M., Salloukh H.: Role of endothelin in fibrosis and antifibrotic potential of bosentan. *Ann. Med.*, 2005; 37: 2-12
- [31] Coral-Alvarado P., Quintana G., Garces M.F., Cepeda L.A., Caminos J.E., Rondón F., Iglesias-Gamarra A., Restrepo J.F.: Potential biomarkers for detecting pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol. Int.*, 2009; 29: 1017-1024
- [32] Cramer M., Nagy I., Murphy B.J., Gassmann M., Hottiger M.O., Georgiev O., Schaffner W.: NF- κ B contributes to transcription of placenta growth factor and interacts with metal responsive transcription factor-1 in hypoxic human cells. *Biol. Chem.*, 2005; 386: 865-872
- [33] Crawford J.P., Movat H.Z., Minta J.O., Opas M.: Acute inflammation induced by immune complexes in the microcirculation. *Exp. Mol. Pathol.*, 1985; 42: 175-193
- [34] 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; 11: 301-313
- [35] Cutroneo K.R., White S.L., Phan S.H., Ehrlich H.P.: Therapies for bleomycin induced lung fibrosis through regulation of TGF- β 1 induced collagen gene expression. *J. Cell. Physiol.*, 2007; 211: 585-589
- [36] D'Alessio S., Fibbi G., Cinelli M., Guiducci S., Del Rosso A., Margheri F., Serrati S., Pucci M., Kahaleh B., Fan P., Annunziato F., Cosmi L., Liotta F., Matucci-Cerinic M., Del Rosso M.: Matrix metalloproteinase 12 dependent cleavage of urokinase receptor in systemic sclerosis microvascular endothelial cells results in impaired angiogenesis. *Arthritis Rheum.*, 2004; 50: 3275-3285
- [37] Darland D.C., D'Amore P.A.: TGF β is required for the formation of capillary-like structures in three-dimensional cocultures of 10T1/2 and endothelial cells. *Angiogenesis*, 2001; 4: 11-20
- [38] Distler O., Del Rosso A., Giacomelli R., Cipriani P., Conforti M.L., Guiducci S., Gay R.E., Michel B.A., Brühlmann P., Müller-Ladner U., Gay S., Matucci-Cerinic M.: Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis: increased levels of vascular endothelial growth factor are a feature of the earliest disease stages and are associated with the absence of fingertip ulcers. *Arthritis Res.*, 2002; 4: R11
- [39] Distler O., Distler J.H., Scheid A., Acker T., Hirth A., Rethage J., Michel B.A., Gay R.E., Müller-Ladner U., Matucci-Cerinic M., Plate K.H., Gassmann M., Gay S.: Uncontrolled expression of vascular endothelial growth factor and its receptors leads to insufficient skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis. *Circ. Res.*, 2004; 95: 109-116
- [40] Dorfmueller P., Perros F., Balabanian K., Humbert M.: Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.*, 2003; 22: 358-363
- [41] Du H., Li P., Pan Y., Li W., Hou J., Chen H., Wang J., Tang H.: Vascular endothelial growth factor signaling implicated in neuroprotective effects of placental growth factor in an *in vitro* ischemic model. *Brain Res.*, 2010; 1357: 1-8
- [42] Duff S.E., Li C., Garland J.M., Kumar S.: CD105 is important for angiogenesis: evidence and potential applications. *FASEB J.*, 2003; 17: 984-992
- [43] Dunne J.V., Keen K.J., Van Eeden S.F.: Circulating angiopoietin and Tie-2 levels in systemic sclerosis. *Rheumatol. Int.*, 2013; 33: 475-484
- [44] Dzikowska-Bartkowiak B., Gerlicz-Kowalczyk Z., Waszczykowska E.: Angiogenin and SDF-1 α serum concentration in patients with systemic sclerosis in relation to clinical status. *Arch. Med. Sci.*, 2011; 7: 92-96
- [45] Dzikowska-Bartkowiak B., Waszczykowska E., Dzikowska-Zaborozczyk E., de Graft-Johnson J.E., Zalewska A., Łuczyńska M., Nowak D.: Decreased ratio of circulatory vascular endothelial growth factor to endostatin in patients with systemic sclerosis - association with pulmonary involvement. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2006; 24: 508-513
- [46] Ferrara N.: The role of VEGF in the regulation of physiological and pathological angiogenesis. *EXS*, 2005; 94: 209-231
- [47] Fibbi G., Caldini R., Chevanne M., Pucci M., Schiavone N., Morbidelli L., Parenti A., Granger H.J., Del Rosso M., Ziche M.: Urokinase-dependent angiogenesis *in vitro* and diacylglycerol production are blocked by antisense oligonucleotides against the urokinase receptor. *Lab. Invest.*, 1998; 78: 1109-1119
- [48] Fiedler U., Reiss Y., Scharpfenecker M., Grunow V., Koidl S., Thurston G., Gale N.W., Witzenzath M., Rosseau S., Suttrop N., Sobke A., Herrmann M., Preissner KT, Vajkoczy P, Augustin HG.: Angiopoietin-2 sensitizes endothelial cells to TNF- α and has a crucial role in the induction of inflammation. *Nat. Med.*, 2006; 12: 235-239
- [49] Flanders K.C., Roberts A.B. w: Oppenheim J.J., Feldmann M.: Cytokine Reference, Vol. 1. Academic Press: San Diego. CA. 2001; 719-746
- [50] Fleming J.N., Nash R.A., McLeod D.O., Fiorentino D.F., Shulman H.M., Connolly M.K., Molitor J.A., Henstorf G., Lafyatis R., Pritchard D.K., Adams L.D., Furst D.E., Schwartz S.M.: Capillary regeneration in scleroderma: stem cell therapy reverses phenotype? *PLoS One*, 2008; 3: e1452
- [51] Folkman J.: Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat. Med.*, 1995; 1: 27-31
- [52] Fox S.W., Lovibond A.C.: Current insights into the role of transforming growth factor- β in bone resorption. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2005; 243: 19-26
- [53] Fujimoto M., Hasegawa M., Hamaguchi Y., Komura K., Matsu-shita T., Yanaba K., Kodera M., Takehara K., Sato S.: A clue for telangiectasis in systemic sclerosis: elevated serum soluble endoglin levels in patients with the limited cutaneous form of the disease. *Dermatology*, 2006; 213: 88-92
- [54] Gabrielli A., Svegliati S., Moroncini G., Luchetti M., Tonnini C., Avvedimento E.V.: Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor: a link to fibrosis in scleroderma and a pathway for novel therapeutic targets. *Autoimmun. Rev.*, 2007; 7: 121-126
- [55] Giusti B., Serrati S., Margheri F., Papucci L., Rossi L., Poggi F., Magi A., Del Rosso A., Cinelli M., Guiducci S., Kahaleh B., Matucci-Cerinic M., Abbate R., Fibbi G., Del Rosso M.: The antiangiogenic tissue kallikrein pattern of endothelial cells in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*, 2005; 52: 3618-3628
- [56] Gleadle J.M., Ratcliffe P.: Hypoxia and the regulation of gene expression. *Mol. Med. Today*, 1998; 4: 122-129
- [57] Grossman C., Dovrish Z., Shoenfeld Y., Amital H.: Do infections facilitate the emergence of systemic sclerosis? *Autoimmun. Rev.*, 2011; 10: 244-247
- [58] Guiducci S., Giacomelli R., Cerinic M.M.: Vascular complications of scleroderma. *Autoimmun. Rev.*, 2007; 6: 520-523

- [59] Hamaguchi Y., Hasegawa M., Tanaka C., Kumada S., Sato S., Takehara K., Fujimoto M.: Elevated serum placenta growth factor (P/GF) levels in patients with systemic sclerosis: a possible role in the development of skin but not lung fibrosis. *J. Dermatol. Sci.*, 2010; 58: 229-231
- [60] Heldin C.H., Eriksson U., Ostman A.: New members of the platelet-derived growth factor family of mitogens. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2002; 398: 284-290
- [61] Helmbold P., Fiedler E., Fischer M., Marsch W.C.: Hyperplasia of dermal microvascular pericytes in scleroderma. *J. Cutan. Pathol.*, 2004; 31: 431-440
- [62] Hinchcliff M., Desai C.S., Varga J., Shah S.J.: Prevalence, prognosis, and factors associated with left ventricular diastolic dysfunction in systemic sclerosis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2012; 30: S30-S37
- [63] Hirschi K.K., Rohovsky S.A., D'Amore P.A.: PDGF, TGF- β , and heterotypic cell-cell interactions mediate endothelial cell-induced recruitment of 10T1/2 cells and their differentiation to a smooth muscle fate. *J. Cell Biol.*, 1998; 141: 805-814
- [64] Howe P.H. Transforming growth factor β . W: Thompson A.W., Lotze M.T.: *The Cytokine Handbook*. 4th edn. Academic Press: San Diego, CA, 2003; 1119-1152
- [65] Hua J., Spee C., Kase S., Magnussen A.L., Qiu Y., Varey A., Dhayade S., Churchill A.J., Harper S.J., Bates D.O., Hinton D.R.: Recombinant human VEGF₁₆₅b inhibits experimental choroidal neovascularization. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2010; 51: 4282-4288
- [66] Hummers L.K., Hall A., Wigley F.M., Simons M.: Abnormalities in the regulators of angiogenesis in patients with scleroderma. *J. Rheumatol.*, 2009; 36: 576-582
- [67] Hyder S.M., Nawaz Z., Chiappetta C., Stancel G.M.: Identification of functional estrogen response elements in the gene coding for the potent angiogenic factor vascular endothelial growth factor. *Cancer Res.*, 2000; 60: 3183-3190
- [68] Hyytiäinen M., Penttinen C., Keski-Oja J.: Latent TGF- β binding proteins: extracellular matrix association and roles in TGF- β activation. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 2004; 4: 233-264
- [69] Jerkic M., Rivas-Elena J.V., Prieto M., Carrón R., Sanz-Rodríguez F., Pérez-Barriocanal F., Rodríguez-Barbero A., Bernabéu C., López-Novoa J.M.: Endoglin regulates nitric oxide-dependent vasodilatation. *FASEB J.*, 2004; 18: 609-611
- [70] Jerkic M., Rivas-Elena J.V., Santibanez J.F., Prieto M., Rodríguez-Barbero A., Perez-Barriocanal F., Pericacho M., Arévalo M., Vary C.P., Letarte M., Bernabeu C., López-Novoa J.M.: Endoglin regulates cyclooxygenase-2 expression and activity. *Circ. Res.* 2006; 99: 248-256
- [71] Joško J., Gwóźdź B., Jędrzejowska-Szypułka H., Hendryk S.: Vascular endothelial growth factor and its effect on angiogenesis. *Med. Sci. Monit.*, 2000; 6: 1047-1052
- [72] Kadono T., Kikuchi K., Sato S., Soma Y., Tamaki K., Takehara K.: Elevated plasma endoglin levels in systemic sclerosis. *Arch. Dermatol. Res.*, 1995; 287: 439-444
- [73] Kahaleh M.B.: Endothelin, an endothelial-dependent vasoconstrictor in scleroderma. Enhanced production and profibrotic action. *Arthritis Rheum.*, 1991; 34: 978-983
- [74] Kanda N., Watanabe S.: 17- β estradiol enhances vascular endothelial growth factor production and dihydrotestosterone antagonizes the enhancement via the regulation of adenylate cyclase in differentiated THP-1 cells. *J. Invest. Dermatol.*, 2002; 118: 519-529
- [75] Kawamura H., Li X., Harper S.J., Bates D.O., Claesson-Welsh L.: Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A165b is a weak *in vitro* agonist for VEGF receptor-2 due to lack of coreceptor binding and deficient regulation of kinase activity. *Cancer Res.*, 2008; 68: 4683-4692
- [76] Kim I., Moon S.O., Park S.K., Chae S.W., Koh G.Y.: Angiopoietin-1 reduces VEGF stimulated leukocyte adhesion to endothelial cells by reducing ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin expression. *Circ. Res.*, 2001; 89: 477-479
- [77] Klareskog L., Gustafsson R., Scheynius A., Hallgren R.: Increased expression of platelet-derived growth factor type B receptors in the skin of patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*, 1990; 33: 1534-1541
- [78] Kroll J., Waltenberger J.: The vascular endothelial growth factor receptor KDR activates multiple signal transduction pathways in porcine aortic endothelial cell. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 32521-32527
- [79] Kuryliszyn-Moskal A., Klimiuk P.A., Sierakowski S.: Soluble adhesion molecules (sVCAM-1, sE-selectin), vascular endothelial growth factor (VEGF) and endothelin-1 in patients with systemic sclerosis: relationship to organ systemic involvement. *Clin. Rheumatol.*, 2005; 24: 111-116
- [80] Leask A.: Scar wars: is TGF β the phantom menace in scleroderma? *Arthritis Res. Ther.*, 2006; 8: 213-219
- [81] Leask A., Abraham D.J., Finlay D.R., Holmes A., Pennington D., Shi-Wen X., Chen Y., Venstrom K., Dou X., Ponticos M., Black C., Bernabeu C., Jackman J.K., Findell P.R., Connolly M.K.: Dysregulation of transforming growth factor β signalling in scleroderma: overexpression of endoglin in cutaneous scleroderma fibroblasts. *Arthritis Rheum.*, 2002; 46: 1857-1865
- [82] Letterio J.J., Geiser A.G., Kulkarni A.B., Dang H., Kong L., Nakabayashi T., Mackall C.L., Gress R.E., Roberts A.B.: Autoimmunity associated with TGF- β 1-deficiency in mice is dependent on MHC class II antigen expression. *J. Clin. Invest.*, 1996; 98: 2109-2119
- [83] Li M.O., Wan Y.Y., Sanjabi S., Robertson A.K., Flavell R.A.: Transforming growth factor- β regulation of immune responses. *Annu. Rev. Immunol.*, 2006; 24: 99-146
- [84] Li X., Eriksson U.: Novel PDGF family members: PDGF-C and PDGF-D. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2003; 14: 91-98
- [85] Liakouli V., Cipriani P., Marrelli A., Alvaro S., Ruscitti P., Giacomelli R.: Angiogenic cytokines and growth factors in systemic sclerosis. *Autoimmun. Rev.*, 2011; 10: 590-594
- [86] Liem L.M., Fibbe W.E., van Houwelingen H.C., Goumy E.: Serum transforming growth factor- β 1 levels in bone marrow transplant recipients correlate with blood cell counts and chronic graft-versus-host disease. *Transplantation*, 1999; 67: 59-65
- [87] Lis-Święty A., Gola J., Mazurek U., Brzezińska-Wcisło L.: Transcriptional activity of genes coding transforming growth factor β -1 and its receptors in patients with systemic sclerosis and Raynaud phenomenon. *J. Dermatol. Sci.*, 2009; 54: 216-218
- [88] Loughna S., Sato T.N.: Angiopoietin and Tie signaling pathways in vascular development. *Matrix Biol.*, 2001; 20: 319-325
- [89] Ludwicka A., Ohba T., Trojanowska M., Yamakage A., Strange C., Smith E.A., Leroy E.C., Sutherland S., Silver R.M.: Elevated levels of platelet derived growth factor and transforming growth factor β 1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with scleroderma. *J. Rheumatol.*, 1995; 22: 1876-1883
- [90] Maglione D., Guerriero V., Viglietto G., Delli-Bovi P., Persico M.G.: Isolation of a human placenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991; 88: 9267-9271
- [91] Maisonpierre P.C., Suri C., Jones P.F., Bartunkova S., Wiegand S.J., Radziejewski C., Compton D., McClain J., Aldrich T.H., Papadopoulos N., Daly T.J., Davis S., Sato T.N., Yancopoulos G.D.: Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts *in vivo* angiogenesis. *Science*, 1997; 277: 55-60
- [92] Manetti M., Allanore Y., Revillod L., Fatini C., Guiducci S., Cuomo G., Bonino C., Riccieri V., Bazzichi L., Liakouli V., Cipriani P., Giacomelli R., Abbate R., Bombardieri S., Valesini G., Montecucco C., Valentini G., Ibba-Manneschi L., Matucci-Cerinic M.: A genetic variation located in the promoter region of the *UPAR (CD87)* gene is associ-

- ated with the vascular complications of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*, 2011; 63: 247-256
- [93] Manetti M., Guiducci S., Ibba-Manneschi L., Matucci-Cerinic M.: Impaired angiogenesis in systemic sclerosis: the emerging role of the antiangiogenic VEGF₁₆₅b splice variant. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2011; 21: 204-210
- [94] Manetti M., Guiducci S., Romano E., Bellando-Randone S., Lepri G., Bruni C., Conforti M.L., Ibba-Manneschi L., Matucci-Cerinic M.: Increased plasma levels of the VEGF₁₆₅b splice variant are associated with the severity of nailfold capillary loss in systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2013; 72: 1425-1427
- [95] Manetti M., Guiducci S., Romano E., Ceccarelli C., Bellando-Randone S., Conforti M.L., Ibba-Manneschi L., Matucci-Cerinic M.: Overexpression of VEGF₁₆₅b, an inhibitory splice variant of vascular endothelial growth factor, leads to insufficient angiogenesis in patients with systemic sclerosis. *Circ. Res.*, 2011; 109: e14-e26
- [96] Manetti M., Liakouli V., Fatini C., Cipriani P., Bonino C., Vettori S., Guiducci S., Montecucco C., Abbate R., Valentini G., Matucci-Cerinic M., Giacomelli R., Ibba-Manneschi L.: Association between a stromal cell-derived factor 1 (*SDF-1/CXCL12*) gene polymorphism and microvascular disease in systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009; 68: 408-411
- [97] Margheri F., Serrati S., Lapucci A., Chillà A., Bazzichi L., Bombardieri S., Kahaleh B., Calorini L., Bianchini F., Fibbi G., Del Rosso M.: Modulation of the angiogenic phenotype of normal and systemic sclerosis endothelial cells by gain-loss of function of pentraxin 3 and matrix metalloproteinase 12. *Arthritis Rheum.*, 2010; 62: 2488-2498
- [98] Matucci-Cerinic M., Denton C.P., Furst D.E., Mayes M.D., Hsu V.M., Carpentier P., Wigley F.M., Black C.M., Fessler B.J., Merkel P.A., Pope J.E., Sweiss N.J., Doyle M.K., Hellmich B., Medsger T.A. Jr, Morganti A., Kramer F., Korn J.H., Seibold J.R.: Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011; 70: 32-38
- [99] McAllister K.A., Grogg K.M., Johnson D.W., Gallione C.J., Baldwin M.A., Jackson C.E., Helmbold E.A., Markel D.S., McKinnon W.C., Murrell J.: Endoglin, a TGF- β binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat. Genet.*, 1994; 8: 345-351
- [100] Michalska-Jakubus M., Kowal-Bielecka O., Chodorowska G., Bielecki M., Krasowska D.: Angiopoietins-1 and -2 are differentially expressed in the sera of patients with systemic sclerosis: high angiopoietin-2 levels are associated with greater severity and higher activity of the disease. *Rheumatology*, 2011; 50: 746-755
- [101] Munger J.S., Huang X., Kawakatsu H., Griffiths M.J., Dalton S.L., Wu J., Pittet J.F., Kaminski N., Garat C., Matthay M.A., Rifkin D.B., Sheppard D.: The integrin α v β 6 binds and activates latent TGF β 1: a mechanism for regulating pulmonary inflammation and fibrosis. *Cell*, 1999; 96: 319-328
- [102] Neufeld G., Cohen T., Gengrinovitch S., Poltorak Z.: Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J.*, 1999; 13: 9-22
- [103] Neufeld G., Cohen T., Gitay-Goren H., Poltorak Z., Tessler S., Sharon R., Gengrinovitch S., Levi B.Z.: Similarities and differences between the vascular endothelial growth factor (VEGF) splice variants. *Cancer Metastasis Rev.*, 1996; 15: 153-158
- [104] Nor J.E., Christensen J., Mooney D.: Vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated angiogenesis is associated with enhanced endothelial cell survival and induction of Bcl-2 expression. *Am. J. Pathol.*, 1999; 154: 375-384
- [105] Odorisio T., Cianfarani F., Failla C.M., Zambruno G.: The placenta growth factor in skin angiogenesis. *J. Dermatol. Sci.*, 2006; 41: 11-19
- [106] Olsson A.K., Dimberg A., Kreuger J., Claesson-Welsh L.: VEGF receptor signalling - in control of vascular function. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 2006; 7: 359-371
- [107] Ostman A.: PDGF receptors-mediators of autocrine tumor growth and regulators of tumor vasculature and stroma. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2004; 15: 275-286
- [108] Parikh S.M., Mammoto T., Schultz A., Yuan H.T., Christiani D., Karumanchi S.A., Sukhatme V.P.: Excess circulating angiopoietin-2 may contribute to pulmonary vascular leak in sepsis in humans. *PLoS Med.*, 2006; 3: e46
- [109] Petit I., Jin D., Rafii S.: The SDF-1-CXCR4 signaling pathway: a molecular hub modulating neo-angiogenesis. *Trends Immunol.*, 2007; 28: 299-307
- [110] Pietras K.: Increasing tumor uptake of anticancer drugs with imatinib. *Semin. Oncol.*, 2004; 31: 18-23
- [111] Prud'homme G.J.: Pathobiology of transforming growth factor β in cancer, fibrosis and immunologic disease, and therapeutic considerations. *Lab. Invest.*, 2007; 87: 1077-1091
- [112] Rajkumar V.S., Sundberg C., Abraham D.J., Rubin K., Black C.M.: Activation of microvascular pericytes in autoimmune Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*, 1999; 42: 930-941
- [113] Ribeiro S.M., Poczatek M., Schultz-Cherry S., Villain M., Murphy-Ullrich J.E.: The activation sequence of thrombospondin-1 interacts with the latency-associated peptide to regulate activation of latent transforming growth factor- β . *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 13586-13593
- [114] Riccieri V., Stefanantoni K., Vasile M., Macrì V., Sciarra I., Iannace N., Alessandri C., Valesini G.: Abnormal plasma levels of different angiogenic molecules are associated with different clinical manifestations in patients with systemic sclerosis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2011; 29: S46-S52
- [115] Risau W., Drexler H., Mironov V., Smits A., Siegbahn A., Funa K., Heldin C.H.: Platelet-derived growth factor is angiogenic in vivo. *Growth Factors*, 1992; 7: 261-266
- [116] Ruiz-Ortega M., Rodriguez-Vita J., Sanchez-Lopez E., Carvajal G., Egido J.: TGF- β signaling in vascular fibrosis. *Cardiovasc. Res.*, 2007; 74: 196-206
- [117] Salcedo R., Wasserman K., Young H.A., Grimm M.C., Howard O.M., Anver M.R., Kleinman H.K., Murphy W.J., Oppenheim J.J.: Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor induce expression of CXCR4 on human endothelial cells: in vivo neovascularization induced by stromal-derived factor-1a. *Am. J. Pathol.*, 1999; 154: 1125-1135
- [118] Salvucci O., Yao L., Villalba S., Sajewicz A., Pittaluga S., Tosato G.: Regulation of endothelial cell branching morphogenesis by endogenous chemokine stromal-derived factor-1. *Blood*, 2002; 99: 2703-2711
- [119] Schermuly R.T., Dony E., Ghofrani H.A., Pullamsetti S., Savai R., Roth M., Sydykov A., Lai Y.J., Weissmann N., Seeger W., Grimminger F.: Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115: 2811-2821
- [120] Schultz-Cherry S., Ribeiro S., Gentry L., Murphy-Ullrich J.E.: Thrombospondin binds and activates the small and large forms of latent transforming growth factor-beta in a chemically defined system. *J. Biol. Chem.*, 1994; 269: 26775-26782
- [121] Seetharam L., Gotoh N., Maru Y., Neufeld G., Yamaguchi S., Shibuya M.: A unique signal transduction from FLT tyrosine kinase, a receptor vascular endothelial growth factor VEGF. *Oncogene*, 1995; 10: 135-147
- [122] 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
- [123] Shi-Wen X., Chen Y., Denton C.P., Eastwood M., Renzoni E.A., Bou-Gharios G., Pearson J.D., Dashwood M., du Bois R.M., Black C.M., Leask A.,

Abraham D.J.: Endothelin-1 promotes myofibroblast induction through the ETA receptor via a rac/phosphoinositide 3-kinase/Akt-dependent pathway and is essential for the enhanced contractile phenotype of fibrotic fibroblasts. *Mol. Biol. Cell*, 2004; 15: 2707-2719

[124] Shi-Wen X., Rodrigues-Pascual F., Lamas S., Holmes A., Howat S., Pearson J.D., Dashwood M.R., du Bois R.M., Denton C.P., Black C.M., Abraham D.J., Leask A.: Constitutive ALK5-independent c-Jun N-terminal kinase activation contributes to endothelin-1 overexpression in pulmonary fibrosis: evidence of an autocrine endothelin loop operating through the endothelin A and B receptors. *Mol. Cell. Biol.*, 2006; 26: 5518-5527

[125] Takakura N.: Role of intimate interactions between endothelial cells and the surrounding accessory cells in the maturation of blood vessels. *J. Thromb. Haemost.*, 2011; 9: 144-150

[126] ten Dijke P., Goumans M.J., Pardali E.: Endoglin in angiogenesis and vascular diseases. *Angiogenesis*, 2008; 11: 79-89

[127] Thurston G.: Complementary actions of VEGF and angiopoietin-1 on blood vessel growth and leakage. *J. Anat.*, 2002; 200: 575-580

[128] Thurston G.: Role of angiopoietins and Tie receptor tyrosine kinases in angiogenesis and lymphangiogenesis. *Cell Tissue Res.*, 2003; 314: 61-68

[129] Vacca A., Cormier C., Piras M., Mathieu A., Kahan A., Allnore Y.: Vitamin D deficiency and insufficiency in 2 independent cohorts of patients with systemic sclerosis. *J. Rheumatol.*, 2009; 36: 1924-1929

[130] van Meurs M., Kumpers P., Ligtenberg J.J.M., Meertens J.H., Molema G., Zijlstra J.G.: Bench-to-bedside review: Angiopoietin signalling in critical illness - a future target? *Crit. Care*, 2009; 13: 207

[131] Wahl S.M.: Transforming growth factor- β : innately bipolar. *Curr. Opin. Immunol.*, 2007; 19: 55-62

[132] Walshe T.E.: TGF- β and microvessel homeostasis. *Microvasc. Res.*, 2010; 80: 166-173

[133] Wang H., Keiser J.A.: Vascular endothelial growth factor up-regulates the expression of matrix metalloproteinase in vascular smooth muscle cells: role of Flt-1. *Circ. Res.*, 1998; 83: 832-840

[134] Weaver C.T., Hatton R.D., Mangan P.R., Harrington L.E.: IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu. Rev. Immunol.*, 2007; 25: 821-852

[135] Yamaguchi J., Kusano K.F., Masuo O., Kawamoto A., Silver M., Murasawa S., Bosch-Marce M., Masuda H., Losordo D.W., Isner J.M., Asahara T.: Stromal cell-derived factor-1 effects on ex vivo expanded endothelial progenitor cell recruitment for ischemic neovascularization. *Circulation*, 2003; 107: 1322-1328

[136] Yancopoulos G.D., Davis S., Gale N.W., Rudge J.S., Wiegand S.J., Holash J.: Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature*, 2000; 407: 242-248

[137] Yao L., Salvucci O., Cardones A.R., Hwang S.T., Aoki Y., De La Luz Sierra M., Sajewicz A., Pittaluga S., Yarchoan R., Tosato G.: Selective expression of stromal-derived factor-1 in the capillary vascular endothelium plays a role in Kaposi sarcoma pathogenesis. *Blood*, 2003; 102: 3900-3905

[138] Yu Q., Stamenkovic I.: Cell surface-localized matrix metalloproteinase-9 proteolytically activates TGF- β and promotes tumor invasion and angiogenesis. *Genes Dev.*, 2000; 14: 163-176

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.