

Rola naskórkowego czynnika wzrostu w łuszczycy

The role of epidermal growth factor in psoriasis

Małgorzata Szterling-Jaworowska, Iwona Flisiak, Anna Baran, Bożena Chodyncka

Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Chodyncka

Przegl Dermatol 2009, 96, 435–439

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:
łuszczycy, czynniki wzrostu,
EGF, EGFR.

KEY WORDS:
psoriasis, growth factors, EGF,
EGFR.

Łuszczycy jest przewlekłą chorobą cechującą się łagodną proliferacją komórek naskórka. Istotą procesu są nadmierne podziały keratynocytów w warstwie podstawnej, przyspieszony i nieprawidłowy cykl ich dojrzewania oraz nasilenie angiogenezy. Jednym z czynników, na którego rolę w patogenezie łuszczycy zwraca się ostatnio uwagę, jest naskórkowy czynnik wzrostu (ang. *epidermal growth factor* – EGF). Reguluje on wzrost komórek, pobudza ich proliferację i różnicowanie poprzez łączenie się z receptorem EGF (ang. *epidermal growth factor receptor* – EGFR). W aktywnych zmianach łuszczycowych obserwuje się wzrost zagęszczenia EGFR, równomiernie we wszystkich warstwach naskórka. Zablokowanie przeciwciałem monoklonalnym EGFR hamuje proliferację komórek naskórka. Przedstawione w niniejszej pracy dane potwierdzają znaczenie EGF w organizmie człowieka i patogenezie chorób skóry, wskazując przy tym na celowość pogłębienia badań nad jego rolą w łuszczycy.

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic skin disease characterized by benign proliferation of epidermal cells. The most important seems to be: excessive divisions of keratinocytes in the basal-cell layer, its abnormal maturation and increase of angiogenesis. Epidermal growth factor (EGF) is regarded as a factor playing probably the major role in pathogenesis of psoriasis. It regulates cell growth, and stimulates proliferation and differentiation through binding with the EGF receptor (EGFR). In active psoriatic lesions regular increase of EGFR expression in all layers of the epidermis is observed. Blockage of EGFR with monoclonal antibodies inhibits proliferation of keratinocytes. In this review article we present data on the importance of EGF in pathogenesis of human skin diseases, indicating the need for further studies on its role in the pathogenesis of psoriasis.

ADRES DO KORESPONDENCJI:
lek. Małgorzata Szterling-
-Jaworowska
Klinika Dermatologii
i Wenerologii
Uniwersytet Medyczny
ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok
e-mail:
malgorzataszterling@o2.pl

WPROWADZENIE

W ostatnich latach przy omawianiu patogenezy różnych chorób coraz więcej uwagi poświęca się roli

czynników wzrostu, których działanie opiera się na mechanizmach autokrynych i parakrynych [1–4]. Czynniki wzrostu są wytwarzane przez różne tkanki, stymulują podziały komórek, związane są z regu-

lacją ich wzrostu, różnicowaniem, transformacją, apoptozą, angiogenezą, migracją, a także powstawaniem przerzutów nowotworowych.

Łuszczyca jest przewlekłą chorobą zapalną skóry, dotyczącą prawie 2% populacji światowej. Schorzenie cechuje się łagodną proliferacją komórek naskórka i zaburzeniami immunologicznymi, u podłoża których leżą uwarunkowania genetyczne [5]. Istotą procesu są nadmierne podziały keratynocytów w warstwie podstawnej naskórka, przyspieszony i nieprawidłowy cykl ich dojrzewania oraz nasilenie angiogenezy [6, 7]. Z tego powodu szczególną rolę w patogenezie łuszczyca należy przypisać naskórkowemu czynnikowi wzrostu (ang. *epidermal growth factor* – EGF), który uczestniczy zarówno w proliferacji naskórka, jak i angiogenezie.

ZNACZENIE NASKÓRKOWEGO CZYNNIKA WZROSTU W ORGANIZMIE CZŁOWIEKA

Naskórkowy czynnik wzrostu jest jednym z najsilniejszych czynników stymulujących w organizmie. Jest syntetyzowany we wszystkich tkankach i wydzielany do krwi. To mitogen dla różnych komórek, a jego działanie jest regulowane przez inne czynniki wzrostu. Uwalnianie zsyntetyzowanego przez fibroblasty i inne komórki EGF nasila się, gdy ulegają one transformacji wskutek działania wirusów, onkogenów, czynników chemicznych czy pro-

mieniowania rentgenowskiego. Największą zawartość EGF stwierdzono w tarczycy, trzustce i nerkach. Jego stężenie zależy od typu komórek i rodzaju tkanek, w których jest syntetyzowany i z których jest wydzielany do krwi. W moczu, mleku i ślinie stężenie EGF jest większe niż w surowicy [8, 9]. W praktyce klinicznej EGF znalazł zastosowanie w gojeniu ran i owrzodzeń rogówki (tab. I) [8].

Jak wynika z badań Torrisiego i wsp. [8], w gruczole piersiowym szczególną rolę spośród czynników wzrostu odgrywa właśnie EGF, który jest odpowiedzialny za wzrost nie tylko prawidłowego, ale także nowotworowego nabłonka. Wpływa on ponadto na spermatogenezę, pobudza syntezę i wydzielanie luteotropiny (ang. *luteotropic hormone* – LH), hormonu wzrostu (ang. *growth hormone* – GH) i prolaktyny (ang. *prolactin* – PRL) [10]. W ostatnich latach stwierdzono, że EGF odgrywa istotną rolę w regulacji czynności przewodu pokarmowego. W raku trzustki zaobserwowano występowanie zmian molekularnych dotyczących różnych czynników wzrostu oraz ich receptorów [11]. Ustalono, że egzogenny EGF zmniejsza ciężkość przebiegu doświadczonego zapalenia trzustki, co dowodzi kluczowej roli endogenego EGF w procesie rozpoczęcia regeneracji pozapalnej [12]. Uważa się, że wzrost ekspresji receptora dla EGF wiąże się ze zwiększonym ryzykiem pojawienia się zmian dysplastycznych w nabłonku przełyku Barreta (stan przedrakowy polegający na pojawianiu się w błonie śluzowej dolnej części przełyku ognisk metaplastacji jelitowej) oraz ze złym rokowaniem klinicznym w raku gruczołowym przełyku [13]. Badając schorzenia błony śluzowej jamy ustnej, ustalono, że ekspresja receptora EGF (ang. *epidermal growth factor receptor* – EGFR) wzrasta w leukoplakii zwykłej, leukoplakii proliferującej i raku płaskonabłonkowym [14].

Tabela I. Charakterystyka aktywności biologicznej EGF
Table I. Characteristics of biological activity of EGF

Źródło
<ul style="list-style-type: none"> płytki krwi makrofagi fibroblasty chondrocyty ślina mocz mleko surowica niezmienniona tkanka nabłonkowa (największe stężenie: tarczyca, trzustka, nerki)
Funkcje
<ul style="list-style-type: none"> regulacja wzrostu komórek różnicowanie komórek transformacja komórek hamowanie apoptozy adhezja i migracja komórek pobudzanie wzrostu nabłonka nowotworowego powstawanie przerzutów nowotworowych aktywacja regeneracji pozapalnej
Udział w patogenezie
<ul style="list-style-type: none"> angiogenezy rozrostu nowotworów spermatogenezy
Zastosowanie lecznicze
<ul style="list-style-type: none"> gojenie ran gojenie owrzodzeń rogówki

BUDOWA I MECHANIZM DZIAŁANIA NASKÓRKOWEGO CZYNNIKA WZROSTU

W 1972 roku Savage i wsp. [15] określili strukturę biochemiczną EGF. Wyizolowano go ze ślinianek podzuchwowych myszy płci męskiej. Stwierdzono, że EGF jest pojedynczym łańcuchem peptydowym składającym się z 53 aminokwasów o masie molekularnej 6045 daltonów, mającym cząstkę asparginową przy końcowej grupie –NH₂ i argininę przy końcowej grupie –COOH [16]. Naskórkowy czynnik wzrostu stymuluje wzrost naskórka i nabłonka tkanek zarówno *in vivo*, jak i *in vitro* [15, 16]. Wykazano, że pobudza on wzrost tkanki nabłonkowej poprzez stymulację swojego receptora, którego obecność stwierdzono u ludzi w niezmiennionej tkance nabłonkowej, chondrocytach i fibroblastach [16–18].

Rodzina receptorów naskórkowego czynnika wzrostu składa się z grupy białek przezbłonowych, które mają wewnętrzną aktywność enzymu kinazy tyrozynowej [19]. Oprócz EGFR określanego jako ErbB-1 lub HER-1, należą do niej trzy inne receptory: ErbB-2 (HER-2/neu), ErbB-3 (HER-3) i ErbB-4 (HER-4). Każdy członek rodziny ErbB ma domenę kinazy tyrozynowej znajdującą się w cytoplazmie, domenę przezbłonową przechodzącą przez błonę komórkową oraz domenę zewnątrzkomórkową, glikozylowaną, wiążącą ligand [19]. Wiązanie się ligandu z receptorem rozpoczyna kaskadę przekaźnictwa sygnałów do jądra komórki, gdzie dochodzi do biologicznych odpowiedzi na dany sygnał, takich jak proliferacja, migracja, adhezja, angiogeneza oraz różnicowanie [20]. Receptor EGF/ErbB-1 jest białkiem o masie 170 kD i pierwszym odkrytym przedstawicielem rodziny receptorów naskórkowego czynnika wzrostu [21]. Receptor EGF może być aktywowany zarówno przez EGF, jak i transformujący czynnik wzrostu α (ang. *transforming growth factor* α – TGF- α), który jest kluczowym modulatorem procesu proliferacji komórek prawidłowych i nowotworowych [22].

Gen *c-erbB-2* koduje glikoproteinę przezbłonową o masie 185 kD, mającą aktywność kinazy tyrozynowej, która funkcjonuje jako receptor ErbB-2 (HER2) dla pewnej grupy ligandów. W badaniach eksperymentalnych nad ekspresją białka HER2/neu wykazano, że przyspiesza ono proliferację komórek i ma związek z transformacją nowotworową [23].

Gen *c-erbB-3* koduje glikoproteinę o masie 160–180 kD, która ma wszystkie strukturalne cechy receptora EGF. Receptor HER3/ErbB-3, w odróżnieniu od innych członków rodziny EGFR, wykazuje niewielką lub nie wykazuje w ogóle aktywności wobec kinazy tyrozynowej [24].

Białko ErbB-4/HER4 o masie 180 kD jest najnowszym zidentyfikowanym członkiem rodziny receptorów EGF. Domena zewnątrzkomórkowa receptora ErbB-4 jest homologiczna w stosunku do receptora ErbB-3, a wewnątrzkomórkowa w 77–79% przypomina budową strukturę EGFR i ErbB-2 [25]. Receptor ErbB-4 ma aktywność kinazy tyrozynowej i po związaniu z hereguliną ulega homodimeryzacji i heterodimeryzacji. Następnie dochodzi do odszczepienia białkowej domeny wewnątrzkomórkowej o masie 80 kD. Domena ta występuje zarówno w cytoplazmie, jak i jądrze komórek prawidłowych oraz nowotworowych i może reagować z czynnikami transkrypcyjnymi [26]. Obecność receptora ErbB-4 stwierdzono w wielu tkankach płodowych i u osobników dorosłych w nabłonku przewodu pokarmowego, dróg moczowych i oddechowych, narządach rodnych, skórze, mięśniach szkieletowych, układzie krążenia, narządach dokrewnych i układzie nerwo-

wym [27]. Receptor HER1 (EGFR) może wiązać się z kilkoma różnymi ligandami, których prototypem jest EGF, podczas gdy receptory HER3 i HER4 wiążą swoiście wszystkie z ponad 15 izoform pokrewnego czynnika wzrostu, które nazwano heregulinami (ang. *heregulin* – HRGs) [28].

Czynnik wzrostu wiążący heparynę, podobny do EGF (ang. *heparin-binding EGF-like growth factor* – HB-EGF), jest polipeptydem o masie molekularnej 22 kD, który wiąże się z EGFR i powoduje jego aktywację [29, 30]. Zarówno HB-EGF, jak i amfiregulina (ang. *amphiregulin* – AREG), będąca glikoproteiną stymulującą proliferację ludzkich fibroblastów oraz innych komórek, ale hamującą wzrost komórek nowotworowych niektórych linii, są członkami rodziny EGF i łączą się w naskórku ze wspólnym EGFR [31].

ROLA NASKÓRKOWEGO CZYNNIKA WZROSTU W SKÓRZE

Naskórkowy czynnik wzrostu znajdujący się w skórze nie tylko reguluje wzrost komórek, pobudzając podziały keratynocytów, ale także wpływa na rozwój gruczołów potowych i łojowych oraz hamuje wzrost włosa. Jest odpowiedzialny za przejście keratynocyty z fazy G1 do fazy S cyklu komórkowego. Wiąże się z EGFR i poprzez układ przekaźnictwa wyzwala odpowiedź komórki na sygnał. Zablockowanie przeciwciałem monoklonalnym EGFR prowadzi do zahamowania funkcji domeny o aktywności kinazy tyrozynowej [32], co w rezultacie hamuje proliferację komórek naskórka [33, 34].

Czynniki wzrostu i ich receptory biorą udział w odpowiedzi komórek naskórka na uszkodzenia. Czynniki wzrostu syntetyzowane przez keratynocyty obejmują kilku członków rodziny EGF, m.in.: TGF- α , HB-EGF, AREG i epiregulinę (ang. *epiregulin* – EPR) [35]. Aktywacja EGFR służy istotnym funkcjom w rozwoju skóry, takim jak gojenie się ran, proliferacja keratynocytów, ich różnicowanie, a także przeciwdziałanie apoptozie. Potwierdzono nadmierną ekspresję genu *EGFR* i jego liganda TNF- α w łagodnych i złośliwych hiperproliferacyjnych chorobach skóry [36]. Zaburzenia wiązania EGF z receptorem oraz funkcji receptora obserwuje się w zespołach paraneoplastycznych, chorobach nowotworowych, infekcjach wirusowych, a także w łuszczycy.

Wśród czynników wzrostu, poza EGF, także czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF) oraz czynnik wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor* – FGF) odgrywają znaczącą rolę w inicjowaniu angiogenezy [37]. Naskórkowy czynnik wzrostu wywiera wpływ na angiogenezę poprzez nasilenie ekspresji FGF-BP (ang. *fibroblast growth factor-binding protein*), który wiąże i aktywuje FGF-1 oraz FGF-2 – czynniki mają-

ce znaczny udział w tworzeniu nowych naczyń w niektórych guzach nowotworowych [38].

NASKÓRKOWY CZYNNIK WZROSTU W ŁUSZCZYCY

W skórze osób zdrowych największe zagęszczenie EGFR występuje w warstwie podstawnej naskórka, a niewielkie stężenie obserwuje się w przydatkach skóry i mięśniach gładkich naczyń. Zbadano to za pomocą przeciwciał monoklonalnych przeciw receptorom EGF znakowanych izotopem ^{125}I . W aktywnych zmianach łuszczykowych rozmieszczenie tego receptora jest wyraźnie zmienione, wzrost zagęszczenia obserwuje się równomiernie we wszystkich warstwach naskórka [39, 40]. Keratynocyty w łuszczyce, podobnie jak keratynocyty płodowe, wykazują wzmożoną ekspresję mRNA ligandów dla tego receptora, tj. TGF- α [41–43]. Wyniki badań immunolokalizacji TGF- α wskazują, że ligand ten jest obecny w gruczołach potowych i łojowych, a jego zagęszczenie wzrasta w określonych stanach hiperprolifracji [44]. Stwierdzono, że w prawidłowych keratynocytach do uzyskania ekspresji EGFR konieczna jest obecność interleukiny 6 (ang. *interleukin-6* – IL-6), natomiast w keratynocytach ze skóry zmienionej łuszczykowo ekspresja EGFR jest silniejsza i nie wymaga działania IL-6 [45]. Wyniki badań *in vitro* sugerują, że EGFR jest głównym receptorem współdziałającym z kilkoma innymi czynnikami wzrostu, zwłaszcza z płytkowym czynnikiem wzrostu (ang. *platelet-derived growth factor* – PDGF) i TGF- β (ang. *transforming growth factor* β), które – zmniejszając zdolność wiązania EGF do receptora EGFR – modulują mitozę [46–48].

Potwierdzono, że ekspresja mRNA HB-EGF i AREG jest zwiększona w naskórku łuszczykowym w porównaniu ze skórą zdrową [49, 50]. Neutralizacja przeciwciałem AREG hamuje wzrost keratynocytów naskórka *in vitro* i zmniejsza grubość naskórka przeszczepów ludzkiej skóry u modelowych myszy z ciężkim przebiegiem łuszczycy. Amfiregulina odgrywa istotną rolę w rozroście naskórka w łuszczyce, podobnie jak inne ligandy EGFR, tj. EGF i TGF. Rola HB-EGF w hiperplazji naskórka w łuszczyce jest jednak wciąż nieznana [34].

Przedstawione dane potwierdzają znaczenie EGF w organizmie człowieka i w patogenezie chorób skóry. Jednocześnie stosunkowo nieliczne pozycje piśmiennictwa wskazują na celowość pogłębienia badań nad rolą EGF w rozwoju łuszczycy.

Piśmiennictwo

1. **Campbell B.K.:** The modulation of gonadotrophic hormone action on the ovary by paracrine and autocrine factors. *Anat Histol Embryol* 1999, 28, 247-251.
2. **Chodosh L.A., D'Cruz C.M., Gardner H.P., Ha S.I., Marquis S.T., Rajan J.V. i inni:** Mammary gland development, reproductive history, and breast cancer risk. *Cancer Res* 1999, 59 (suppl 7), 1765-1771.
3. **Horey R.C.:** Establishing a framework for the functional mammary gland from endocrinology to morphology. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2002, 7, 17-38.
4. **Robinson G.W., Karpf A.B., Kratochwil K.:** Regulation of mammary gland development by tissue interaction. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1999, 4, 9-19.
5. **Nickoloff B.J., Nestle F.O.:** Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004, 113, 1664-1675.
6. **Łuczowska M., Żaba R.:** Psoriasis. *Przew Lek* 2005, 7, 38-49.
7. **Heidenreich R., Röcken M., Ghoreschi K.:** Angiogenesis: the new potential target for the therapy of psoriasis? *Drug News Perspect* 2008, 21, 97-105.
8. **Torrisi R., Zanardi S., Pensa F., Valenti G., De Franchio V., Nicolo G. i inni:** Epidermal growth factor content of breast cyst fluids from women with breast cancer and proliferative disease of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 1995, 33, 219-224.
9. **Sieja K.:** Czynniki wzrostowe jako stymulatory biologiczne w gruczole piersiowym. *Ginekol Prakt* 2004, 12, 45-48.
10. **Hamado J., Nakate D., Nakae D., Kobayashi Y., Akai H., Konishi Y. i inni:** Increased oxidative DNA damage in mammary tumor cells by continuous epidermal growth factor stimulation. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93, 214-219.
11. **Balaz P., Friess H., Buchler M.W.:** Growth factors in pancreatic health and disease. *Pancreatology* 2001, 1, 343-355.
12. **Ceranowicz P., Warzecha Z., Dembiński A., Konturek P., Niemiec J., Latosiewicz S. i inni:** Pancreatic expression of epidermal growth factor during induction of experimental acute pancreatitis in rats. Exogenous EGF inhibits development of pancreatitis. *Gastroenterol Pol* 1999, 6, 269-275.
13. **Yacoub L., Goldman H., Odze R.D.:** Transforming growth factor-alpha, epidermal growth factor receptor, and MiB-1 expression in Barrett's-associated neoplasia: correlation with prognosis. *Mod Pathol* 1997, 10, 105-112.
14. **Wnukiewicz J.:** Epidermal growth factor receptor and its role in epithelial proliferation of oral leukoplakia. *Dent Med Probl* 2007, 44, 331-334.
15. **Savage C.R. Jr, Inagami T., Cohen S.:** The primary structure of epidermal growth factor. *J Biol Chem* 1972, 247, 7612-7621.
16. **Taylor J.M., Cohen S., Mitchell W.M.:** Epidermal growth factor: high and low molecular weight forms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1970, 67, 164-171.
17. **Dassonville O., Formento J.L., Francounal M., Ramaioli A., Santini J., Schneider M. i inni:** Expression of epidermal growth factor receptor and survival in upper aerodigestive tract cancer. *J Clin Oncol* 1993, 11, 1873-1878.
18. **Oefner D., Bankfalvi A., Riehemann K., Bier B., Boecker W., Schmidt K.W.:** Wet autoclave pre treatment improves the visualization of silver stained nucleolar organizer regions associated proteins in routinely formalin fixed and paraffin embedded tissues. *Modern Pathol* 1994, 7, 946-950.
19. **Bazley L.A., Gullick W.J.:** The epidermal growth factor receptor family. *Endocr Relat Cancer* 2005, 12 (suppl 1), S17-S27.
20. **Holbro T., Hynes N.E.:** ErbB receptors: directing key signaling networks throughout life. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004, 44, 195-217.
21. **Barnes C.J., Kumar R.:** Epidermal growth factor receptor family tyrosine kinases as signal integrators and therapeutic targets. *Cancer Metastasis Rev* 2003, 22, 301-307.
22. **Salomon D.S., Gullick W.J.:** The erbB family of receptors and their ligands: multiple targets for therapy. *Signal* 2001, 2, 4-11.

23. **Hung M.C., Lau Y.K.:** Basic science of HER-2/neu onkogen: a review. *Semin Oncol* 1999, 26, 51-59.
24. **Prigent S.A., Gullick W.J.:** Identification of c-erbB-3 binding sites for phosphatidylinositol 3-kinase and SHC using an EGF receptor/c-erbB-3 chimera. *EMBO J* 1994, 13, 2831-2841.
25. **Plowman G.D., Culouscou J.M., Whitney G.S., Green J.M., Carlton G.W., Foy L. i inni:** Ligand-specific activation of HER4/p180erb4, a fourth member of the epidermal growth factor receptor family. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, 90, 746-750.
26. **Linggi B., Cheng Q.C., Rao A.R., Carpenter G.:** The ErbB-4 s80 intracellular domain is a constitutively active tyrosine kinase. *Oncogene* 2006, 25, 160-163.
27. **Srinivasan R., Poulson R., Hurst H.C., Gullick W.J.:** Expression of the c-erbB-4/HER-4 protein and mRNA in normal human fetal and adult tissues and in a survey of nine solid tumor types. *J Pathol* 1998, 185, 236-245.
28. **Szacikowska E., Kozłowski W.:** Heterodimer receptorów HER2/HER3, autokrynyne hereguliny i cyklooksygenaza 2 a działanie herceptyny. *Współ Onkol* 2000, 3, 93-99.
29. **Kobrin M.S., Funatomi H., Friess H., Buchler M.W., Stathis P., Korc M.:** Induction and expression of heparin-binding EGF-like growth factor in human pancreatic cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 1994, 202, 1705-1709.
30. **Olakowski M.:** Rola czynników wzrostu w patogenezie raka trzustki. Część I: Receptory nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR) i czynnik wzrostu wiążący heparynę podobny do EGF (HB-EGF). *Przegl Gastroenterol* 2007, 2, 170-174.
31. **Hashimoto K., Higashiyama S., Asada H., Hashimura E., Kobayashi T., Sudo K. i inni:** Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor is an autocrine growth factor for human keratinocytes. *J Biol Chem* 1994, 269, 20060-20066.
32. **Gill G.N., Kawamoto T., Cochet C., Le A., Sato J.D., Masui H. i inni:** Monoclonal anti-epidermal growth factor receptor antibodies which are inhibitors of epidermal growth factor binding and antagonists of epidermal growth factor stimulated tyrosine protein kinase activity. *J Biol Chem* 1984, 259, 7755-7760.
33. **Zaniewski P., Flisiak I., Chodynicka B.:** Czynniki wpływające na angiogenezę w łuszczycy. *Przegl Dermatol* 2009, 96, 45-51.
34. **Yoshida A., Kanno H., Watabe D., Akasaka T., Sawai T.:** The role of heparin-binding EGF-like growth factor and amphiregulin in the epidermal proliferation of psoriasis in cooperation with TNFalpha. *Arch Dermatol Res* 2008, 300, 37-45.
35. **Sunnarborg S.W., Hinkle C.L., Stevenson M., Russell W.E., Raska C.S., Peschon J.J. i inni:** Tumor necrosis factor-alpha converting enzyme (TACE) regulates epidermal growth factor receptor ligand availability. *J Biol Chem* 2002, 277, 12838-12845.
36. **Mascia F., Mariani V., Girolomoni G., Pastore S.:** Blockade of the EGF receptor induces a deranged chemokine expression in keratinocytes leading to enhanced skin inflammation. *Am J Pathol* 2003, 163, 303-312.
37. **Butt C., Lim S., Greenwood C., Rahman P.:** VEGF, FGF1, FGF2 and EGF gene polymorphisms and psoriatic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2007, 8, 1-7.
38. **Harris V.K., Coticchia C.M., Kagan B.L., Ahmad S., Wellstein A., Riegel A.T.:** Induction of the angiogenic modulator fibroblast growth factor-binding protein by epidermal growth factor is mediated through both MEK/ERK and p38 signal transduction pathways. *J Biol Chem* 2000, 275, 10802-10811.
39. **Nanney L.B., Stoscheck C.M., King L.E.:** Comparison of epidermal growth factor binding and receptor distribution in normal human epidermis and epidermal appendages. *J Invest Dermatol* 1984, 83, 385-393.
40. **Green M.R., Couchman J.R.:** Differences in human skin between the epidermal growth factor receptor distribution detected by EGF binding and monoclonal antibody recognition. *J Invest Dermatol* 1985, 85, 239-245.
41. **Coffey R.J., Derynck R., Wilcox J.N., Bringman T.S., Goustin A.S., Moses H.L. i inni:** Production and auto-induction of TGFalpha in human keratinocytes. *Nature* 1987, 328, 817-820.
42. **Elder J.T., Fisher G.J., Lindquist P.B., Bennett G.L., Pittelkow M.R., Coffey R.J. Jr i inni:** Overexpression of transforming growth factor alpha in psoriatic epidermis. *Science* 1989, 243, 811-814.
43. **Gottlieb A.B., Chang C.K., Posnett D.N., Tam J.P.:** Detection of TGFalpha in normal, malignant and hyperproliferative human keratinocytes. *J Exp Med* 1988, 167, 670-675.
44. **Finzi E., Harkins R., Horn T.:** TGFalpha is widely expressed in differentiated as well as hyperproliferative skin epithelium. *J Invest Dermatol* 1991, 96, 328-332.
45. **Oyama N., Sekimata M.Y., Nigei Y., Iwatsuki K., Homma Y., Kaneko F.:** Different growth properties in response to epidermal growth factor and interleukin-6 of primary keratinocytes derived from normal and psoriatic lesional skin. *J Dermatol Sci* 1998, 16, 120-128.
46. **Massague J.:** Transforming growth factor beta modulates the high affinity receptors for epidermal growth factor and transforming growth factor alpha. *J Cell Biol* 1985, 100, 1500-1514.
47. **Hunter T., Ling N., Cooper J.A.:** Protein kinase C with phosphorylation of the EGF receptor at a threonine residue close to the cytoplasmic face of the plasma membrane. *Nature* 1984, 311, 480-483.
48. **Sporn M.B., Roberts A.B.:** Peptide growth factors are multifunctional. *Nature* 1988, 332, 217-219.
49. **Cook P.W., Pittelkow M.R., Keeble W.W., Graves-Deal R., Coffey R.J. Jr, Shipley G.D.:** Amphiregulin messenger RNA is elevated in psoriatic epidermis and gastrointestinal carcinomas. *Cancer Res* 1992, 52, 3224-3227.
50. **Stoll S.W., Elder J.T.:** Retinoid regulation of heparin-binding EGF-like growth factor gene expression in human keratinocytes and skin. *Exp Dermatol* 1998, 7, 391-397.

Otrzymano: 5 X 2009 r.
Zaakceptowano: 5 XI 2009 r.