

# Znaczenie łożyskowego czynnika wzrostu w chorobie wieńcowej

Inga Piętka, Małgorzata Lelonek

Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii i Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

## Streszczenie

*Choroby układu krążenia nadal zajmują pierwsze miejsce wśród przyczyn zgonów na świecie. Ostatnia dekada XX wieku w kardiologii to głównie era opracowywania nowych strategii diagnostyczno-terapeutycznych. Wciąż poszukuje się nowych czynników biorących udział w patogenezie rozwoju miażdżycy, które jako biomarkery mogłyby zostać wykorzystane do wczesnej identyfikacji pacjentów zagrożonych wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych i jednocześnie stać się celem nowatorskiej terapii biologicznej. Szczególne zainteresowanie badaczy wzbudziła rola, jaką w patofizjologii choroby wieńcowej odgrywa łożyskowy czynnik wzrostu (PIGF). Wykazuje on nie tylko działanie pobudzające angiogenezę, ale w przeciwieństwie do pozostałych naczyniowych czynników wzrostu charakteryzuje się silnymi właściwościami prozapalnymi. Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych uważa się, że PIGF może stać się uznanym czynnikiem prognostycznym i nowym szlakiem terapeutycznym dla osób z chorobą wieńcową. (Folia Cardiologica Excerpta 2012; 7, 3: 139–145)*

**Słowa kluczowe: choroba wieńcowa, łożyskowy czynnik wzrostu**

## Wstęp

Rocznie w Europie Zachodniej chorobę wieńcową rozpoznaje się u 20 000–40 000 osób na milion mieszkańców i jest ona przyczyną blisko 2 milionów zgonów/rok [1]. Trwają poszukiwania nowych biomarkerów, które mogłyby być wykorzystane do wczesnej identyfikacji pacjentów zagrożonych wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych i jednocześnie stać się celem nowatorskiej terapii choroby wieńcowej [2]. Zainteresowania badaczy skupiły się w ostatnich latach na naczyniowych czynnikach wzrostu, a wśród nich szczególnie na łożyskowym czynnikiem wzrostu (PIGF, *placental growth factor*). Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat znaczenia PIGF w chorobie wieńcowej.

## Procesy angiogenezy i arteriogenezy

Badania przeprowadzone w ostatnich latach dowiodły, że proces angiogenezy jest regulowany przez wiele czynników proangiogennych i antyangiogennych, które w dojrzałym organizmie pozostają zwykle w równowadze, dzięki czemu nie występuje nowotworzenie naczyń [3]. W wyniku zaburzenia tej równowagi dochodzi do zwiększenia wytwarzania i działania jednego lub więcej czynników proangiogennych. W kardiologii zjawisko to działa korzystnie, poprawiając ukrwienie niedokrwionych tkanek miokardium, jednocześnie może jednak wykazywać niekorzystny wpływ polegający na destabilizacji blaszki miażdżycowej [4, 5]. Niezależnie od licznych czynników regulujących istotne znaczenie w indukcji angiogenezy ma hipoksja komórek.

**Adres do korespondencji:** Lek. Inga Piętka, Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii i Kardiochirurgii, Uniwersytet Medyczny, ul. Sterlinga 1/3, 91–425 Łódź, tel./faks: (42) 636 44 71, e-mail: ingapietka@gmail.com

**Tabela 1.** Wykaz wybranych prac o czynniku wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w chorobie wieńcowej

Autorzy	Jednostka chorobowa	Wnioski
Heeschen C. i wsp. [20]	ACS	VEGF jest niezależnym czynnikiem prognostycznym u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym
Battah A. i wsp. [21]	NSTEMI	U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym stwierdzono wyższe stężenia VEGF w porównaniu z grupą kontrolną (bez zmian miażdżycowych w koronarografii)
Janas J. i wsp. [22]	ACS, CAD	Spośród 40 pacjentów z zawałem serca jedynie u 17 stwierdzono znamienne wyższe stężenia VEGF zarówno w surowicy, jak i w osoczu, podczas gdy u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową obserwowano wyższe stężenia VEGF jedynie w surowicy
Korybalska K. i wsp. [23]	STEMI	Wysokie stężenia VEGF oznaczone w pierwszych godzinach zawału serca z uniesieniem odcinka ST wynikają z aktywacji płytek krwi, co może identyfikować chorych z zakrzepem tętnic wieńcowych

CAD (*coronary artery disease*) — choroba wieńcowa; ACS (*acute coronary syndrome*) — ostry zespół wieńcowy; NSTEMI (*non-ST elevation myocardium infarction*) — zawał serca bez uniesienia odcinka ST; STEMI (*ST elevation myocardium infarction*) — zawał serca z uniesieniem odcinka ST

Odmiernym pojęciem jest arteriogeneza, będąca procesem formowania naczyń krwionośnych niezależnym od hipoksji i polegająca na przekształceniu istniejących już tętniczek kolateralnych w funkcjonalne tętnice w następstwie pogrubienia ich warstwy mięśniowej, dzięki czemu stają się elastycznymi naczyniami i nabywają właściwości wazomotorycznych. Przebiegają one nasierdziowo, łącząc odcinki tej samej lub sąsiadujących tętnic, i tworzą u chorych z przewlekłą chorobą wieńcową naturalne pomosty omijające, mogące ograniczyć strefę niedokrwienia lub martwicy mięśnia sercowego.

Arteriogenezę indukuje wzrost napięcia ścinającego, w wyniku czego dochodzi do aktywacji „uspionych” komórek śródbłonna, adhezji i migracji przez ścianę naczynia monocytów, które ulegają przekształceniu w makrofagi. Z kolei wytwarzane przez okołonaczyniowe makrofagi czynniki wzrostu powodują transformację małych, już istniejących naczyń kolateralnych w duże przewodzące tętnice o około 20-krotnie powiększonej średnicy [6, 7]. Rezultatem arteriogenezy są kolaterale tętnicze powstające daleko od niedokrwionego obszaru.

Angiogeneza zachodzi natomiast na obwodzie niedokrwionej tkanki [8]. W przypadku niedokrwienia mięśnia sercowego w zaawansowanej miażdżycy tętnic wieńcowych obydwa te procesy, choć odmienne, mogą zachodzić jednocześnie [7]. Zarówno w przypadku arteriogenezy, jak i angiogenezy istotny jest proces zapalny [8, 9]. Różne chemokiny i czynniki wzrostu odgrywają znaczącą rolę w przedstawionych zjawiskach. Silnie arteriogenicznymi cytokinami są: białko chemotaktyczne dla monocytów (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein 1*), czynnik pobudzający kolonie granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granulo-*

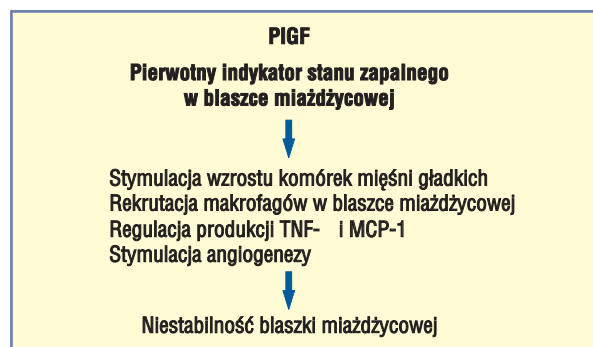
*cyte/macrophage colony stimulating factor*), transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (TGF- $\beta$  *transforming growth factor beta*) oraz PIGF [9, 10]. Najważniejszymi czynnikami wzrostu w procesie angiogenezy są te z rodziny naczyniowo-śródbłonkowych — czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) [11, 12]. Strukturalnie VEGF należą do grupy VEGF/PDGF (płytkowy czynnik wzrostu, *platelet-derived growth*), rodziny czynników wzrostu węzła cystyny [13]. Czynniki wzrostu śródbłonna naczyniowego to podrodzina, do której zalicza się 7 blisko powiązanych białek: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PIGF oraz VEGF-E (wirusowy homolog VEGF, *parapoxvirus Orf*) i VEGF-F (obecny w jądzie niektórych węży). Każdy z nich stymuluje odpowiedź komórkową poprzez wiązanie z kinazopodobnym receptorem, którego ekspresję wykazują komórki śródbłonna [14–16].

W ciągu kilku ostatnich lat wzrosło zainteresowanie wykorzystaniem naczyniowych czynników wzrostu w terapii genowej choroby wieńcowej. Przeprowadzono dotychczas kilka kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem VEGF, z których największe to VIVA (*VEGF in Ischemia for Vascular Angiogenesis*) i FIRST (*FGF Initiating Revascularization Support Trial*). W badaniach tych nie wykazano jednak istotnych korzyści w postaci efektywnej poprawy perfuzji niedokrwionego miokardium [17, 18]. Opracowując nowe strategie terapeutyczne, szczególny nacisk należy więc położyć na pobudzenie formowania dużych przewodzących tętnic kolateralnych (arteriogenezę), a w mniejszym stopniu na angiogenezę [19]. W tabeli 1 przedstawiono zestawienie prac klinicznych z wykorzystaniem oznaczeń VEGF w chorobie wieńcowej [19–23].

## Łożyskowy czynnik wzrostu

Łożyskowy czynnik wzrostu jest białkiem o masie cząsteczkowej 38 kDa. Pierwotnie został odkryty w 1991 roku przez Persico w ludzkim łożysku [24, 25]. Ekspresję PIGF wykazano w sercu, płucach, tarczycy i mięśniach szkieletowych. W warunkach fizjologicznych również komórki śródbłonna uwalniają do krwioobiegu minimalne jego ilości, które znacznie wzrastają po pobudzeniu, jakim jest niedokrwienie [26]. Gen PIGF zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu 14 (14q24-31) i zawiera 7 egzonów [27]. W wyniku alternatywnej syntezy mRNA powstają 4 izoformy PIGF o różnej długości łańcucha aminokwasowego: PIGF-1 (PIGF<sub>131</sub>), PIGF-2 (PIGF<sub>152</sub>), PIGF-3 (PIGF<sub>203</sub>), PIGF-4 (PIGF<sub>224</sub>) oraz różnych właściwościach [27–29]. Strukturalnie PIGF należy do nadrodziny czynników wzrostu węzła cystyny, którą charakteryzuje obecność wspólnego motywu 8 przestrzenie ułożonych cystein. Są one zaangażowane w wewnątrz- i zewnątrz-molekularne wiązania dwusiarczkowe, umożliwiające tworzenie dimerów PIGF [30]. Na podstawie eksperymentalnych badań na modelach zwierzęcych wykazano, że PIGF wywołuje swój biologiczny efekt, wiążąc się specyficznie z receptorem VEGFR-1, którego ekspresję wykazują między innymi komórki śródbłonna, komórki mięśni gładkich czy monocyty [31–33]. Mechanizm działania PIGF wiąże się ze stymulacją odpowiedzi komórkowej poprzez wiązanie z VEGFR-1 na powierzchni komórek, co powoduje dimeryzację receptorów i ich aktywację w wyniku autofosforylacji [34, 35]. Uważa się, że rola VEGFR-1 polega głównie na modulacji działania sygnalizacji VEGF-A/VEGFR-2.

Łożyskowy czynnik wzrostu odgrywa kluczową rolę w patologicznej angiogenezie w przebiegu niedokrwienia, zapalenia i nowotworów [36, 37]. Wpływając na komórki śródbłonna, potęguje on angiogenne działanie VEGF-A, następnie poprzez oddziaływanie na komórki mięśni gładkich indukuje stabilizację oraz dojrzewanie nowo powstałych naczyń krwionośnych. Ponadto PIGF wywołuje mobilizację komórek zapalnych oraz komórek progenitorowych (naczyniowych i hematopoetycznych) ze szpiku kostnego [37]. Odgrywa on istotną rolę w procesie angiogenezy również w obrębie blaszek miażdżycowych, doprowadzając do ich niestabilności oraz pęknięcia [38]. W przeciwieństwie do pozostałych naczyniowych czynników wzrostu jego patofizjologiczna rola wiąże się głównie z działaniem prozapalnym. Silne działanie prozapalne wiąże się z indukowaniem przez PIGF wzrostu komórek mięśni gładkich oraz nasileniem rekrutacji makrofagów.



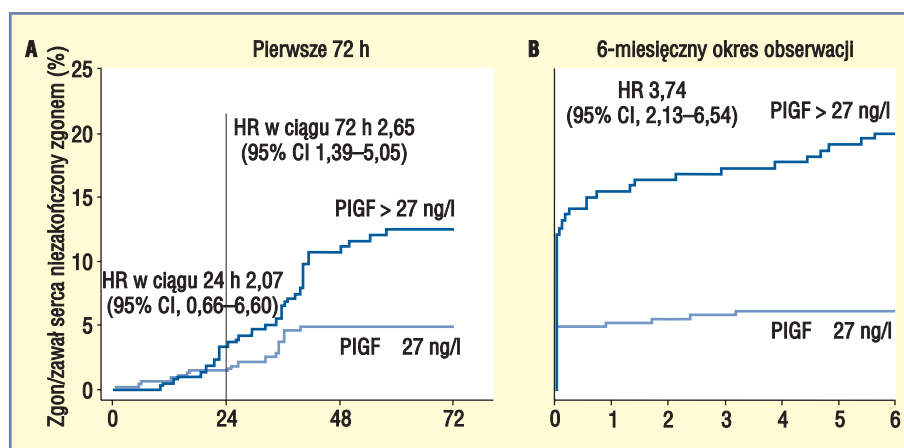
**Rycina 1.** Rola łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF) w patofizjologii blaszki miażdżycowej. TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$* ) — czynnik martwicy guza  $\alpha$ ; MCP-1 (*monocyte chemotactic protein 1*) — białko chemotaktyczne dla monocytów

Powoduje to rozrost blaszki miażdżycowej, a także indukcję ekspresji cząsteczki adhezyjnej komórek śródbłonna (VCAM-1), nasilenie ekspresji genu dla czynnika tkankowego oraz stymulację sekrecji proteinaz, czynnika martwicy guza  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor- $\alpha$* ) i czynnika chemotaktycznego dla monocytów (MCP-1) przez makrofagi. Wszystkie te procesy przyczyniają się do niestabilności blaszki miażdżycowej, co w konsekwencji może prowadzić do jej pęknięcia (ryc. 1) [36]. Łożyskowy czynnik wzrostu jako pierwotny indykator miejscowego stanu zapalnego w blaszce miażdżycowej wydaje się być bardziej swoistym markerem stanu zapalnego w chorobie wieńcowej niż marker uogólnionego zapalenia — białko C reaktywne oznaczane metodą wysokoczułą (hsCRP, *high sensitive C reactiv protein*) [38].

W 2001 roku grupa badaczy Carmeliet przeprowadziła na myszach badania synergizmu działania PIGF i VEGF-A w różnych procesach patologicznych. Dowiedziano wówczas, że dostarczenie PIGF w obszary niedokrwienia powoduje arteriogenezę, a przez to poprawia unaczynienie danej tkanki. Natomiast zablokowanie działania PIGF wpływa przeciwzapalnie, zmniejszając między innymi rozwój miażdżycy [36, 39]. Z kolei Roncal i wsp. zaobserwowali redukcję rozmiaru blaszek miażdżycowych oraz zmniejszenie liczby komórek zapalnych w blaszce miażdżycowej u myszy ze średnim stopniem rozwoju miażdżycy, którym dootrzewnowo podawano monoklonalne przeciwciała anty-PIGF ( $\alpha$ PIGF mAb) [40].

## Badania oceniające rolę PIGF jako biomarkera

Jak dotąd w literaturze światowej opublikowano wiele prac o PIGF, natomiast niewiele z nich



**Rycina 2.** Wartość prognostyczna łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF) dla wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych w obserwacji krótkoterminowej (a) oraz długoterminowej (b) u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym [41]

dotyczy roli, jaką PIGF odgrywa w stabilnej chorobie wieńcowej. Dotychczas przeprowadzone badania oceniające rolę PIGF jako biomarkera wskazują, że może się on stać uznanym czynnikiem prognostycznym dla osób z ostrym zespołem wieńcowym.

Badania nad potencjalnym znaczeniem stężenia osocznego PIGF w szacowaniu ryzyka zgonu lub zawału serca niezakończonych zgonem w ostrym zespole wieńcowym przeprowadzono w 2004 roku [41]. W badaniu CAPTURE z udziałem 547 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym stwierdzono, że wysokie stężenie PIGF (> 27 ng/l) przy przyjęciu do szpitala (40,8% chorych) jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu lub zawału serca w obserwacji krótkoterminowej 30-dniowej (14,8% vs 4,9%; HR = 3,34; 95% CI 1,79–6,24;  $p < 0,001$ ) i długoterminowej 6-miesięcznej (HR = 3,74; 95% CI 2,13–6,54;  $p < 0,001$ ) (ryc. 2). W ocenie wieloczynnikowej podwyższone stężenia TnT (> 0,01  $\mu\text{g/l}$ ) (HR = 1,83; 95% CI 1,05–3,86;  $p = 0,03$ ), rozpuszczalnego ligandu CD40 (sCD40L > 5,0  $\mu\text{g/l}$ ) (HR = 2,65; 95% CI 1,41–4,99;  $p = 0,002$ ) i PIGF (> 27 ng/l) (HR = 3,03; 95% CI 1,54–5,95;  $p < 0,001$ ) okazały się niezależnymi czynnikami predykcyjnymi ryzyka zgonu lub zawału serca u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, w przeciwieństwie do hsCRP (HR = 0,98; 95% CI 0,53–1,98;  $p = 0,94$ ). Wysokie stężenia PIGF okazały się czynnikiem predykcyjnym niezależnym od stężeń troponin T i wskazywały na podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe zarówno u pacjentów ze stężeniem troponiny T niewykrywalnym (4,5% vs 0,3% odpowiednio dla wysokiego i niskiego stężenia PIGF;  $p = 0,01$ ), niskim (TnT  $\leq 0,01 \mu\text{g/l}$ ; 21,0% vs 3,6%;  $p < 0,001$ ) czy wysokim (TnT > 0,01  $\mu\text{g/l}$  31,4% vs

10,4%;  $p = 0,003$ ). Istotny był fakt, że u chorych z ujemnymi wynikami 3 biomarkerów: TnT, sCD40L i PIGF ryzyko sercowo-naczyniowe było bardzo niskie, w ciągu 30 dni osiągające 2,1% [41].

W kontynuacji powyższego badania Lenderink i wsp. przedłużyli czas obserwacji o 4 lata i potwierdzili związek podwyższonego stężenia PIGF w surowicy (> 27 ng/l) z wyraźnie większą częstością występowania zgonu oraz zawału serca niezakończonych zgonem u pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego (HR = 3,3; 95% CI 1,6–7,1) [38]. Autorzy ci sugerują również, że PIGF powinien być wykorzystany do stratyfikacji ryzyka w ostrym zespole wieńcowym zamiast markerów uogólnionego zapalenia, jak CRP.

Z kolei Apple i wsp. oznaczali wyjściowe stężenia 7 biomarkerów: mieloperoksydazy (MPO), sCD40L, PIGF, metaloproteinazy-9, hsCRP, sercowej troponiny I (cTnI), propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) u 457 pacjentów z objawami ostrego zespołu wieńcowego i poddali ich 4-miesięcznej obserwacji. Śmiertelność ogólna była podwyższona do maksymalnie 20% u osób ze zwiększonymi stężeniami PIGF, NT-proBNP, hsCRP czy cTnI [42].

Wartość wyjściowego stężenia PIGF potwierdzono u 32 826 kobiet z *Nurse's Health Study*, które poddano obserwacji przez 14 lat. W analizie wieloczynnikowej udokumentowano, że pacjentki ze stężeniami powyżej wartości referencyjnych ( $\geq 17,9 \text{ ng/l}$ ; 5 kwintyl) charakteryzowało wyższe ryzyko wystąpienia zawału serca (HR = 1,58; 95% CI 1,03–2,41) w porównaniu z kobietami, u których stężenia PIGF nie przekraczały 1 kwintyla ( $\leq 14,1 \text{ ng/l}$ ). Po uwzględnieniu stężenia cholesterolu frakcji HDL



**Tabela 2.** Wykaz prac opisujących badania oceniające rolę łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF) jako biomarkera

Autorzy	Populacja (n)	Cel	Wnioski
Heeschen C. i wsp. 2004 [42]	1173	Ocena wartości predykcyjnej PIGF w przewidywaniu zgonu bądź zawału serca upacjentów z UA	Podwyższone stężenie PIGF jest niezależnym czynnikiem rokowniczym w obserwacji krótkoterminowej (30 dni) ( $p = 0,001$ ). Pojedynczy wyjściowy pomiar pozwala prognozować ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych
Apple F. i wsp. 2007 [43]	470	Wielomarkerowa ocena ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego u pacjentów z ostrym bólem w klatce piersiowej	PIGF jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym zgonu u pacjentów z ACS ( $p = 0,006$ )
Cassidy A. i wsp. 2009 [44]	32 826	Określenie predykcyjnej roli PIGF jako markera ryzyka choroby wieńcowej u zdrowych kobiet	Podwyższone stężenie PIGF ma znaczenie w szacowaniu długoterminowego ryzyka rozwoju CAD
Nakamura T. i wsp. 2009 [45]	98	Określenie stężeń PIGF w niewydolności serca	Podwyższone stężenie PIGF w kardiomiopatii niedokrwiennej (im wyższa klasa NYHA, tym wyższe stężenie PIGF) ( $p = 0,0006$ ) dodatkowo koreluje z podwyższonymi stężeniami BNP ( $p = 0,0003$ ) i hsCRP ( $p = 0,02$ )

ACS (*acute coronary syndrome*) — ostry zespół wieńcowy; CAD (*coronary artery disease*) — choroba wieńcowa; UA (*unstable angina*) — niestabilna dławica piersiowa; NYHA (*New York Heart Association*) — Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; BNP (*B-type natriuretic peptide*) — peptyd natriuretyczny typu B; hsCRP (*high sensitive C-reactive protein*) — białko C-reaktywne oznaczone metodą wysokoczułą

zjawisko to jednak straciło moc statystyczną ( $HR = 1,25$ ; 95% CI 0,81–1,94) [43].

Grupa badaczy Nakamura wykazała u 98 pacjentów z niewydolnością serca w przebiegu kardiomiopatii niedokrwiennej istotny wzrost stężenia PIGF w kolejnych klasach niewydolności serca według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*) oraz dodatnią korelację tego czynnika wzrostu ze stężeniami peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) [44]. Może to wskazywać na zależność pomiędzy uwalnianiem PIGF w kardiomiopatii niedokrwiennej a zaawansowaniem niewydolności krążenia.

Z kolei Oemrawsingh i wsp. przeprowadzili analizę wielomarkerową w dużej populacji 1090 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST, udowadniając, że stężenia TnT  $> 0,01 \mu\text{g/l}$  ( $HR = 1,8$ ; 95% CI 1,2–2,6), IL-10  $< 3,5 \text{ ng/l}$  ( $HR = 1,7$ ; 95% CI 1,1–2,6), MPO  $> 350 \mu\text{g/l}$  ( $HR = 1,5$ ; 95% CI 1,1–2,1) oraz PIGF  $> 27 \text{ ng/l}$  ( $HR = 1,9$ ; 95% CI 1,3–2,8) są znaczącymi czynnikami predykcyjnymi zgonu lub zawału niezakończonego zgonem, a model oceny wielomarkerowej składający się z oznaczeń wyżej wymienionych biomarkerów pozwala przewidzieć 4-letnie ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego w blisko

36% przy nieprawidłowych wynikach co najmniej 3 biomarkerów [45].

Łożyskowy czynnik wzrostu oraz jego receptor VEGFR1 są obiecującym celem terapeutycznym w terapii chorób o podłożu zapalnym, w tym również miażdżycy. Jak dotąd wykazano redukcję wielkości blaszek miażdżycowych oraz zmniejszenie nasilenia w nich procesu zapalnego po zastosowaniu monoklonalnych przeciwciał anti-PIGF na modelu zwierzęcym [46]. Wykorzystanie szlaku PIGF-VEGFR1 u ludzi może się stać przełomowym celem terapii miażdżycy w przyszłości.

W tabeli 2 przedstawiono zestawienie zbiorcze prac klinicznych z zastosowaniem PIGF.

## Podsumowanie

Łożyskowy czynnik wzrostu jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym zgonu i zawału serca u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi zarówno w obserwacji krótko-, jak i długoterminowej. Wartość predykcyjna PIGF jest niezależna od wskaźników martwicy mięśnia sercowego. Wzbogacenie dotychczasowych oznaczeń uznanych biomarkerów rokowniczych o oznaczenie stężenia PIGF rozszerza wiedzę na temat rokowania w ostrych zespołach wieńcowych. Obecnie trwają badania nad określeniem

znaczenia PIGF w ocenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych w stabilnej chorobie wieńcowej. Dodatkowo zablokowanie receptora VEGFR-1 hamuje działanie prozapalne PIGF, co stanowi uzasadnienie prób celowanej farmakoterapii z wykorzystaniem drogi sygnałowej dla PIGF.

## Piśmiennictwo

1. Fox K., Angeles M., Garcia A., i wsp. The Task Force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1341–1381.
2. Pawlak J., Klim B., Szkudlarek M., Dziecioł J. Formowanie naczyń krwionośnych w chorobie wieńcowej — gdzie jesteście? *Postepy Hig. Med Dosw.* 2004; 58: 358–363.
3. Distler J.H., Hirth A., Kurowska-Stolarska M., Gay R.E., Gay S., Distler O. Angiogenic and angiostatic factors in the molecular control of angiogenesis. *Q. J. Nucl. Med.* 2003; 47: 149–161.
4. Jaquet K., Krause K., Tawakol-Khodai M., Geidel S., Kuck K.H. Erythropoietin and VEGF exhibit equal angiogenic potential. *Microvasc. Res.* 2002; 64: 326–333.
5. Wahlberg E. Angiogenesis and arteriogenesis in limb ischemia. *J. Vasc. Surg.* 2003; 38: 198–203.
6. Van Royen N., Piek J.J., Schaper W., Bode C., Buschmann I. Arteriogenesis: mechanisms and modulation of collateral artery development. *J. Nucl. Cardiol.* 2001; 8: 687–693.
7. Koerselman J., van der Graaf Y., de Jaegere P.P., Grobbee DE. Coronary collaterals: an important and underexposed aspect of coronary artery disease. *Circulation* 2003; 107: 2507–2511.
8. Laham R.J., Simons M., Sellke F. Gene transfer for angiogenesis in coronary artery disease. *Annu Rev. Med.* 2001; 52: 485–502.
9. Scholz D., Cai W.J., Schaper W. Arteriogenesis, a new concept of vascular adaptation in occlusive disease. *Angiogenesis* 2001; 4: 247–257.
10. Nagy J.A., Dvorak A.M., Dvorak H.F. VEGF-A(164/165) and PIGF: roles in angiogenesis and arteriogenesis. *Trends Cardiovasc. Med.* 2003; 13: 169–175.
11. Conway E.M., Collen D., Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovasc. Res.* 2001; 49: 507–521.
12. Ratajska A. Rozwój osobniczy naczyń wieńcowych oraz niektóre zagadnienia jego regulacji. *Post. Biol. Kom.* 2002; 29: 503–523.
13. Vitt U.A., Hsu S.Y., Hsueh A.J.W. Evolution and classification of cystine knot-containing hormones and related extracellular signaling molecules. *Mol. Endocrinol.* 2001; 15: 681–694.
14. Neufeld G., Cohen T., Gengrinovitch S., Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J.* 1999; 13: 9–22.
15. Ogawa S., Oku A., Sawano A. i wsp. A novel type of vascular endothelial growth factor, VEGF-E (NZ-7 EGF), preferentially utilizes KDR/Flk-1 receptor and carries a potent mitotic activity without heparin-binding domain. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 31273–31282.
16. Suto K., Yamazaki Y., Morita T. i wsp. Crystal structures of novel vascular endothelial growth factors (VEGF) from snake venoms: insight into selective VEGF binding to kinase insert domain-containing receptor but not to fms-like tyrosine kinase-1. *Journal of Biological Chemistry* 2005; 280: 2126–2131.
17. Timothy D. Henry M., Brian H. i wsp. The VIVA Trial: Vascular endothelial growth factor in ischemia for vascular angiogenesis. *Circulation* 2003; 107: 1359–1365.
18. Simons M., Annex B.H., Laham R.J. i wsp. Pharmacological treatment of coronary artery disease with recombinant fibroblast growth factor-2: double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Circulation* 2002; 105: 788–793.
19. Seiler C. The human coronary collateral circulation. *Heart* 2003; 89: 1352–1357.
20. Heeschen C., Dimmeler S., Hamm C.W., Boersma E., Zeiher A.M., Simoons M.L. Prognostic significance of angiogenic growth factor serum levels in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107: 524–530.
21. Battah A., Omar E., El Gohary T. i wsp. Correlation between VEGF and the severity of non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Egypt Heart J.* 2009: 451–457.
22. Janas J., Przyłuski J., Sitkiewicz D. Vascular endothelial growth factor following myocardial infarction. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2009; 18: 147–152.
23. Korybalska K., Pyda M., Kawka E., Grajek S., Bręborowicz A., Witowski J. Interpretation of elevated serum VEGF concentrations in patients with myocardial infarction. *Cytokine* 2011; 54: 74–78.
24. Persico M.G., Vincenti V., DiPalma T. Structure, expression and receptor-binding properties of placenta growth factor (PIGF). *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1999; 237: 31–40.
25. Piechota W., Piechota W. Łożyskowy czynnik wzrostu jako biomarker kardiologiczny. *Kardiologia po Dyplomie* 2009; 8: 79–82.
26. Luttun A., Tjwa M., Moons L. i wsp. Revascularization of ischemic tissues by PIGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Flt 1. *Nat. Med.* 2002; 8: 831–840.
27. Maglione D., Guerriero V., Viglietto G. i wsp. Two alternative mRNAs coding for the angiogenic factor, placenta growth factor (PIGF), are transcribed from a single gene of chromosome 14. *Oncogene* 1993; 8: 925–931.
28. Cao Y., Ji W.R., Qi P. i wsp. Placenta growth factor: identification and characterization of a novel isoform generated by RNA alternative splicing. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 235: 493–498.
29. Yang W., Ahn H., Hinrichs M. i wsp. Evidence of a novel isoform of placenta growth factor (PIGF-4) expressed in human trophoblast and endothelial cells. *J. Reprod. Immunol.* 2003; 60: 53–60.
30. McDonald N.Q., Hendrickson W.A. A structural superfamily of growth factors containing a cystine knot motif. *Cell* 1993; 73: 421–424.
31. Barleon B., Hauser S., Schollmann C. i wsp. Differential expression of the two VEGF receptors flt and KDR in placenta and vascular endothelial cells. *J. Cell Biochem.* 1994; 54: 56–66.
32. Ishida A., Murray J., Saito Y., Kanthou C., Benzakour O., Shibuya M., Wijelath E.S. Expression of vascular endothelial growth factor receptors in smooth muscle cells. *J. Cell. Physiol.* 2001; 188: 359–368.
33. Barleon B., Sozzani S., Zhou D., Weich H.A., Mantovani A., Marme D. Migration of human monocytes in response to vascular endothelial growth factor (VEGF) is mediated via the VEGF receptor flt-1. *Blood* 1996; 87: 3336–3343.
34. 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.
35. Rajaskhekar G., Willeweit A., Patterson C. i wsp. Continuous endothelial cell activation increase angiogenesis: evidence for the direct role of endothelium linking angiogenesis and inflammation. *J. Vasc. Res.* 2006; 43: 193–204.

36. Carmeliet P., Moons L., Luttun A. i wsp. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nature Medicine* 2001; 7: 575–583.
37. Luttun A., Tjwa M., Carmeliet P. Placental growth factor (PIGF) and its receptor Flt-1 (VEGFR-1). Novel therapeutic targets for angiogenic disorders. *Ann. NY Acad. Sci.* 2002; 979: 80–93.
38. Lenderik T., Heeschen C., Dimmeler S. i wsp. Elevated placental growth factor levels are associated with adverse outcomes at four-year follow-up in patients with acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 307–311.
39. Torry R.J., Tomanek R.J., Zheng W., Miller S.J., Labarrere C.A., Torry D.S. Hypoxia increases placenta growth factor expression in human myocardium and cultured neonatal rat cardiomyocytes. *J. Heart Lung Transpl.* 2009; 28: 183–190.
40. Roncal C., Buysschaert I., Gerdes N. i wsp. Short-term delivery of anti-PIGF antibody delays progression of atherosclerotic plaques to vulnerable lesions. *Cardiovasc. Research.* 2010; 86: 29–36.
41. Heeschen C., Dimmeler S., Fichtscherer S. i wsp. Prognostic value of placental growth factor in patients with acute chest pain. *JAMA* 2004; 291: 435–441.
42. Apple F., Pearce L., Chung A. i wsp. Multiple biomarker use for detection of adverse outcomes at four-year follow-up in patients with acute coronary syndromes. *Clin. Chem.* 2007; 53: 874–881.
43. Cassidy A., Chiuve S., Manson J. i wsp. Potential role for plasma placental growth factor in predicting coronary heart disease risk in women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009; 29: 134–139.
44. Nakamura T., Funayama H., Kubo N. i wsp. Elevation of placental growth factor in the patients with ischaemic cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 2009; 131: 186–191.
45. Oemrawsingh R.M., Lenderink T., Akkerhuis K.M. i wsp. Multi-marker risk model containing troponin-T, interleukin 10, myeloperoxidase and placental growth factor predicts long-term cardiovascular risk after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2011; 97: 1061–1066.
46. Autiero M., Luttun A., Tjwa M., Carmelie 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.