

Rola czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego w patogenezie łuszczycy

Vascular endothelial growth factor in pathogenesis of psoriasis

Przemysław Zaniewski, Iwona Flisiak, Bożena Chodynicka

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

Przeegl Dermatol 2010; 97, 406–412

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:
VEGF, VEGFR, łuszczycyca,
angiogeneza.

KEY WORDS:
VEGF, VEGFR, psoriasis,
angiogenesis.

Łuszczycyca jest przewlekłą, nawrotową chorobą skóry charakteryzującą się hiperplazją naskórka, stanem zapalnym związanym szczególnie z odpowiedzią immunologiczną typu Th1 oraz zwiększoną ekspresją wielu cytokin prozapalnych. Patogeneza łuszczycy jest związana między innymi z angiogenezą, czyli formowaniem się nowych naczyń krwionośnych w obrębie zmian chorobowych. Jednym z najważniejszych czynników proangiogennych jest czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF), którego stężenie wzrasta u pacjentów z łuszczycą zarówno w surowicy, jak i w obrębie zmian skórnych. W pracy przedstawiono rolę VEGF i jego receptorów w łuszczycy, a także związek tej cytokiny z podłożem genetycznym i procesami immunologicznymi w patogenezie łuszczycy.

ABSTRACT

ADRES DO KORESPONDENCJI:
lek. med. Przemysław Zaniewski
Klinika Dermatologii
i Wenerologii
Uniwersytet Medyczny
ul. Żurawia 14
15-540 Białystok
e-mail: przemmar66@wp.pl

Psoriasis is a chronic, relapsing skin disease, characterized by epidermal hyperplasia, a chronic inflammatory process, especially associated with the Th1 immune response, and local up-regulation of numerous inflammatory mediators. The pathogenesis of psoriasis is also closely associated with angiogenesis defined as formation of new capillaries from pre-existing blood vessels in psoriatic lesions. One of the most important pro-angiogenic factors is vascular endothelial growth factor (VEGF), whose concentration is elevated in the blood and skin lesions of psoriatic patients. In this review we present the role of VEGF and its receptors in psoriasis and the relation between this cytokine and genetic and immunological processes involved in the pathogenesis of psoriasis.

WPROWADZENIE

Łuszczycyca jest przewlekłą, nawrotową chorobą skóry występującą u 1,5–3% populacji na świecie. U jej podłoża leżą czynniki genetyczne, nadmierna proliferacja komórek naskórka, procesy immunolo-

giczne, w których pośredniczą w głównej mierze limfocyty T, oraz procesy związane z tworzeniem nowych naczyń, czyli angiogeneza. Wyrazem pobudzenia angiogenezy w obrębie zmian łuszczycowych są liczne nieprawidłowości budowy naczyń

stwierdzone w badaniach histologicznych i kapilaroskopowych. Naczynia krwionośne skóry zmienionej łuszczycowo są poszerzone, wydłużone, przebieg ich jest kręty oraz znacznie wzrasta ich przepuszczalność [1, 2]. U pacjentów chorujących na łuszczycę stwierdza się wzrost masy naczyń włosowatych w zmianach skórnych w porównaniu ze skórą niezmienioną oraz zwiększony przepływ krwi przez poszerzone naczynia, zarówno w obrębie skóry zmienionej łuszczycowo, jak i niezmienionej [3]. Przebudowa mikrokrążenia skórno jest zjawiskiem pojawiającym się na samym początku rozwoju zmian typowych dla łuszczycy, zanim hiperplazja naskórka stanie się dostrzegalna w obrazie histopatologicznym [4], i występuje przede wszystkim w obrębie warstwy brodawkowatej skóry właściwej. Charakterystyczne dla łuszczycy pętle naczyniowe w obrębie powiększonych brodawek skórnych powstają w wyniku proliferacji komórek śródbłonka, głównie wzdłuż ramienia żylnego naczyń kapilarnych, w wyniku czego część żylna wydłuża się, co w konsekwencji powoduje skrócenie części tętniczej [5]. Zwiększona ekspresja integryn, molekuł adhezyjnych, takich jak E-selektyny, ICAM-1, VCAM-1, oraz żylny charakter naczyń włosowatych umożliwia przyleganie leukocytów do śródbłonka naczyniowego, a następnie migrację do skóry objętej procesem łuszczycowym. Powyższych zaburzeń nie stwierdza się w skórze osób chorujących na łuszczycę w okresie remisji, lecz pojawiają się one bezpośrednio przed wystąpieniem zmian. Sugeruje to, że angiogeneza może odgrywać ważną rolę w powstawaniu zmian łuszczycowych.

Dotychczas nie jest znany czynnik wyzwalający, który w sposób jednoznaczny nasila przebudowę i powstawanie naczyń w łuszczycy. W modelu eksperymentalnym łuszczycy wykazano, że komórki naskórka pochodzące z aktywnych zmian łuszczycowych są jednym z głównych źródeł czynników proangiogennych [2], natomiast keratynocyty ze skóry niezmienionej łuszczycowo i skóry osób zdrowych charakteryzują się niższą aktywnością proangiogenną [5, 6]. Jednym z ważniejszych czynników wydzielanych przez komórki naskórka wpływających na angiogenezę jest czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF) [4].

BUDOWA I FUNKCJE CZYNNIKA WZROSTU ŚRÓDBŁONKA NACZYNIOWEGO I JEGO RECEPTORÓW

Czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego jest jednym z najsilniejszych czynników proangiogennych. Po raz pierwszy zwrócili na niego uwagę Sen-

ger i wsp. [7] i nadali mu pierwotnie nazwę czynnika przepuszczalności naczyń (ang. *vascular permeability factor* – VPF). Charakteryzował się on 50 tys. razy silniejszym działaniem zwiększającym przepuszczalność naczyń niż histamina. Dopiero Ferrara i Henzel [8] w 1989 roku wyizolowali to białko i nadali mu nazwę VEGF. Do rodziny VEGF zalicza się 7 izoform, w skład których wchodzi VEGF-A, -B, -C, -D, -E, -F oraz PlGF (ang. *placenta growth factor*, łożyskowy czynnik wzrostu) z czego tylko cztery pierwsze i PlGF występują u ssaków. Wykazują one podobieństwo pod względem budowy, lecz różnią się właściwościami biologicznymi. Najlepiej poznanym czynnikiem jest VEGF-A, którego gen zlokalizowany jest na krótkim ramieniu chromosomu 6 (6p12.3) i składa się z 8 eksonów i 7 intronów. Produktem ekspresji tego genu jest mRNA, na bazie którego powstają izoformy VEGF-A zawierające odpowiednio 121, 145, 148, 159, 165, 165b, 183, 189, 206 aminokwasów [9]. Strukturalnie są one homodimerami o masie cząsteczkowej do 45 kDa. U człowieka najbardziej rozpowszechniona jest izoforma 165, a najrzadziej występuje 145. Różnią się one między sobą rozpuszczalnością – największą wykazuje izoforma 121, niełącząca się z heparyną i macierzą komórkową, a następnie izoforma 165 charakteryzująca się umiarkowaną zdolnością wiązania z heparyną. Typy 189 i 206 wykazują dużą tendencję do wiązania z heparyną, dlatego też ich aktywność jest dużo mniejsza w porównaniu z typami wymienionymi wcześniej.

Czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego jest syntetyzowany przez wiele komórek, między innymi przez limfocyty T, monocyty, makrofagi, fibroblasty, płytki krwi, keratynocyty, komórki śródbłonka, komórki mięśni gładkich. Czynnik ten pobudza proliferację, migrację i formowanie naczyń z komórek śródbłonka. Bierze udział we wszystkich etapach angiogenezy, zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i patologicznych. Odpowiada za aktywację i różnicowanie progenitorowych komórek śródbłonkowych. Pobudza ich podziały oraz jest odpowiedzialny za degradację błony podstawnej naczyń już istniejących oraz tworzonych.

Czynnikiem najsilniej stymulującym syntezę VEGF jest hipoksja. Pod wpływem czynnika niedotlenienia (ang. *hypoxia-inducible factor* – HIF) dochodzi do transkrypcji genu dla VEGF. Występują dwie formy tego czynnika: HIF-1 i HIF-2. Pierwsza lokalizuje się głównie w naskórku, druga w naskórku i komórkach śródbłonka naczyń. W skórze zdrowej występuje niska ekspresja HIF, natomiast jego zawartość jest zwiększona w skórze zmienionej łuszczycowo, a zwłaszcza w kapilarach i otaczających je komórkach zapalnych [10]. Najważniejsze czynniki pobudzające ekspresję VEGF w łuszczycy zostały wymienione w tabeli I.

Tabela I. Czynniki nasilające ekspresję VEGF w łuszczycy
Table I. Factors enhancing VEGF expression in psoriasis

Czynniki nasilające ekspresję VEGF	
Czynniki proangiogenne	<ul style="list-style-type: none"> • NO (nitric oxide) • HIF (hypoxia inducible factor) • TGF-β_1 (transforming growth factor β_1) • PDGF (platelet derived growth factor)
Czynniki immunologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • TNF-α (tumor necrosis factor α) • IFN-γ (interferon γ) • IL-17 (interleukin 17) • IL-6 (interleukin 6)
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • UVB (ultraviolet light B) • neuropeptydy: CRH (corticotropin releasing hormone), CGRP (calcitonin gene related peptide), substancja P • IGF II (insulin-like growth factor II) • EGF (epidermal growth factor) • TGF-α (transforming growth factor α)

Aktywność VEGF zależy od wiązania z odpowiednimi receptorami: VEGFR-1 (ang. *VEGF-receptor*), znanym pod nazwą Flt-1 (ang. *fms-like tyrosine kinase-1*); VEGFR-2, znanym jako KDR (ang. *kinase domain region*); VEGFR-3, określanym jako Flk-4 (ang. *fetal liver kinase-4*), oraz koreceptorami NRP-1 (neuropilina 1) i NRP-2 (neuropilina 2). VEGFR-1, VEGFR-2 i VEGFR-3 są homodimerami i mają właściwości kinazy tyrozynowej. Pod względem strukturalnym zbudowane są z domeny zewnątrzkomórkowej z siedmioma immunoglobulinopodobnymi pętlami, pojedynczej hydrofobowej domeny przezbłonowej oraz obszaru wewnątrzcytoplazmatycznego z domeną katalityczną. Z receptorem VEGFR-1 łączy się VEGF-A, VEGF-B oraz PlGF, z receptorem VEGFR-2 – VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D, a ligandem dla VEGFR-3 są VEGF-C i VEGF-D. Każdy z receptorów ma charakterystyczne dla siebie miejsce najczęstszego występowania. Ekspresja VEGFR-1 jest szczególnie nasiloną na komórkach śródbłonka, monocytach, makrofagach, a VEGFR-2 w obszarze komórek śródbłonka naczyniowego, w płytkach krwi, megakariocytach, komórkach progenitorowych śródbłonka. Receptory VEGFR-3 występują licznie na komórkach śródbłonka naczyń limfatycznych [11].

W wyniku przyłączenia VEGF do zewnątrzbłonowej domeny receptora dochodzi do aktywacji kinazy tyrozynowej, czego następstwem jest pobudzenie większości szlaków sygnałowych komórek śródbłonka, między innymi fosfolipazy C, fosfolipazy A, tromboksanu A₂, kinazy białkowej B, kinazy białkowej aktywowanej przez mitogen (ang. *mitogen-activated protein kinase*) oraz tlenu azotu [12].

VEGFR-1 jest receptorem niezbędnym do prawidłowego formowania się naczyń krwionośnych w trakcie

embriogenezy. W wyniku aktywacji tego receptora zwiększa się również adhezja komórek NK (ang. *natural killers*) do komórek śródbłonka, dochodzi do migracji i różnicowania monocytów oraz rekrutacji progenitorowych komórek śródbłonka naczyniowego ze szpiku. Jednak w procesach patologicznej angiogenezy VEGFR-1 pełni głównie rolę drugoplanową, wspomagającą jedynie drogę sygnałową VEGFR-2. Wynika to z dużo mniejszej aktywności kinazy tyrozynowej VEGFR-1 w porównaniu z VEGFR-2, który odpowiada za podziały komórek śródbłonka, ich migrację, a także wpływa na przebudowę cytoszkieletu komórkowego [13]. Długotrwałe dostarczanie do skóry VEGF prowadzi do zmian zapalnych oraz naczyniowych typowych dla łuszczycy.

ZNACZENIE CZYNNIKA WZROSTU ŚRÓDBŁONKA NACZYNIOWEGO W ŁUSZCZYCY

Jako pierwsi na istotną rolę VEGF w patogenezie łuszczycy zwrócili uwagę w 1994 roku Detmar i wsp. [14], którzy wykazali w zmianach łuszczycowych zwiększone stężenie VEGF mRNA w obrębie keratynocytów oraz wzrost ekspresji jego receptorów – VEGFR-1 i VEGFR-2 – w śródbłonku naczyń włosowatych w obrębie brodawek skórnych.

Keratynocyty są jednym z ważniejszych źródeł VEGF w obrębie skóry, a w naskórku zmienionym łuszczycowo zdolność do wytwarzania tej cytokiny wzrasta jeszcze bardziej. W badaniach porównujących stężenie VEGF w zmianach łuszczycowych ze stężeniem VEGF w skórze osób zdrowych i w skórze niezmienionej osób chorujących na łuszczycę, stwierdzono zwiększoną ekspresję VEGF w aktywnych zmianach łuszczycowych. Ponadto obserwowano dodatnią korelację pomiędzy ilością VEGF w komórkach naskórka zmienionych chorobowo a nasileniem choroby wyrażonym w skali PASI (ang. *psoriasis area severity index*). Zwiększone stężenie VEGF obserwowano również w surowicy pacjentów chorych na łuszczycę, gdzie wraz z poprawą kliniczną wyrażoną w PASI obserwowano obniżanie się stężenia VEGF [15–17]. Naskórek wykazuje zdolność do nasilania angiogenezy i przepuszczalności naczyń krwionośnych w skórze właściwej poprzez regulowanie syntezy VEGF [18]. Izoformą, która występuje w łusce w stężeniu 50-krotnie większym niż w warstwie rogowej skóry zdrowej, jest VEGF121. W obrębie zmian łuszczycowych obserwowano również wysoką zawartość izoformy VEGF165, ale jej poziom był niższy niż VEGF121. Izoforma VEGF165 charakteryzuje się silniejszym wpływem na proliferację komórek śródbłonka naczyniowego oraz intensywniej niż VEGF121 pobudza angiogenezę [19]. Stężenie izoformy VEGF189 wzrastało dopiero w obrębie świeżych

zmian łuszczycowych, osiągając najwyższy poziom w zmianach w pełni rozwiniętych. Może to wskazywać na sekwencyjną rolę kolejnych izoform VEGF w procesach angiogenezy w łuszczycy.

W doświadczeniu, w którym wywołano zwiększoną ekspresję VEGF w obrębie skóry myszy, obserwowano powstawanie zmian histologicznych przypominających łuszczycę. W początkowej fazie pojawiała się umiarkowana akantoza, ogniskowa parakeratoza, a następnie obrzęk, w efekcie czego dochodziło do 2–3-krotnego zgrubienia badanych tkanek, a w późniejszej fazie do wydłużenia brodawek skórnych, hiperkeratozy i parakeratozy w obrębie naskórka oraz nasilonego stanu zapalnego [20]. Naczynia włosowate ulegały wydłużeniu, stawały się kręte oraz wzrastała ich przepuszczalność. Ponadto w obrębie komórek śródbłonna nasilała się ekspresja receptorów VEGFR-1 i VEGFR-2 [21]. W biopsji skóry obserwowano liczne powiększone naczynia krwionośne zlokalizowane szczególnie w okolicy podnaskórkowej. Stwierdzono również zwiększoną proliferację komórek naskórka w górnej części skóry właściwej [22]. Ekspresję receptorów VEGFR-1, -2 i -3 wykazano również na keratynocytach. W ten sposób VEGF na drodze autokrynej może pobudzać migrację i proliferację komórek naskórka [23]. W prawidłowym naskórku VEGFR-1 i VEGFR-2 zlokalizowane są głównie w warstwie podstawnej, a w mniejszym stopniu w górnej części warstwy kolczystej i ziarnistej, natomiast na keratynocytach ze zmian łuszczycowych ich ekspresja jest podobna we wszystkich warstwach, łącznie z warstwą rogową. VEGFR-3 znajduje się we wszystkich warstwach, z wyjątkiem warstwy rogowej, niezależnie od zmian łuszczycowych. Stężenia VEGFR są najniższe w keratynocytach osób zdrowych, wzrastają w keratynocytach pobranych ze skóry zdrowej chorych na łuszczycę, osiągając najwyższe wartości w komórkach pochodzących ze zmian łuszczycowych. Ponadto stwierdzono, że VEGF165 wykazuje zdolność do zwiększania ekspresji VEGFR w zmienionych łuszczycowo keratynocytach [24].

Z powstawaniem zmian łuszczycowych związany jest również rozwój naczyń limfatycznych, które w skórze łuszczycowej są liczniejsze i położone bliżej naskórka niż w skórze niezmiętej [25]. Ostatnio Henno i wsp. wykazali, że najpierw dochodzi do rozwoju naczyń krwionośnych, a dopiero potem rozwijają się naczynia limfatyczne [26].

Podwyższony poziom VEGF występuje również u pacjentów chorujących na łuszczycę stawową, krostkową i erytrodermię łuszczycową [27]. W wyniku zwiększonej produkcji VEGF w ciężkich stanach łuszczycowych, może dochodzić do przenikania tej cytokiny do krążenia, czego konsekwencją może być jej wpływ na inne narządy, np. poprzez zwiększoną

przepuszczalność naczyń krwionośnych nerek dochodzi do proteinurii [28].

POLIMORFIZM GENÓW KODUJĄCYCH CZYNNIK WZROSTU ŚRÓDBŁONKA NACZYNIOWEGO A ŁUSZCZYCA

W wyniku analizy genomu osób chorujących na łuszczycę wykazano występowanie 9 głównych *loci* podatności na łuszczycę. Określane są jako PSORS1-9 (ang. *psoriasis susceptibility*) [29]. *Locus* określane jako PSORS1 wydaje się jednym z ważniejszych, ponieważ występuje u więcej niż 50% chorych na łuszczycę. W regionie tym, zlokalizowanym na ramieniu krótkim chromosomu 6 (6p21.3), obejmującym odcinek około 200 kb, zakodowane są geny HLA oraz około 200 innych genów. W pobliżu PSORS1 znajdują się geny kodujące VEGF (6p21) [30]. Charakteryzują się one dużą polimorficznością, czyli zmiennością pojedynczych nukleotydów (cytozyna, guanina, tymina, adenina) w kodzie DNA. Wyróżnia się około 25 różnych polimorfizmów VEGF [31]. Polimorfizm pojedynczych nukleotydów (ang. *single nucleotide polymorphisms* – SNP) w regionie promotora i eksonu genu kodującego VEGF wpływa na ryzyko, nasilenie i przebieg chorób autoimmunologicznych, w tym także łuszczycy. W badaniach przeprowadzonych przez Younga i wsp. [32] na grupie pacjentów chorujących na łuszczycę plackowatą typu I u osób z wczesnym początkiem i znacznym nasileniem zmian skórnych obserwowano znaczący wzrost częstości występowania genotypu +405 CC (w miejscu guaniny – cytozyna) w porównaniu z grupą kontrolną oraz częstsze występowanie allele C. Wykazano również dysproporcje w polimorfizmie genów VEGF w miejscu -460 i +405, co może wskazywać na istotną rolę ekspresji VEGF w łuszczycy i regulowaniu przebiegu choroby. W badaniach przeprowadzonych przez Younga i wsp. [33] oceniano również wpływ retinoidów na wytwarzanie VEGF w keratynocytach i komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej w powiązaniu z prezentowanym genotypem. Oba miejsca występowania polimorfizmu VEGF (-460 i +405) znajdują się w pobliżu miejsca kodowania białka 1 aktywującego (ang. *activator protein 1*), tj. -490 do -484 oraz +419 do +425. Białko to bierze udział w regulowaniu produkcji VEGF przez retinoidy. Retinoidy działają hamująco na wytwarzanie VEGF w keratynocytach, w zależności od genotypu pacjenta. Jednocześnie niezależnie od genotypu pobudzają PBMCs do produkcji VEGF. Barile i wsp. [34] wykazali, że występowanie homozygotycznych genotypów (-1540 AA, -1512 InsIns,

-1451 TT, -460 CC i -152 AA) w genie kodującym VEGF jest związane z większym ryzykiem wystąpienia łuszczycy w przeciwieństwie do heterozygot (-1540 CA, -1512 +Ins, -1451 CT, -460 CT, -152 AG).

WPŁYW ZJAWISK IMMUNOLOGICZNYCH NA CZYNNIK WZROSTU ŚRÓDBŁONKA NACZYNIOWEGO W ŁUSZCZYCY

Zjawiska immunologiczne w łuszczycy są ściśle związane z procesem angiogenezy. W niektórych przypadkach udało się zaobserwować wyraźny związek między odpowiedzią immunologiczną a aktywnością i wydzielaniem VEGF. Melter i wsp. [35] podawali CD40L i CD40 do hodowli komórek śródbłonna naczyniowego, a także podskórnie do przeszczepów skóry ludzkiej u myszy. Zaobserwowali zależność między odpowiedzią immunologiczną a angiogenezą indukowaną przez VEGF. Białka CD40 i CD40L należą do rodziny czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor* – TNF). Zlokalizowane są na komórkach prezentujących antygen, monocytach, komórkach śródbłonna, limfocytach T i płytkach krwi. Podskórne podanie ligandu sCD40L prowadziło do znacznego wzrostu białka VEGF i jego mRNA oraz do wzrostu unaczynienia skóry, zwiększenia liczby i nasilenia krętości naczyń. Aktywowane limfocyty T z ekspresją CD40 wykazują zdolność stymulowania komórek śródbłonna, monocytów i makrofagów do produkcji VEGF. Wysoka ekspresja ligandów CD40 i CD40L jest szczególnie zwiększona w chorobach nowotworowych i przewlekłych stanach zapalnych. Obserwowano też zwiększoną ekspresję CD40L na limfocytach w łuszczycy stawowej [35, 36].

Jednymi z ważniejszych komórek biorących udział w patogenezie łuszczycy są limfocyty Th1. U pacjentów z łuszczycą obserwuje się ich znaczący wzrost, zarówno w obrębie zmian skórnych, jak i we krwi obwodowej. Charakterystyczna jest też przewaga cytokin związanych z limfocytami Th1, czyli TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-12 [37, 38]. Malaguarnier i wsp. [39] zaobserwowali znaczący wzrost stężenia VEGF na ludzkich monocytach i makrofagach pod wpływem IFN- γ . Podobny wpływ IFN- γ stwierdzano w stosunku do keratynocytów. Z drugiej strony obserwowano hamujący wpływ na wydzielanie VEGF przez fibroblasty obecne w skórze właściwej. Wiadomo również, że TNF- α produkowany przez komórki śródbłonna naczyniowego, keratynocyty i komórki układu immunologicznego wpływa na angiogenezę między innymi poprzez indukowanie syntezy VEGF oraz nasilenie ekspresji receptorów VEGFR-1 i VEGFR-2 na komórkach *endothelium*, a także reguluje ich aktywność. Ponadto cytokina ta

nasila ekspresję molekuł adhezyjnych, integrzyn i metaloproteinaz na komórkach śródbłonna [40, 41].

W łuszczycy nie obserwuje się wzrostu produkcji cytokin związanych z odpowiedzią Th2, czyli IL-4, IL-5, IL-10. Interleukina 4 działa hamująco na wydzielanie VEGF przez keratynocyty, natomiast pobudzająco na fibroblasty skóry właściwej. Jest ona słabym modulatorem syntezy VEGF w skórze i naskórku [42]. Interleukina 10 wykazuje właściwości antyangiogenne, działa hamująco na syntezę VEGF przez komórki jednojądrzaste krwi obwodowej, natomiast nie wykazuje hamującego wpływu na wydzielanie VEGF przez keratynocyty [43, 44]. Czynniki indukującymi wytwarzanie VEGF w keratynocytach są również EGF (ang. *epidermal growth factor*), TGF- α (ang. *transforming growth factor α*). Ilość ich znacznie wzrasta w obrębie skóry zmienionej łuszczycowo [18, 45].

Ostatnio szczególną uwagę zwraca się na rolę limfocytów Th17 w patogenezie łuszczycy. Wydzielają one IL-17 i IL-22, które odgrywają rolę w komunikacji komórek układu immunologicznego z komórkami naskórka. Interleukina 17 wykazuje zdolność do nasilania proliferacji komórek śródbłonna naczyniowego zależnej od VEGF, bFGF i HGF. Ponadto pobudza fibroblasty do sekrecji VEGF, a keratynocyty do syntezy cytokin proangiogennych, takich jak: VEGF, GM-CSF, TNF- α , IL-8 i chemokiny CXCL1 [46, 47]. Stymuluje też keratynocyty do wydzielania IL-6, której stężenie w osoczu chorych na łuszczycę jest podwyższone, a także nasila ekspresję VEGF [17, 48–50].

Wykazano wpływ VEGF na układ immunologiczny transgenicznych myszy z nadekspresją VEGF (izoforma 165), u których występowały istotne zmiany w aktywności procesów immunologicznych. Po około 5–6 miesiącach utrzymującego się zwiększonego stężenia VEGF w skórze obserwowano pojawianie się neutrofilii, monocytów, skupisk komórek immunologicznych przypominających mikroropnie Munro i krosty gąbczaste Kogoja. Ponadto następowało akumulowanie się limfocytów CD4+ w obrębie skóry, a limfocytów CD8+ w obrębie skóry i naskórka, czyli w miejscach typowych dla skóry zmienionej łuszczycowo. Wiąże się z tym zwiększona ekspresja na komórkach śródbłonna molekuł adhezyjnych, takich jak: E-selektyny, ICAM-1 czy VCAM-1, umożliwiających przenikanie limfocytów, monocytów i neutrofilii do skóry. Ponadto VEGF wykazuje zdolność do aktywowania monocytów przez receptor VEGFR-1 [20]. Reinders i wsp. [51] zaobserwowali, że w warunkach *in vitro* VEGF zwiększa ekspresję na komórkach śródbłonna chemoatraktantów dla monocytów, czyli MCP-1 (ang. *monocyte chemoattractant protein 1*) oraz interleukiny 8, która jest chemoatraktantem dla neutrofilii.

Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego jest jednym z ważniejszych czynników wpływających na angiogenezę w przebiegu łuszczycy. Poznanie roli i mechanizmów działania tego czynnika jest wstępem do wykorzystania jego właściwości dla celów terapeutycznych w wielu chorobach.

Piśmiennictwo

1. Michalska-Jakubus M., Chodorowska G., Kozłowicz K., Krasowska D.: Angiogeneza w dermatologii. *Dermatol Prakt* 2009, 2, 45-60.
2. Hern S., Mortimer P.S.: In vivo quantification of microvessels in clinically uninvolved psoriatic skin and in normal skin. *Br J Dermatol* 2007, 156, 1224-1229.
3. Hern S., Stanton A.W.B., Mellor R., Levicky J.R., Mortimer P.S.: Control of cutaneous blood vessels in psoriatic plaques. *J Invest Dermatol* 1999, 113, 127-132.
4. Heidenreich R., Röcken M., Ghoreschi K.: Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis. *Int J Exp Pathol* 2009, 90, 232-248.
5. Creamer D., Sullivan D., Bicknell R., Barker J.: Angiogenesis in psoriasis. *Angiogenesis* 2002, 5, 231-236.
6. Nickoloff B.J., Mitra R.S., Varani J., Dixit V.M., Polverini P.J.: Aberrant production of interleukin-8 and thrombospondin-1 by psoriatic keratinocytes mediates angiogenesis. *Am J Pathol* 1994, 144, 820-828.
7. 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.
8. Ferrara N., Henzel W.J.: Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989, 161, 851-858.
9. Grünwald F.S., Prota A.E., Giese A., Ballmer-Hofer K.: Structure-function analysis of VEGF receptor activation and the role of coreceptors in angiogenic signaling. *Biochim Biophys Acta* 2010, 1804, 567-580.
10. Rosenberger C., Solovan C., Rosenberger A.D., Jinning L., Treudler R., Frei U. i inni: Upregulation of hypoxia-inducible factors in normal and psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 2007, 127, 2445-2452.
11. Roya H., Bhardwaja S., Ylä-Herttuala S.: Biology of vascular endothelial growth factors. *FEBS Letters* 2006, 580, 2879-2887.
12. Makowiecka M., Zwolińska D., Kiliś-Pstrusińska K.: Rola naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu w patogenezie kłębuszkowych zapaleń nerek. *Adv Clin Exp Med* 2006, 15, 889-895.
13. Cébe-Suarez S., Zehnder-Fjällman A., Ballmer-Hofer K.: The role of VEGF receptors in angiogenesis; complex partnerships. *Cell Mol Life Sci* 2006, 63, 601-615.
14. Detmar M., Brown L.F., Claffey K.P., Yeo K.T., Kocher O., Jackman R.W. i inni: Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *J Exp Med* 1994, 180, 1141-1146.
15. Bhushan M., McLaughlin B., Weiss J.B., Griffiths C.E.M.: Levels of endothelial cell stimulating angiogenesis factor and vascular endothelial growth factor are elevated in psoriasis. *Br J Dermatol* 1999, 141, 1054-1060.
16. Nielsen H.J., Christensen I.J., Svendsen M.N., Hansen U., Werther K., Brünner N. i inni: Elevated plasma levels of vascular endothelial growth factor and plasminogen activator inhibitor-1 decrease during improvement of psoriasis. *Inflamm Res* 2002, 51, 563-567.
17. Takahashi H., Tsuji H., Hashimoto Y., Ishida-Yamamoto A., Iizuka H.: Serum cytokines and growth factor levels in Japanese patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2010, 35, 645-649.
18. Detmar M., Yeo K.T., Nagy J.A., Van de Water L., Brown L.F., Berse B. i inni: Keratinocyte-derived vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) is a potent mitogen for dermal microvascular endothelial cells. *J Invest Dermatol* 1995, 105, 44-50.
19. Zhang Y., Matsuo H., Morita E.: Vascular endothelial growth factor 121 is the predominant isoform in psoriatic scales. *Exp Dermatol* 2005, 14, 758-764.
20. Xia Y.P., Li B., Hylton D., Detmar M., Yancopoulos G.D., Rudge J.S.: Transgenic delivery of VEGF to mouse skin leads to an inflammatory condition resembling human psoriasis. *Blood* 2003, 102, 161-168.
21. Detmar M., Brown L.F., Schön M.P., Elicker B.M., Velasco P., Richard L. i inni: Increased microvascular density and enhanced leukocyte rolling and adhesion in the skin of VEGF transgenic mice. *J Invest Dermatol* 1998, 111, 1-6.
22. Hvid H., Teige I., Hølding-Kvist P., Svensson L., Kemp K.: TPA induction leads to a Th17-like response in transgenic K14/VEGF mice: a novel in vivo screening model of psoriasis. *Int Immunol* 2008, 20, 1097-1106.
23. Man X.Y., Yang X.H., Cai S.Q., Yao Y.G., Zheng M.: Immunolocalization and expression of vascular endothelial growth factor receptors (VEGFRs) and neuropilins (NRPs) on keratinocytes in human epidermis. *Mol Med* 2006, 12, 127-136.
24. Man X.Y., Yang X.H., Cai S.Q., Bu Z.Y., Zheng M.: Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors on keratinocytes in psoriasis: regulated by calcium in dependent of VEGF. *J Cell Mol Med* 2008, 12, 649-660.
25. Henno A., Blacher S., Lambert C., Colige A., Seidel L., Noël A. i inni: Altered expression of angiogenesis and lymphangiogenesis markers in the uninvolved skin of plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 2009, 160, 581-590.
26. Henno A., Blacher S., Lambert C.A., Deroanne C., Noël A., Lapière C. i inni: Histological and transcriptional study of angiogenesis and lymphangiogenesis in uninvolved skin, acute pinpoint lesions and established psoriasis plaques: an approach of vascular development chronology in psoriasis. *J Dermatol Sci* 2010, 57, 162-169.
27. Fink A.M., Cauza E., Hassfeld W., Dunky A., Bayer P.M., Jurecka W. i inni: Vascular endothelial growth factor in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007, 25, 305-308.
28. Micali G., Lacarrubba F., Musumeci M.L., Massimino D., Nasca M.R.: Cutaneous vascular patterns in psoriasis. *Int J Dermatol* 2010, 49, 249-256.
29. Campalani E., Barker J.N.W.N.: The clinical genetics of psoriasis. *Curr Genomics* 2005, 6, 51-60.
30. Gudjonsson J.E., Elder J.T.: Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol* 2007, 25, 535-546.
31. Rogers M.S., D'Amato R.J.: The effect of genetic diversity on angiogenesis. *Exp Cell Res* 2006, 312, 561-574.
32. Young H.S., Summers A.M., Bhushan M., Brenchley P.E., Griffiths C.E.: Single-nucleotide polymorphisms of vascular endothelial growth factor in psoriasis of early onset. *J Invest Dermatol* 2004, 122, 209-215.
33. Young H.S., Summers A.M., Read I.R., Fairhurst D.A., Plant D.J., Campalani E. i inni: Interaction between genetic control of vascular endothelial growth factor production and retinoid responsiveness in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006, 126, 453-459.
34. Barile S., Medda E., Nistico L., Bordignon V., Cordiali-Fei P., Carducci M. i inni: Vascular endothelial growth fac-

- tor gene polymorphisms increase the risk to develop psoriasis. *Exp Dermatol* 2006, 15, 368-376.
35. **Melter M., Reinders M.E.J., Sho M., Pal S., Geehan C., Denton M.D. i inni:** Ligation of CD40 induces the expression of vascular endothelial growth factor by endothelial cells and monocytes and promotes angiogenesis in vivo. *Blood* 2000, 96, 3801-3808.
 36. **Daoussis D., Antonopoulos I., Andonopoulos A. P., Liossis S.N.C.:** Increased expression of CD154 (CD40L) on stimulated T-cells from patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2007, 46, 227-231.
 37. **Mahmoud F., Abul H., al-Seleh Q., Morgan G., Haines D., al-Ramly M. i inni:** Differential expression of interferon gamma by mitogen-stimulated peripheral blood mononuclear cells among Kuwaiti psoriasis patients. *J Dermatol* 1999, 26, 23-28.
 38. **Rotsztejn H., Zalewska A., Trznadel-Budźko E., Lewkowicz P., Banasik M., Tchórzewski H. i inni:** Influence of systemic photochemotherapy on regulatory T cells and selected cytokine production in psoriatic patients: a pilot study. *Med Sci Monit* 2005, 11, 594-598.
 39. **Malaguarnera L., Imbesi R., Di Rosa M., Scuto A., Castrogiovanni P., Messina A. i inni:** Action of prolactin, IFN-g, TNF-a and LPS on heme oxygenase-1 expression and VEGF release in human monocytes/macrophages. *Int Immunopharmacol* 2005, 5, 1458-1469.
 40. **Sainson R.C.A., Johnston D. A., Chu H.C., Holderfield M.T., Nakatsu M.N., Crampton S.P. i inni:** TNF primes endothelial cells for angiogenic sprouting by inducing a tip cell phenotype. *Blood* 2008, 111, 4997-5007.
 41. **Cañete J.D., Pablos J.L., Sanmarti R., Mallofré C., Marsal S., Maymó J. i inni:** Antiangiogenic effects of anti-tumor necrosis factor therapy with infliximab in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2004, 50, 1636-1641.
 42. **Trompezinski S., Denis A., Vinche A., Schmitt D., Viac J.:** IL-4 and interferon-gamma differentially modulate vascular endothelial growth factor release from normal human keratinocytes and fibroblasts. *Exp Dermatol* 2002, 11, 224-231.
 43. **Trompezinski S., Denis A., Schmitt D., Viac J.:** IL-10 is unable to downregulate VEGF expression in human activated keratinocytes. *Arch Dermatol Res* 2002, 294, 377-379.
 44. **Asadullah K., Friedrich M., Hanneken S., Rohrbach C., Audring H., Vergopoulos A. i inni:** Effects of systemic interleukin-10 therapy on psoriatic skin lesions: histologic, immunohistologic and molecular biology findings. *J Invest Dermatol* 2001, 116, 721-727.
 45. **Gille J., Swerlick R.A., Caughman W.:** Transforming growth factor-a-induced transcriptional activation of the vascular permeability factor (VPF/VEGF) gene requires AP-2-dependent DNA binding and transactivation. *EMBOJ* 1997, 16, 750-759.
 46. **Takahashia H., Numasakia M., Lotzeb M.T., Sasakia H.:** Interleukin-17 enhances bFGF-, HGF- and VEGF- induced growth of vascular endothelial cells. *Immunol Lett* 2005, 98, 189-193.
 47. **Koga C., Kabashima K., Shiraishi N., Kobayashi M., Tokura Y.:** Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2008, 128, 2625-2630.
 48. **Fujishima S., Watanabe H., Kawaguchi M., Suzuki T., Matsukura S., Homma T. i inni:** Involvement of IL-17F via the induction of IL-6 in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2010, 302, 499-505.
 49. **Cohen T., Nahari D., Cerem L.W., Neufeld G., Levi B.Z.:** Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 1996, 271, 736-741.
 50. **Deeva I., Mariani S., De Luca C., Pacifico V., Leoni L., Raskovic D. i inni:** Wide-spectrum profile of inflammatory mediators in the plasma and scales of patients with psoriatic disease. *Cytokine* 2010, 49, 163-170.
 51. **Reinders M.E.J., Sho M., Izawa A., Wang P., Mukhopadhyay D., Koss K.E. i inni:** Proinflammatory functions of vascular endothelial growth factor in alloimmunity. *J Clin Invest* 2003, 112, 1655-1665.

Otrzymano: 9 XI 2010 r.

Zaakceptowano: 20 XI 2010 r.