

Krzysztof Gomułka, Jerzy Liebhart

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
 Kierownik: prof. dr hab. n. med. B. Panaszek

Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego — struktura, funkcje oraz rola w zapaleniu oskrzeli i przebiegu klinicznym astmy

Vascular endothelial growth factor — structure, function and role in airways inflammation and the clinical course of asthma

Abstract

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is produced by a wide range of cells and plays an important role in normal and pathological angiogenesis. The formation of the vascular system is essential for inflammatory process in airways, especially in the course of chronic lung diseases — for example bronchial asthma. Increased level of VEGF in serum and induced sputum has been demonstrated in patients with stable asthma, as well as during the exacerbation of this disease. VEGF and VEGF-receptor's expressions is closely correlated with neovascularization and seems to be an important predictor of the lung's remodeling. Due to direct causative relationship between inflammatory process and angiogenesis in airways, it was suggested, that inhibiting VEGF's activity would have an anti-inflammatory effect on airways. In this article the potential role of vascular endothelial growth factor in airways inflammation, remodeling and the clinical course of bronchial asthma is presented.

Key words: vascular endothelial growth factor, bronchial asthma, angiogenesis, remodeling

Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 549–553

Streszczenie

Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) jest produkowany przez wiele typów komórek i odgrywa ważną rolę w procesie angiogenezy. Formowanie się nowych naczyń krwionośnych jest charakterystyczne dla procesu zapalnego w obrębie dróg oddechowych, zwłaszcza w przebiegu przewlekłych chorób płuc, takich jak astma oskrzelowa. Podwyższone stężenie VEGF w osoczu zaobserwowano zarówno u pacjentów ze stabilną astmą oskrzelową, jak i w okresie zaostrzenia choroby. Ekspresja VEGF i receptorów dla tego czynnika jest powiązana z neowaskularyzacją i wydaje się być ważnym wskaźnikiem procesu przebudowy płuc. Z kolei zależność między procesem zapalnym a angiogenezą w obrębie drzewa oskrzelowego sugeruje, że zahamowanie angiogenezy powinno wywierać efekt przeciwzapalny w oskrzelach. W poniższym artykule zaprezentowano rolę czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego w zapaleniu oskrzeli i przebiegu klinicznym astmy.

Słowa kluczowe: czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego, astma oskrzelowa, angiogeneza, przebudowa dróg oddechowych

Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 549–553

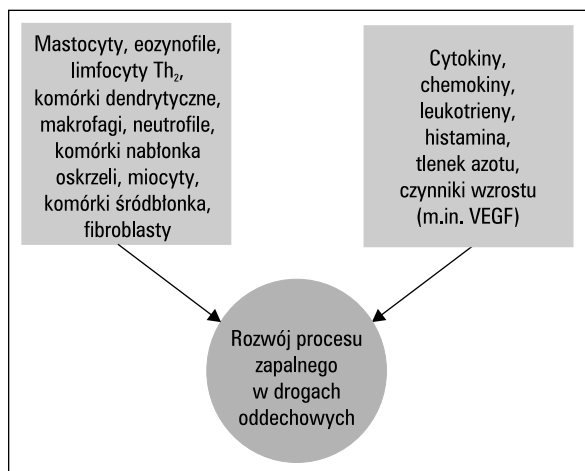
Wstęp

Zgodnie z definicją astmę oskrzelową określa się jako przewlekłą chorobę zapalną dróg oddechowych, w której biorą udział liczne komórki i substancje uwalniane przez nie [1, 2]. Mediatorzy

zaangażowane w proces zapalny należą do różnych grup. Są to między innymi: chemokiny, leukotrieny cysteinylowe, cytokiny, histamina, tlenek azotu, czynniki wzrostu, prostaglandyna D_2 (PGD₂, *prostaglandin D₂*), a ich liczbę określono dotychczas na ponad 100 [3] (ryc. 1). Wśród waż-

Adres do korespondencji: lek. Krzysztof Gomułka, Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii, ul. Traugutta 57/59, 50–417 Wrocław, tel.: (071) 733 24 00, e-mail: kgomułka@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 24.02.2009 r.
 Copyright © 2009 Via Medica
 ISSN 0867–7077



Rycina 1. Komórki i mediatory zaangażowane w rozwój procesu zapalnego

Figure 1. Cells and mediators in inflammatory process in airways

nych mediatorów procesu zapalnego w obrębie dróg oddechowych w przebiegu astmy oskrzelowej wymieniany jest czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*).

Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego — struktura i funkcje

Pod względem budowy chemicznej VEGF należy do rodziny białkowych czynników wzrostu biorących udział w tworzeniu sieci naczyń krwionośnych. Aktywność VEGF nie ogranicza się do komórek śródbłonna naczyniowego, ale obejmuje

także inne komórki (np. monocyty, makrofagi, macierzyste komórki embrionalne, neurony). W doświadczeniach *in vitro* wykazano, że VEGF stymuluje proliferację komórek śródbłonna i ich migrację, zwiększa przepuszczalność naczyń włosowatych, posiada aktywność neurotroficzną oraz uczestniczy w rozwoju procesu zapalnego w tkankach [4–6].

Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego jest syntetyzowany przez wiele typów komórek, a jego produkcja stymulowana w środowisku o niedostatecznej ilości tlenu — występowanie takich warunków to swoista cecha dla toczącego się procesu zapalnego. Przewlekła hipoksja indukuje komórkową produkcję HIF (*hypoxia inducible factor*), czynnika transkrypcji, który stymuluje produkcję i nasila uwalnianie VEGF. Do innych aktywnych biologicznie substancji pobudzających syntezę VEGF należą interleukiny (IL, interleukin: IL-1, IL-5, IL-9, IL-13, TNF- α (*tumor necrosis factor alpha*), czynniki wzrostu: FGF- β (*fibroblast growth factor beta*), PDGF (*platelet-derived growth factor*), TGF- β (*transforming growth factor beta*), hormony, tlenek azotu (NO, *nitric oxide*) oraz reaktywne formy tlenu. Należy zwrócić uwagę, że wiele spośród nich jest czynnie wytwarzanych i wydzielanych w drogach oddechowych w przebiegu procesu zapalnego w astmie oskrzelowej (tab. 1).

Podrodzina VEGF jest funkcjonalnie zróżnicowana i składają się na nią: VEGF-A — biorący udział w angiogenezie, wazodylatacji, uwalnianiu tlenu azotu oraz nasileniu chemotaksji makrofagów i granulocytów; VEGF-B — uczestniczący w neowaskularyzacji zachodzącej w rozwoju embryonalnym oraz w progresji guzów nowotworowych;

Tabela 1. Komórki i cytokiny wpływające na syntezę i działanie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego

Table 1. Cells and cytokines involved in the synthesis and action of vascular endothelial growth factor

Komórki wrażliwe na działanie VEGF	Komórki mające zdolność syntezy i sekrecji VEGF	Wydzielanie VEGF pobudzone przez
Komórki śródbłonna naczyń	Komórki nabłonka oskrzeli i płuc	HIF
Monocyty	Komórki mięśni gładkich	IL-1, 5, 9, 13
Makrofagi	Komórki śródbłonna naczyń	TNF- α
Granulocyty	Makrofagi	FGF- β , PGF, TGF- β
Eozynofile	Neutrofile	Prostaglandyny
Neurony	Limfocyty Th ₂	Hormony, onkogeny
Macierzyste komórki embrionalne	Komórki nowotworowe	NO
		Reaktywne formy O ₂
		Chelatory żelaza
		Lipopolisacharyd
		β_2 -mimetyki
		FIZZ1

Wyjaśnienia skrótów w tekście

Tabela 2. Rodzina czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego

Table 2. Vascular endothelial growth factor family

VEGF-A	Rodzaje VEGF i ich funkcje		VEGF-D, PLGF
	VEGF-B	VEGF-C	
Angiogeneza	Neowaskularyzacja w rozwoju embrionalnym	Wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych	Funkcja nie w pełni wyjaśniona
Wazodylatacja	Progresja guzów nowotworowych	Limfangiogeneza	
Nasilenie wydzielania NO			
Pobudzanie migracji makrofagów i granulocytów			

Wyjaśnienia skrótów w tekście

VEGF-C — nasilający przepuszczalność naczyń i tworzenie sieci naczyń limfatycznych; rola VEGF-D oraz łożyskowego czynnika wzrostu (PLGF, *placental growth factor*) pozostaje jak dotąd niewyjaśniona [4, 6–10] (tab. 2).

Krążący VEGF wiąże się ze swoistymi receptorami na powierzchni komórek, uruchamiając szlak kinazy tyrozynowej. Receptor VEGF-A wiąże się z VEGFR-1 (flt-1) oraz VEGFR-2 (KDR/flt-1), który pośredniczy niemal we wszystkich znanych typach odpowiedzi komórkowej na działanie VEGF. Funkcja VEGFR-1 jest mniej znana — działa on prawdopodobnie jako tak zwany „receptor pułapka” i moduluje wiązanie VEGF z VEGFR-2, co może być istotne w przypadku tworzenia sieci naczyń krwionośnych podczas rozwoju embrionalnego. Trzeci receptor, VEGFR-3, nie wiąże VEGF-A. Pośredniczy w procesie limfangiogenezy, a jego ligandami są VEGF-C oraz VEGF-D [8, 11, 12].

Rola czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego w przebiegu zapalenia oskrzeli w astmie oskrzelowej

Wyniki wielu badań potwierdziły, że czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego odgrywa istotną rolę w toczącym się procesie zapalnym w astmie oskrzelowej [13, 14]. Wyniki badań prowadzonych na grupie osób chorych na astmę oskrzelową wykazały znacząco wyższe stężenie VEGF i VEGFR-1 w surowicy krwi w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami [15]. Także stężenia VEGF oznaczone w płwocinie indukowanej od astmatyków i chorych na alergiczny nieżyt nosa były znacząco wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. Jednocześnie w obu schorzeniach stwierdzono równoległy wzrost stężenia czynnika martwicy nowotworu (TNF- α) [16]. Może to sugerować współdziałanie VEGF w zapaleniu oskrzeli, które jest

atrybutem zarówno astmy, jak i alergicznego nieżyty nosa [17]. Jednak ścieżki i kierunek tych złożonych powiązań nie są jeszcze dostatecznie wyjaśnione. Uważa się, że w przebiegu przewlekłych obturacyjnych chorób dróg oddechowych (astma i POChP) VEGF wydzielany jest głównie przez komórki nabłonka oskrzeli i płuc, komórki mięśni gładkich naczyń, komórki śródbłonka naczyń, makrofagi, migrujące do drzewa oskrzelowego neutrofile oraz limfocyty Th₂ [18, 19]. Należy zaznaczyć, że nadekspresję VEGF oraz wzrost liczby receptorów dla tego czynnika w drogach oddechowych zaobserwowano u dorosłych osób i dzieci zarówno w przebiegu astmy o stabilnym przebiegu, jak i podczas zaostrzenia choroby [20, 21]. Wydzielanie VEGF z granulocytów może nastąpić pod wpływem LPS (lipopolisacharyd — składnik ściany komórkowej bakterii) podczas infekcji w drogach oddechowych, będących jedną z przyczyn zaostrzeń astmy oskrzelowej, a także podczas stosowania agonistów β_2 -receptora. Z kolei w trakcie leczenia choroby za pomocą glikokortykosteroidów stężenie VEGF ulega stopniowej redukcji [21, 22]. Obserwacje prowadzone wśród pacjentów w różnych grupach wiekowych wskazują, że stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów w okresie od sześciu tygodni do trzech miesięcy powoduje znaczące zmniejszenie stężenia VEGF w obrębie dróg oddechowych. Czynniki wzrostu śródbłonka naczyniowego oddziałuje w silny sposób na eozynofile, których rola w przebiegu chorób o podłożu alergicznym jest dobrze udokumentowana; nasila chemotaksję tych komórek do dróg oddechowych w drodze aktywacji kinazy C i fosfatydyloinozytolu, a także zwiększa transkrypcję mRNA dla receptora VEGFR-1 oraz VEGFR-2. Stymuluje również uwalnianie eozynofilowego białka kationowego (ECP, *eosinophil cationic protein*), które jest uznane za czuły wskaźnik aktywności eozynofili [15].

Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego a przebudowa dróg oddechowych

Aktywne zapalenie w drogach oddechowych zazwyczaj wiąże się ze wzrostem ich unaczynienia, a jednym z jego histologicznych wykładników jest proces angiogenezy. U astmatyków w ścianie dróg oddechowych obserwuje się obecność większej liczby naczyń krwionośnych niż u zdrowych osób, za co odpowiada między innymi czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego prowadzący do nasilenia angiogenezy oraz zmian w strukturze drzewa oskrzelowego [23, 24]. Zwiększona ekspresja VEGF w warstwie podśluzówkowej nabłonka oskrzelowego u astmatyków jest powiązana z efektem naciekania ściany oskrzeli przez komórki zapalne i neowaskularyzacją, natomiast stopień unaczynienia ścian oskrzeli koreluje z wielkością ich światła i stopniem nadreaktywności [19, 25]. Poprzez to czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego nie tylko zwiększa liczbę migrujących komórek odpowiedzialnych za rozwój zapalenia, ale także nasila reaktywność oskrzeli, prowadzi do tworzenia nowych naczyń, hiperplazji gruczołów śluzowych i fibroblastów oraz włóknienia podśluzówkowego [22, 26]. Przebudowa (*remodelling*) dróg oddechowych, której towarzyszy angiogeneza, jest charakterystyczną cechą wszystkich przypadków astmy i może w istotny sposób współdecydować o upośledzeniu funkcji narządu oddechowego [26, 27]. Remodeling jest wyrazem procesów naprawczych, jakie toczą się w odpowiedzi na zapalenie w drogach oddechowych, ale w konsekwencji prowadzi najczęściej do pogorszenia czynności wentylacyjnej płuc na skutek niepełnej odwracalności obturacji dróg oddechowych [27, 28]. Remodeling powoduje stopniowe zwiększenie liczby komórek mięśni gładkich w ścianie oskrzeli, włóknienie w obrębie błony podśluzówkowej, hiperplazję gruczołów wydzielających śluz, proliferację komórek śródbłonna naczyń oraz bronchoobturacyję [29–31] (ryc. 2). Za nasilone tworzenie naczyń krwionośnych w drogach oddechowych w przebiegu astmy oskrzelowej odpowiedzialny jest w dużej mierze VEGF, którego stężenie koreluje z liczbą nowo powstałych naczyń [32–34].

Ostatnio Simcock i wsp. [35] wykazali, że w wytwarzaniu VEGF u astmatyków biorą udział również mięśnie gładkie oskrzeli, przy czym poziom uwalniania tego czynnika przez niestymulowane komórki mięśniowe pobrane od chorych z łagodną astmą jest dwukrotnie, a z astmą umiarkowaną nawet trzykrotnie większy w porównaniu z wartościami uzyskanymi w hodowli komórek pobranych od zdrowych ochotników. Z kolei za-



Rycina 2. Proces przebudowy dróg oddechowych w astmie

Figure 2. Airways' remodeling in asthma

hamowanie aktywności VEGF prowadzi w zwierzęcym modelu astmy do redukcji cech alergicznego zapalenia oskrzeli, obniżenia produkcji TGF- β_1 i zmniejszenia włóknienia okołoskrzelowego [36]. Nasilenie przebudowy w drogach oddechowych i bronchoobturacyji może być także związane z polimorfizmem pojedynczego nukleotydu (SNP, *single nucleotide polymorphism*) genu *VEGF*. Sharma i wsp. [37] przeanalizowali SNP dla genu *VEGF* u prawie 500 rodzin objętych programem *The Childhood Asthma Management Program* (CAMP). W długoterminowej obserwacji wykazano istotny związek polimorfizmu SNP rs833058 nie tylko z występowaniem astmy oskrzelowej, stopniem jej ciężkości i nadreaktywności oskrzeli, ale również ze spadkiem wartości wskaźnika FEV₁/VC (*forced expiratory volume in 1 second/vital capacity*). Wyniki najnowszych badań [38] wykazały istnienie w drogach oddechowych innego mediatora — białka bogatego w cysteinę (FIZZ1, *found in inflammatory zone 1*), który nie tylko zwiększa proliferację komórek śródbłonna naczyń w płucach, ale też nasila ekspresję i działanie VEGF. Rola FIZZ1 w angiogenezie w drogach oddechowych u pacjentów z astmą oskrzelową pozostaje jeszcze nie w pełni wyjaśniona, ale badania na modelach zwierzęcych udowodniły, że ekspresja zarówno FIZZ1, jak i VEGF dodatnio koreluje z liczbą naczyń, sugerując, że oba te czynniki odgrywają znaczącą rolę w procesie angiogenezy.

Wyniki ostatnich badań wskazują również, że synteza VEGF przez fibroblasty w drogach oddechowych jest powiązana z ekspresją IL-4, którą uznano za czynnik biorący udział w angiogenezie i procesie remodelingu w drogach oddechowych. Obserwacje prowadzone na modelach zwierzęcych wykazały, że u myszy z zablokowaną ekspresją IL-4 w warunkach hipoksji znacząco niższy jest stopień syntezy VEGF przez fibroblasty. Dlatego też u tych osobników indukowana hipoksją angiogeneza

i procesy proliferacyjne w drogach oddechowych nie mają takiego nasilenia jak u osobników kontrolnych z pełną ekspresją IL-4. Wskazuje to na powiązanie IL-4 z VEGF w procesie neowaskularyzacji i remodelingu dróg oddechowych [39].

Podsumowanie

W literaturze dostępnych jest wiele publikacji dotyczących VEGF — uznano go przede wszystkim za ważny czynnik biorący udział w chorobach nowotworowych i procesie tworzenia przerzutów, wprowadza się nawet terapie przeciwnowotworowe, w których zastosowano między innymi antagonistów czynnika i jego receptorów oraz przeciwciała neutralizujące VEGF. W ostatnich latach rośnie także liczba doniesień, które opisują rolę VEGF w przebiegu przewlekłych zapalnych chorób dróg oddechowych (astma oskrzelowa, POChP). Wyniki ostatnio opublikowanych badań wskazują, że VEGF jest w istotny sposób powiązany nie tylko z przyspieszoną przebudową dróg oddechowych, ale także może (poprzez współdziałanie w mechanizmie zapalenia) mieć wpływ na ciężkość przebiegu astmy. Konieczne są jednak dalsze badania dla pogłębienia dotychczasowej wiedzy w tym zakresie i ustalenia, czy u części chorych na astmę nie byłaby zasadna próba podjęcia leczenia anty-VEGF.

Piśmiennictwo

- Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health Publication. GINA Executive and Science Committees. Updated 2008. www.ginasthma.com; epub. Jan 2009.
- Cohn L., Elias J., Chupp G. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu. Rev. Immunol.* 2004; 22: 789–815.
- James A. Airway remodeling in asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2005; 11: 1–6.
- Ferrara N., Gerber H. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis. *Acta Haematol.* 2001; 106: 148–156.
- Patan S. Vasculogenesis and angiogenesis. *Cancer Treat. Res.* 2004; 117: 3–32.
- Ribatti D. The crucial role of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in angiogenesis: a historical review. *Br. J. Haematology.* 2005; 128 (3): 303–309.
- Neaogoe P., Lemieux C., Sirois M. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A165-induced prostacyclin synthesis requires the activation of VEGF receptor-1 and -2 heterodimer. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 9904–9912.
- Voelkel N., Vandivier R., Tudor R. Vascular endothelial growth factor in the lung. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2006; 290: 209–221.
- Świdzińska E., Ossoliński M., Naumnik W., Izzycki T., Kucejko W., Chyczewska E. Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu — VEGF i rozpuszczalny receptor sVEGFR-1 w surowicy chorych na raka płuca. *Pneum. Alergol. Pol.* 2004; 72: 9–10.
- Łojko A., Komarnicki M. Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu a angiogeneza w chorobach nowotworowych. *Współcz. Onkol.* 2004; 8: 1–4.
- Feltis B., Wignarajah D., Zheng L. i wsp. Increased vascular endothelial growth factor and receptors: relationship to angiogenesis in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2006; 173: 1201–1207.
- Rovina N., Papapetropoulos A., Kollintza A. i wsp. Vascular endothelial growth factor: an angiogenic factor reflecting airway inflammation in healthy smokers and in patients with bronchitis type of chronic obstructive pulmonary disease? *Respir. Res.* 2007; 8: 53.
- Doherty T., Broide D. Cytokines and growth factors in airway remodeling in asthma. *Curr. Opin. Immunol.* 2007; 19: 676–680.
- Avdalovic M., Putney L., Schelegle E. i wsp. Vascular remodeling is airway generation-specific in a primate model of chronic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2006; 174: 1069–1076.
- Feistritzer C., Kaneider N., Sturm D., Mosheimer B., Kähler C., Wiedermann C. 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.
- Kristan S.S., Malovrh M.M., Silar M. i wsp. Airway angiogenesis in patients with rhinitis and controlled asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2009; 39: 354–360.
- Brown J.L., Behndig A.F., Sekerel B.E. i wsp. Lower airways inflammation in allergic rhinitis: a comparison with asthmatics and normal controls. *Clin. Exp. Allergy.* 2007; 37: 688–695.
- Kanazawa H. Role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Med. Sci. Monit.* 2007; 13: 189–195.
- Verhoeckx K., Doornbos R., Witkamp R., van der Greef J., Rodenburg R. Beta-adrenergic receptor agonists induce the release of granulocyte chemotactic protein-2, oncostatin M and vascular endothelial growth factor from macrophages. *Int. Immunopharmacol.* 2006; 6: 1–7.
- Lee K., Lee K., Park S. i wsp. Clinical significance of plasma and serum vascular endothelial growth factor in asthma. *J. Asthma.* 2008; 45: 735–739.
- Abdel-Rahman A., el-Sahrigy S., Bakr S. 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.
- Lee C., Link H., Baluk P. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces remodeling and enhances Th₂-mediated sensitization and inflammation in the lung. *Nature.* 2005; 116: 556–557.
- Feltis B., Wignarajah D., Reid D., Ward C., Harding R., Walters E. Effects of inhaled fluticasone on angiogenesis and vascular endothelial growth factor in asthma. *Thorax* 2007; 62: 283–285.
- Lee K., Kim S., Park S. i wsp. Mast cells can mediate vascular permeability through regulation of PI3K-HIF-1{alpha}-VEGF axis. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2008; 178: 787–797.
- 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.
- Lee K., Park S., Kim S. i wsp. Inhibition of VEGF blocks TGF-beta1 production through a PI3K/Akt signalling pathway. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 523–531.
- Broide D. Immunologic and inflammatory mechanisms that drive asthma progression to remodeling. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2008; 121: 560–570.
- Vignola A., Mirabella F., Constanzo G., Di Gorgi R. Airway remodeling in asthma. *Chest* 2003; 123 (supl. 3): 417–422.
- Siddiqui S., Sutcliffe A., Shikotra A. i wsp. Vascular remodeling is a feature of asthma and nonasthmatic eosinophilic bronchitis. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2007; 120: 813–819.
- Papaioannou A., Kostikas K., Kolia P., Gourgoulianis K. Clinical implications for Vascular Endothelial Growth Factor in the lung: friend or foe? *Respir. Res.* 2006; 7: 128.
- Makinde T., Murphy R., Agrawal D. Immunomodulatory role of vascular endothelial growth factor and angiotensin-1 in airway remodeling. *Curr. Mol. Med.* 2006; 6: 831–841.
- Su X., Taniuchi N., Jin E. i wsp. Spatial and phenotypic characterization of vascular remodeling in a mouse model of asthma. *Pathobiology.* 2008; 75: 42–56.
- Hossny E., El-Awady H., Bakr S., Labib A. Vascular endothelial growth factor overexpression in induced sputum of children with bronchial asthma. *Pediatr. Allergy. Immunol.* 2008; 19: 13–19.
- Faffe D., Flynt L., Bourgeois K., Panettieri R., Shore S. Interleukin-13 and Interleukin-4 induce vascular endothelial growth factor release from airway smooth muscle cells. *Am. J. Res. Cell. Mol. Biol.* 2006; 34: 213–218.
- Simcock D., Kanabar V., Clarke G. i wsp. Induction of angiogenesis by airway smooth muscle from patients with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2008; 178: 460–468.
- Lee K., Park S., Kim S. i wsp. Inhibition of VEGF blocks TGF-beta1 production through a PI3K/Akt signalling pathway. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 523–531.
- Sharma S., Murphy A.J., Soto-Quiros M.E. i wsp. Association of vascular endothelial growth factor polymorphisms with childhood asthma, lung function, and airways responsiveness. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 1287–1294.
- Sun Y., Wang J., Li H., Han X. Found in inflammatory zone 1 induces angiogenesis in murine models of asthma. *Lung* 2008; 186: 375–380.
- Yamaji-Kegan K., Su Q., Angelini D.J., Johns R.A. IL-4 is proangiogenic in the lung under hypoxic conditions. *J. Immunol.* 2009; 182: 5469–5476.