

Tadeusz M. Zielonka

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik katedry: prof. dr hab. med. K.A. Wardyn

Angiogeneza w chorobach śródmiąższowych płuc

Angiogenesis in interstitial lung diseases

Abstract

Interstitial lung diseases (ILD) constitute a large group of disorders characterized by various etiology and pathogenesis. Inflammation and pulmonary fibrosis are the most important processes in the course of ILD. Disease causes the decrease of the gas diffusion in the lungs and provokes hypoxia. Chronic inflammation and hypoxia are strong stimulus of neovascularization. Neoangiogenesis is a principal response of vessels to inflammation. The critical importance of tumor angiogenesis in the development and metastatic spread of tumors is proved. Relations of ILD with neoplasma have been observed. Neovascularization takes an important role in wound healing allowing the cells to flow into damaged structures. Recently, pulmonary fibrosis has been deemed to result from abnormal wound healing in the lung in response to injury to the alveolar epithelium. Angiogenesis participates in pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. More and more data suggest the role of angiogenesis in pathogenesis of other ILDs, such as granulomatosis, fibrosis and vasculitis. The mechanism of angiogenesis in ILD is not clear yet. New data concerning participation of neoangiogenesis in pathogenesis of ILD created target for new drugs. Thalidomide, a strong antiangiogenic drug was used successfully in the some cases of ILD.

Key words: interstitial lung diseases, pathogenesis, angiogenesis

Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 52–60

Streszczenie

Choroby śródmiąższowe płuc to bardzo duża grupa schorzeń o różnej etiologii i patogenezie. Dominującymi zaburzeniami w tych chorobach są przewlekłe zapalenie i włóknienie płuc. Procesy te, upośledzając dyfuzję gazów w płucach, prowadzą do hipoksji. Zarówno przewlekłe zapalenie, jak i hipoksja są bardzo silnymi bodźcami do nowotworzenia naczyń krwionośnych. Szczególnie ważną rolę odgrywa angiogeneza w chorobach nowotworowych, gdyż przyczynia się do wzrostu guza i tworzenia przerzutów. Zaobserwowano związki chorób śródmiąższowych płuc z nowotworami. Angiogeneza bierze również udział w procesie gojenia ran, umożliwiając napływ komórek do uszkodzonych struktur. Sugeruje się, że włóknienie płuc jest spowodowane zaburzonym procesem gojenia się ran. Wszystkie te obserwacje wskazują na udział angiogenezy w patogenezie śródmiąższowych chorób płuc. Udowodniono, że nowotworzenie naczyń krwionośnych odgrywa istotną rolę w rozwoju samoistnego włóknienia płuc. Coraz więcej danych wskazuje na udział neowaskularyzacji także w innych chorobach śródmiąższowych płuc, zarówno ziarniniakowych, jak i przebiegających z włóknieniem płuc lub z zapaleniem naczyń krwionośnych. Mechanizm tego procesu nie jest jeszcze w pełni wyjaśniony. Potwierdzenie udziału nowotworzenia naczyń krwionośnych w patogenezie chorób śródmiąższowych płuc stworzy możliwości zastosowania w leczeniu tych schorzeń nowych leków hamujących angiogenezę. W wybranych przypadkach w leczeniu tych chorób wykorzystywano już z powodzeniem inhibitory angiogenezy (np. talidomid).

Słowa kluczowe: choroby śródmiąższowe płuc, patogeneza, angiogeneza

Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 52–60

Adres do korespondencji: dr med. Tadeusz M. Zielonka, Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej WUM, ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa, tel./faks: (022) 639 21 90; e-mail: tmzielonka@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 14.05.2008 r.
Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 0867–7077

Choroby śródmiąższowe płuc

Choroby śródmiąższowe płuc (ILD, *interstitial lung diseases*) to bardzo duża, licząca ponad 150 jednostek, niejednorodna grupa schorzeń układu oddechowego o znanej lub nieznannej etiologii [1]. Zmiany śródmiąższowe w płucach mogą być spowodowane wdychaniem antygenów nieorganicznych (pylice) lub organicznych (alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych), stosowaniem leków, napromienieniem klatki piersiowej itp. [2–5]. Bardzo często dochodzi do zmian śródmiąższowych w płucach w przebiegu chorób tkanki łącznej [6]. Zmiany te mogą też być spowodowane, szczególnie u dzieci, różnego typu zakażeniami (np. adenowirusem, *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*) [7]. Jednak etiologia większości tych chorób nie jest znana. Dotyczy to także najczęściej występującychILD, takich jak samoistne włóknienie płuc [8] i sarkoidoza [9]. Nie są to rzadkie schorzenia, gdyż powodują 15% wszystkich konsultacji specjalistycznych [10]. Chorobowość naILD w Stanach Zjednoczonych oceniono na 67 zachorowań na 100 tys. kobiet i 82 na 100 tys. mężczyzn [10].

Tworzenie nowych naczyń krwionośnych

WILD często dochodzi do upośledzenia dyfuzji gazów w płucach, głównie za sprawą pogrubienia bariery pęcherzykowo-włośniczkowej [11]. Powoduje to przewlekłą hipoksję, która jest silnym bodźcem do neowaskularyzacji [12, 13]. Powstawanie nowych naczyń krwionośnych jest możliwe w wyniku waskulogenezy lub angiogenezy. Waskulogeneza to nowotworzenie naczyń krwionośnych przez różnicowanie się komórek śródbłonna *de novo* na bazie komórek macierzystych (angioblastów) [14]. Odgrywa ona istotną rolę w embriogenezie i organogenezie, ale w dorosłym życiu człowieka występuje bardzo rzadko. Po zakończeniu okresu płodowego powstawanie nowych naczyń krwionośnych odbywa się głównie na bazie już istniejących — tzw. angiogeneza [15]. Odgrywa ona istotną rolę w niektórych stanach fizjologicznych, takich jak cykl menstruacyjny, implantacja i rozwój zarodka, przerost mięśni u sportowców oraz gojenie się ran [16–19]. Fizjologiczna angiogeneza u dorosłych zachodzi również w krezce jelita [20]. Angiogeneza bierze udział w patogenezie wielu chorób. Od ponad stu lat wiadomo, że powiększanie się guzów i tworzenie się przerzutów wymaga proliferacji naczyń krwionośnych [21, 22]. W warunkach fizjologicznych tworzenie się nowych naczyń jest bardzo ograniczone, gdyż u zdrowych osób podziałowi ulega zaledwie 0,01% komórek śródbłonna [23]. Nasilenie angiogenezy zależy od stanu równowagi między działaniem czynników pobudza-

jących i hamujących ten proces. U zdrowych osób zdecydowanie dominują czynniki antyangiogenne. Pod wpływem hipoksji lub innych przewlekłych bodźców dochodzi do przewagi czynników proangiogennych, co uruchamia nowotworzenie się naczyń krwionośnych. Wiele czynników pobudzających angiogenezę, takich jak interleukina 1 (IL-1), IL-6, IL-8, zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF, *basic fibroblast growth factor*), płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*), czynnik martwicy nowotworu α (TNF α , *tumor necrosis factor α*), prostaglandyna E₂ oraz śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) są także silnymi cytokinami prozapalnymi [24–27]. Natomiast czynniki hamujące angiogenezę, takie jak IL-10, IL-12, interferon α (INF α , *interferon-alpha*), INF γ , przekształcający czynnik wzrostu β (TGF β), trombospondyna, angiostatyna i aktywna witamina D₃ wywierają również działanie przeciwzapalne [24, 26, 28]. Z tego powodu przewlekłe zapalenie jest silnie związane z angiogenezą [23, 29]. Przewlekły stan zapalny pęcherzyków płucnych (*alveolitis*) to jeden z głównych procesów w przebieguILD. Ważną rolę w rozwoju tych chorób odgrywa zaburzenie równowagi między czynnikami pobudzającymi a hamującymi zapalenie [30], co może równocześnie zachwiać równowagę między czynnikami pro- i antyangiogennymi. Mimo tak silnych przesłanek teoretycznych wskazujących na udział angiogenezy w patogenezieILD, rola tego procesu w tych chorobach nie jest jeszcze dobrze poznana.

Samoistne włóknienie płuc

Samoistne włóknienie płuc (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*) to typowaILD charakteryzująca się przewlekłym zapaleniem oraz odkładaniem złogów kolagenu w śródmiąszu z postępującym i nieodwracalnym uszkodzeniem płuc. Przyczyna choroby nie jest znana. Jedną z hipotez tłumaczy rozwójIPF zaburzoną mechanizmem gojenia się ran [31], w którym istotną rolę odgrywa proces angiogenezy [19]. Już w 1963 roku Turner-Warwick [32] sugerowała nowotworzenie naczyń w przebieguIPF na podstawie oceny morfologicznej wycinków z płuc, w których widoczne były anastomozy między krążeniem płucnym i układowym. W latach 90. XX w. stwierdzono nowotworzenie naczyń krwionośnych w płucach szczurów, u których indukowano włóknienie płuc bleomycyną [33]. W 1997 roku Zielonka i wsp. [34] wykazali, że surowice chorych naIPF zawierają czynniki pobudzające angiogenezę. Aktywność angiogenna tych surowic nie była związana ze stężeniem cytokin proangiogennych, takich jak IL-6 i IL-8 [35, 36].

W następnych latach Keane i wsp. [37] stwierdzili zwiększoną aktywność angiogenną w mięszu płucnym chorych na IPF, a także w eksperymentalnym modelu włóknienia płuc wywołanego bleomycyną [38]. Wyniki badań mikroskopowych potwierdziły nowotworzenie naczyń krwionośnych w przebiegu IPF, chociaż gęstość naczyń w płucach chorych na IPF jest znacznie mniejsza niż u osób zdrowych [39]. W przeciwieństwie do chorych z włóknieniem płuc w przebiegu twardziny, u chorych na IPF nie stwierdzono zwiększonej proliferacji komórek śródbłonna w płucach [39]. Zdaniem Renzoni [39] u chorych na IPF dochodzi do redystrybucji naczyń krwionośnych w płucach z zamknięciem naczyń w ogniskach włóknienia, co dodatkowo upośledza dyfuzję gazów. Liczba naczyń krwionośnych w płucach chorych na IPF rośnie w miarę oddalania się od przegród pęcherzykowych. Nie jest łatwo odpowiedzieć na pytanie, czy w płucach chorych na IPF jest więcej czy mniej naczyń krwionośnych w stosunku do osób zdrowych. Ebina i wsp. [40] wykazali w IPF zarówno zwiększenie gęstości naczyń włosowatych, jak i zmniejszenie unaczynienia płuc w pewnych obszarach. Utrudnia to jednoznaczna odpowiedź na pytanie, czy angiogeneza jest częścią rozwoju włóknienia płuc czy elementem strategii obrony płuc przed włóknieniem. Wciąż otwarte jest także pytanie, czy przebudowa naczyniowa jest ważnym czy pobocznym elementem patogenezy włóknienia płuc. Niewątpliwie w przebiegu włóknienia płuc dość szybko dochodzi do nowotworzenia naczyń krwionośnych. Po zadziałaniu czynnika uszkodzającego płuca dochodzi do rozwoju reakcji zapalnej, która rozpoczyna proces gojenia. Tworzeniu się ziarniny od początku towarzyszy pojawienie się nowych naczyń krwionośnych [41]. Do włóknienia płuc dochodzi w wyniku zaburzenia odnowy nabłonka oddechowego, nadmiernej proliferacji fibroblastów i zwiększonej aktywności białek macierzy pozakomórkowej.

Podkreśla się nie tylko związki włóknienia płuc z gojeniem się ran, lecz również z procesem nowotworowym [41]. W przebiegu IPF znacznie częściej występują nowotwory złośliwe, głównie rak płuca [42]. Folkman [43] zauważył, że proces rozrostowy nie mógłby się rozwijać bez nowotworzenia naczyń krwionośnych. Związki z rakiem potwierdzono nie tylko u chorych na IPF, ale też w innychILD [44]. Zbieżność biologii nowotworów i włóknienia płuc stała się ważnym argumentem świadczącym o udziale angiogenezy w chorobach przebiegających z włóknieniem płuc [45].

Ukazały się jednak doniesienia o zmniejszonym stężeniu ważnego czynnika proangiogenego, jakim jest VEGF, w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego chorych na IPF [46, 47]. Z kolei Simler

i wsp. [48] obserwowali zwiększone stężenie VEGF w surowicach chorych na IPF. Stwierdzili również korelację między stężeniem VEGF a nasileniem zmian w tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości i odwrotną zależność w stosunku do zaburzeń pojemności życiowej [48]. W badaniu tym oceniano jednak wielkość zaburzeń czynnościowych płuc po upływie 6 miesięcy od pomiaru stężenia VEGF w surowicy. U chorych na IPF ze zwiększoną aktywnością angiogenną (mierzoną stężeniem VEGF w surowicy) zauważono proporcjonalnie większe zmniejszenie pojemności życiowej (VC, *vital capacity*) po pół roku obserwacji [48]. W badaniach autorów niniejszej pracy nie obserwowano powiązań aktywności angiogennej surowic chorych na IPF z wynikami badań spirometrycznych [49]. Jednak w bardzo dużej grupie, liczącej ponad 200 chorych naILD (w tym 32 chorych na IPF), stwierdzono dodatnią korelację między zdolnością dyfuzyjną płuc dla tlenu węgla a aktywnością angiogenną surowic tych chorych [50]. Jest to ciekawa obserwacja, gdyż, jak wiadomo, zdolność dyfuzyjna płuc zależy nie tylko od wielkości wentylacji i grubości bariery pęcherzykowo-włośniczkowej, ale również od unaczynienia pęcherzyków płucnych.

Polekowe włóknienie płuc

Samoistne włóknienie płuc to tylko jedna z wielu form włóknienia płuc. Liczne prace, głównie w modelu eksperymentalnym, w którym podawano zwierzętom bleomycynę, potwierdziły zwiększone nowotworzenie naczyń krwionośnych we włóknieniu płuc spowodowanym lekami [33, 38, 51, 52]. W badaniach prowadzonych przez autora stwierdzono, że aktywność angiogenna surowic chorych z polekowym włóknieniem płuc nie różniła się od aktywności surowic osób zdrowych [49]. Ocenę aktywności angiogennej surowic chorych z polekowym włóknieniem płuc wykonano w nieaktywnej fazie choroby, gdyż po rozpoznaniu przyczyny zmian w płucach zaprzestawano podawania szkodliwego leku. Chorzy z polekowym włóknieniem płuc mieli podobny stopień zaburzeń czynnościowych i zmian radiologicznych w płucach jak chorzy na IPF, ale aktywność angiogenna surowic w obu grupach różniła się znamienne [49, 53]. Wyniki te wskazują, że nowotworzenie naczyń krwionośnych zależy od aktywności procesu, a nie od stopnia zwłóknienia płuc. Wszystkie badania nad włóknieniem płuc powodowanym stosowaniem bleomycyny wykonywano w okresie ostrej ekspozycji na lek i dotyczyły zmian mikroskopowych w płucach, bez oceny aktywności angiogennej w surowicy. Ostatnio Budrick i wsp. [52] wykazali, że do polekowego włóknienia płuc dochodzi pod wpływem zahamowania przebudowy naczyniowej.

Śródmiąszowe zapalenia płuc

Oprócz samoistnej postaci włóknienia płuc, nowa międzynarodowa klasyfikacja *European Respiratory Society/American Thoracic Society* (ATS/ERS) wyróżnia jeszcze 6 typów śródmiąszowego zapalenia płuc, takich jak ostre śródmiąszowe zapalenie płuc (AIP, *acute interstitial pneumonia*), nieswoiste śródmiąszowe zapalenie płuc (NSIP, *nonspecific interstitial pneumonia*), samoistne organizujące się zapalenie płuc (COP, *cryptogenic organizing pneumonia*), zapalenie oskrzelików ze śródmiąszową chorobą płuc (RB-ILD, *respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease*), złączające się śródmiąszowe zapalenie płuc (DIP, *desquamative interstitial pneumonia*), limfocytarne śródmiąszowe zapalenie płuc (LIP, *lymphoid interstitial pneumonia*) [54]. Wśród tych typów najlepiej udokumentowane jest występowanie nowotworzenia naczyń krwionośnych u chorych na COP, u których wykazano zwiększoną ekspresję proangiogennych cytokin, takich jak VEGF, bFGF oraz chemokin CXCR3 [55, 56]. Grupa chemokin CXC odgrywających istotną rolę w regulacji procesu angiogenezy charakteryzuje się obecnością cysteinowych reszt aminokwasowych. Lappi-Blanco i wsp. [57] sugerują nawet, że nowe włókniki są liczniejsze w typowych dla COP poliploidalnych ogniskach mas łącznotkankowych w świetle pęcherzyków płucnych w porównaniu z siecią naczyń w ogniskach włóknienia w śródmiąszu płuc u chorych na IPF. W badaniach autora obserwowano zwiększoną aktywność angiogenną surowic chorych na COP, ale była ona znamiennej mniejsza w porównaniu z chorymi na IPF [49, 58].

W badaniach oceniających unaczynienie płuc u chorych na IPF i NSIP w stosunku do osób zdrowych stwierdzono w obu chorobach zmniejszenie zarówno unaczynienia, jak i ekspresji mRNA VEGF w pneumocytach [59]. Wyniki wcześniejszych badań Nakayamy i wsp. [60] wykazały znamienne większe stężenie chemokin proangiogennych w surowicy i w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL, *bronchoalveolar lavage*) chorych na IPF w porównaniu z chorymi na NSIP.

Pylice

Do zmian zapalnych i włóknistych w płucach dochodzi także pod wpływem wdychania pyłów nieorganicznych, szczególnie krzemu i azbestu [61]. Pylice, podobnie jak IPF, charakteryzują się częstszym rozwojem raka płuca [62]. Chociaż mechanizm włóknienia płuc powstającego pod wpływem pyłów nieorganicznych wydaje się zbliżony do tego, jaki obserwuje się we włóknieniu wywołanym

bleomycyną, to brakuje doniesień o roli angiogenezy w pylicach. W doświadczeniach autora pracy wykazano zwiększoną aktywność angiogenną surowic chorych na krzemicę i była ona porównywalna z aktywnością surowic chorych na IPF [53, 63]. Pośrednio obserwacje te potwierdzają doniesienia wskazujące na pobudzenie przez krzemionkę i azbest produkcji chemokin i cytokin biorących udział w procesie nowotworzenia naczyń krwionośnych (np. PDGF, TGF β , IL-8, IGF-1, TNF α) [61, 64, 65]. Problem angiogenezy w tych chorobach wymaga jeszcze dalszych badań.

Choroby tkanki łącznej

Od dawna znany był udział angiogenezy w przewlekłych zmianach zapalnych w przebiegu chorób tkanki łącznej. Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), łuszczyca i twardzina należały do jednych z pierwszych przewlekłych chorób zapalnych, w których wykazano udział neowaskularyzacji w patogenezie choroby [66–68]. U zdecydowanej większości chorych na RZS, twardzinę, układowy toczeń rumieniowaty (SLE, *systemic lupus erythematosus*) dochodzi do rozwoju zmian w układzie oddechowym [69]. Rzadziej zmiany płucne występują w zapaleniu skórno-mięśniowym i wielomięśniowym, w zespole Sjögrena, w mieszanej chorobie tkanki łącznej (MCTD, *mixed connective tissue disease*), zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa i łuszczycowym zapaleniu stawów. Szczególnie dużo prac poświęcono nowotworzeniu naczyń u chorych na RZS [66, 70–73]. Stwierdzono, że błona maziowa u tych chorych jest bogata w nowopowstałe naczynia krwionośne, które umożliwiają napływ komórek zapalnych do zmienionych stawów, co podtrzymuje miejscowy stan zapalny [70]. Wykazano, że nasiloną angiogenezą świadczy o aktywności tej choroby [71]. W surowicach chorych na RZS stwierdzono zwiększone stężenie VEGF [72, 73], a zablokowanie działania tej cytokiny zmniejszało nasilenie zmian zapalnych w stawach [74]. W patogenezie RZS biorą udział liczne cytokiny, chemokiny, cząsteczki adhezyjne i enzymy uczestniczące także w angiogenezie, takie jak TNF α , IL-1, IL-8, IL-13, IL-15 VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*), integryny, płytkowo-śródbłonkowe cząsteczki adhezyjne oraz metaloproteinazy [66, 75]. Koch i wsp. [76] wykazali udział w patogenezie RZS chemokin CXC, białka 78 (ENA-78, *epithelial-neutrophil activating protein*), które pobudzają angiogenezę w innychILD. Wiele leków stosowanych obecnie w leczeniu RZS, jak chociażby leki modyfikujące, które blokują działanie TNF α (np. infliximab) lub talidomid, hamują angiogenezę [77].

W przeciwieństwie do licznych doniesień dotyczących angiogenezy w RZS, znacznie mniej wiemy o roli nowotworzenia naczyń krwionośnych w innych przewlekłych chorobach tkanki łącznej. O udziale tego procesu w patogenezie SLE świadczyć może wzmożona produkcja proangiogennych chemokin lub ich receptorów, takich jak VCAM-1, IP-10 (*interferon gamma-inducible protein 10*), MCP-1 (białko przyciągające monocyty), RANTES (*regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted*) w aktywnych okresach choroby [78, 79]. W SLE również skuteczne było podawanie talidomidu, wykazującego silne działanie antyangiogenne [80]. Nie wiele jest doniesień wskazujących na udział angiogenezy w innych chorobach tkanki łącznej, takich jak zapalenie wielomięśniowe i skórno-mięśniowe, MCTD lub zespół Sjögrena. W badaniach autora pracy stwierdzono zwiększoną aktywność angiogenną surowic chorych z płucnymi zmianami w przebiegu nie tylko RZS, lecz w równym stopniu także w zapaleniu skórno-mięśniowym, SLE, MCTD i łuszczykowym zapaleniu stawów [81, 82]. Stosunkowo najslabsza reakcja widoczna była u chorych na MCTD, u których obserwuje się zmiany twardzinopodobne [81]. Być może wiąże się to z zahamowaniem nowotworzenia naczyń krwionośnych, które jest charakterystyczne dla twardziny, będącej częścią składową tej choroby. Doniesienia innych autorów wskazują na rolę proangiogennych chemokin z grupy C-C oraz zwiększoną ekspresję MCP-1, MIP-1 α (*macrophage inflammatory protein*) i RANTES u osób z zapaleniami miopatii [83, 84].

Twardzina uogólniona

Odrębnego komentarza wymaga problem angiogenezy w twardzinie uogólnionej, w przebiegu której u 80% chorych dochodzi do włóknienia płuc [6]. Już w latach 80. XX w. wyniki badań warszawskiego ośrodka dermatologicznego wskazywały na rolę angiogenezy w patogenezie tej choroby [85–87]. Stwierdzono zwiększoną aktywność angiogenną surowic chorych z ograniczoną postacią twardziny [85, 88], ale w postaci uogólnionej zaobserwowano hamujący wpływ surowic na angiogenezę [85–87]. W zaawansowanych stadiach choroby stwierdzono nie tylko nasilone włóknienie, ale również zmniejszone unaczynienie skóry [89]. W surowicy chorych na twardzinę obserwowano w początkowych stadiach choroby zwiększone stężenie VEGF [68], które korelowało z nasileniem zmian czynnościowych i radiologicznych w płucach [90]. Ostatnio Mackiewicz i wsp. [91] próbowali wyjaśnić te sprzeczne doniesienia obserwowanym przez nich zaburzeniem równowagi między zwiększonym stężeniem VEGF

w surowicy a zmniejszoną ekspresją jego receptorów oraz lokalnym niedoborem cytokiny. W prowadzonych przez autora badaniach u wszystkich chorych na twardzinę ze zmianami w płucach stwierdzono silny hamujący wpływ surowic na angiogenezę [35, 81, 92]. Antyangiogeny efekt u tych chorych był widoczny nie tylko w stosunku do surowic chorych na inneILD i osób zdrowych, lecz również w stosunku do kontroli z PBS [35, 81]. Wyniki tych badań sugerowały występowanie w surowicy chorych na twardzinę czynników hamujących angiogenezę. Jednym z nich być może jest endostatyna, której zwiększone stężenie w surowicy obserwowano u chorych na twardzinę [93]. D'Alessio i wsp. [94] sugerowali, że zmniejszenie aktywności angiogennej surowic chorych na twardzinę jest spowodowane działaniem metaloproteinazy 12 na aktywator plasminogenu. Hamujący wpływ na nowotworzenie się naczyń krwionośnych może mieć również lokalne zmniejszenie stężenia kalikreiny 9, 11 i 12 [95]. Wiele wskazuje na to, że upośledzenie angiogenezy w twardzinie jest spowodowane zarówno nadmiarem czynników hamujących ten proces (np. endostatyny), jak i zaburzeniem sygnalizacji przez VEGF spowodowanym miejscowym niedoborem receptorów VEGF przy równoczesnym jego nadmiarze w surowicy [68, 91]. Ostatnio Giusti wykazał, że zaburzone różnicowanie komórek śródbłonna naczyń krwionośnych obserwowane u chorych na twardzinę jest uwarunkowane genetycznie [96].

Zapalenia naczyń krwionośnych

Do zaburzeń na podłożu autoimmunologicznym zalicza się również schorzenia z grupy zapaleń naczyń krwionośnych (*vasculitis*). Są to choroby układowe, w przebiegu których często obserwuje się zmiany w płucach (np. w ziarniniakowatości Wegenera, zespole Churga-Strauss). W chorobach tych dochodzi do znacznego uszkodzenia naczyń krwionośnych, ale poznano udział angiogenezy w patogenezie tych zmian. Ukazały się doniesienia dotyczące głównie neowaskularyzacji w chorobie Kawasaki, które wskazywały na zwiększenie stężenia VEGF w surowicy chorych oraz na skuteczność leczenia antyangiogenego [97, 98]. Ostatnio Pecorella i wsp. [99] opisali nowotworzenie naczyń krwionośnych na dnie oka chorego na ziarniniakowatość Wegenera. Wyniki badań autora pracy wykazały zwiększoną aktywność angiogenną surowic chorych na ziarniniakowatość Wegenera, porównywalną do tej, którą obserwowano u chorych na RZS lub IPF [81, 92]. O zwiększonym udziale angiogenezy w patogenezie tej choroby świadczyć może również obserwowane przez Li i wsp. [100] zwiększenie w surowicy cho-

rych stężenia VEGF, które korelowało z aktywnością choroby. Wcześniej zidentyfikowano haptoglobinę jako czynnik proangiogeny odgrywający ważną rolę w nowotworzeniu naczyń krwionośnych w przebiegu zapaleń naczyń [101]. Również wykrycie zwiększonych stężeń we krwi cząsteczek adhezyjnych biorących udział w angiogenezie, takich jak E-selektyna, sICAM-1 (*soluble intercellular adhesion molecule*), VCAM-1, a także trombo-modulina, sugeruje udział nowotworzenia się naczyń krwionośnych w patogenezie tych chorób [102, 103]. Zwiększona produkcja IL-8, silnego czynnika zarówno prozapalnego, jak i proangiogenego, u chorych na ziarniniakowatość Wegenera to kolejny argument potwierdzający tę hipotezę [104].

Sarkoidoza

Doniesienia o możliwym udziale angiogenezy w sarkoidozie ukazywały się już od dłuższego czasu, ale, w przeciwieństwie do IPF, nowotworzenie naczyń krwionośnych nie jest powszechnie uznanym elementem patogenezy tej choroby [9]. Już w 1986 roku Okabe i Takaku [105] zaobserwowali *in vitro*, że makrofagi chorych na sarkoidozę produkują czynniki pobudzające proliferację komórek śródbłonna naczyń krwionośnych. W 1989 roku ukazały się doniesienia wskazujące na pobudzanie angiogenezy zarówno przez komórki z płynu z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego chorych na sarkoidozę [106], jak i przez nadsącz materiału uzyskanego z BAL [107]. Nowotworzenie naczyń krwionośnych było stwierdzone w przebiegu zmian sarkoidalnych w narządzie wzroku [108, 109]. Natomiast w płucach, oskrzelach, nerkach i mięśniach obserwowano zmiany naczyniowe o typie ziarniniakowatego zapalenia naczyń krwionośnych i mikroangiopatii [110–112]. Ocena mikroskopowa ziarniniaków sarkoidalnych wykazała, że w centralnej części sieć naczyń krwionośnych jest zmniejszona, podczas gdy na obwodzie jest większa niż w zdrowych tkankach [113, 114]. W latach 90. XX w. autor pracy zwrócił uwagę na zwiększoną aktywność angiogenną surowic chorych na sarkoidozę [34, 115]. Była ona związana ze stadiem choroby. Znamienne większą aktywność angiogenną stwierdzono w surowicy chorych na sarkoidozę w fazie drugiej w stosunku do pierwszej i trzeciej [115, 116]. W miarę narastania radiologicznych cech włóknienia płuc aktywność angiogenna surowic chorych na sarkoidozę zmniejszała się. Zaobserwowano również większą aktywność angiogenną surowic u chorych z pozapłucnymi lokalizacjami zmian sarkoidalnych [115, 116]. Obserwacje te wspierają późniejsze prace Sekiya i wsp. [117], którzy w 2003 roku wykazali, że stężenie VEGF

w surowicy wzrasta u chorych z pozapłucną sarkoidozą. Autor pracy wykazał również zwiększoną aktywność angiogenną homogenatów komórek z BAL chorych na sarkoidozę [118]. Głównym źródłem aktywności angiogennej komórek uzyskanych z BAL okazały się komórki non-CD4⁺ i non-CD8⁺ [119].

Następne lata przyniosły wiele nowych dowodów na udział angiogenezy w patogenezie sarkoidozy. Tolnay i wsp. [120] wykazali zwiększoną ekspresję VEGF w ziarniniakach i makrofagach chorych na sarkoidozę. Stwierdzono również, że podwyższone stężenie VEGF w surowicy chorych na sarkoidozę zmniejsza się po skutecznym leczeniu kortykosteroidami [121]. U chorych na sarkoidozę wykazano również zwiększoną ekspresję w płynie z BAL innych czynników biorących udział w angiogenezie, takich jak IP-10, Mig (*monokine-induced by INF γ*), CXCL9 i endoteliny [122–124]. Wydaje się, że w sarkoidozie angiogeneza odgrywa ważną rolę w procesach regeneracyjnych, umożliwiając napływ komórek immunologicznych do miejsc zmienionych zapalnie. Równocześnie leki o działaniu hamującym angiogenezę, takie jak na przykład talidomid, są skuteczne w leczeniu zmian skórnych o typie tocznia odmrozinowego w przebiegu sarkoidozy odpornej na inne leki [125].

Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych

Chociaż alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (AZPP) jest jedną z najważniejszychILD, to nie ma zbyt wielu doniesień o udziale angiogenezy w tej chorobie. W przebiegu AZPP dochodzi do rozwoju ziarniniaków podobnych do tych, które obserwujemy w sarkoidozie, a w zaawansowanych stadiach choroby pojawia się włóknienie płuc, takie jak w IPF. W prowadzonych przez autora pracy badaniach stwierdzono, że surowice chorych na AZPP zawierają czynniki pobudzające angiogenezę [126, 127]. Aktywność surowic chorych na AZPP była największa ze wszystkich badanych surowic chorych naILD [34, 35]. Tylko nieliczne doniesienia wspierają te obserwacje. Najważniejsze są prace Navarro i wsp. [128], którzy opisali zwiększenie stężenia VEGF w surowicy chorych na AZPP. O udziale angiogenezy w patogenezie choroby pośrednio świadczy również wykrycie u chorych na AZPP zwiększonej aktywności niektórych metaloproteinaz (MMP-8, MMP-9) oraz cząsteczek adhezyjnych (E-selektyna, L-selektyna), które biorą udział w procesie nowotworzenia naczyń krwionośnych [129, 130]. U chorych na AZPP wykazano także *in vitro* korzystny wpływ talidomidu, który hamował uwalnianie przez makrofagi tych chorych wielu cytokin proangiogennych, takich jak TNF α , IL-12, IL-18 i IL-8 [131].

Angiogeneza w innych chorobach śródmiąższowych płuc

Bardzo niewiele wiadomo o roli angiogenezy w patogenezie innych ILD. W badaniach autora pracy obserwowano jeszcze hamujący wpływ na angiogenezę surowic chorych na płucną postać histiocytozy z komórek Langerhansa [63]. Wyniki te pozostają w sprzeczności z doniesieniami wskazującymi na pobudzenie angiogenezy w rozsianych postaciach tej choroby [132, 133]. W surowicy dzieci chorych na histiocytozę z komórek Langerhansa stwierdzono zwiększone stężenie VEGF, które zmniejszało się wraz ze skutecznym leczeniem [132]. Wykazano także u tych chorych korzystne działanie talidomidu [133]. Senechal i wsp. [134] obserwowali nowotworzenie naczyń krwionośnych w wycinkach zmienionych chorobowo narządów w przebiegu histiocytozy z komórek Langerhansa. Być może stwierdzone różnice wynikają z odmienności płucnej postaci choroby, z łagodnym, lokalnym rozrostem komórek Langerhansa i występujących głównie u dzieci rozsianych postaci o charakterze nowotworowym, w których z powodzeniem stosowano chemioterapię. Być może, podobnie jak w twardzinie, w histiocytozie z komórek Langerhansa odmienna jest aktywność angiogenna w postaci narządowej i uogólnionej.

Możliwość udziału angiogenezy w patogenezie choroby opisano także w eozynofilowym zapaleniu płuc [122]. Konieczne są jednak dalsze badania nad procesem nowotworzenia naczyń krwionośnych w ILD. Nie wyjaśniono jednoznacznie roli angiogenezy w tych chorobach. W procesach rozrostowych nadmierne tworzenie naczyń krwionośnych umożliwia wzrost guza i implantację przerzutów, co z pewnością jest zjawiskiem niekorzystnym. Z tego względu od lat poszukuje się w onkologii leków o działaniu antyangiogennym [135, 136]. Z kolei w chorobach niedokrwiennych wskazane jest nasilenie nowotworzenia naczyń włóścińcowych, pozwalających na stworzenie sprawnego krążenia obocznego. Wynaleziono już leki stymulujące angiogenezę, które są w fazie prób klinicznych [137, 138]. Konieczne jest precyzyjne określenie nie tylko roli, ale też mechanizmów procesu nowotworzenia naczyń w ILD. Umożliwi to poszukiwanie nowych sposobów leczenia tych chorób. Ma to szczególnie istotne znaczenie w chorobach przebiegających z włóknieniem płuc, w których nie znaleziono jeszcze skutecznego leczenia.

Podziękowanie

Autor składa podziękowania prof. Ewie Skopińskiej-Różewskiej za cenne uwagi pomocne przy tworzeniu tej pracy, a szczególnie za wskazanie tak pasjonującego tematu, jakim jest angiogeneza w chorobach śródmiąższowych płuc.

Piśmiennictwo

- Demedts M., Wells A.U., Anto J.M. i wsp. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (supl. 32): 2–16.
- de Vuyst P., Camus Ph. The past and present of pneumoconiosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2000; 6: 151–156.
- Jacobs R.L., Andrews Ch.P., Coalson J. Organic antigen-induced interstitial lung disease: diagnosis and management. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002; 88: 30–41.
- Camus Ph., Foucher P., Bonniaud Ph., Ask K. Drug-induced infiltrative lung disease. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (supl. 32): 93–113.
- Rancati T., Ceresoli G.L., Gagliardi G. i wsp. Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study. *Radiother. Oncol.* 2003; 67: 275–281.
- Lambin C., Bergoin C., Saelens T., Wallaert B. Interstitial lung disease in collagen vascular disease. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (supl. 32): 69–92.
- Chernick V. Interstitial lung disease in children: an overview. *Pediatr. Pulmonol.* 1999; 18: 30–38.
- King Jr T.E., Costabel U., Cordier J.F. i wsp. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 646–664.
- ATS/ERS/WASOG. Statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16: 149–173.
- Coalts D.B., Zumwalt R.E., Black W.C., Sobonya R.E. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 967–972.
- Wells A.U., Rubens M.B., du Bois R.M. i wsp. Functional impairment in fibrosing alveolitis: relationship to reversible disease on thin section computed tomography. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 280–285.
- Semenza G.L. Involvement of hypoxia-inducible factor 1 in pulmonary pathophysiology. *Chest* 2005; 128: 592–594. doi: 10.1378/chest.128.6_suppl.592S.
- Wagner E.J., Sanchez J., McClintock J.Y., Jenkins J., Moldobaeva A. Inflammation and ischemia-induced lung angiogenesis. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2007 doi:10.1152/ajplung.00369.2007.
- Rissau W., Flamme I. Vasculogenesis. *Am. Rev. Cell Dev. Biol.* 1995; 11: 73–91.
- Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature (Lond.)* 1997; 386: 671–674.
- Hazzard T.M., Stouffer R.L. Angiogenesis in ovarian follicular and luteal development. *Clin. Obstetrics Gynaecol.* 2000; 14: 883–900.
- Smith S.K. Angiogenesis and implantation. *Hum. Reprod.* 2000; 15 (supl. 6): 59–66.
- Hudlicka O., Brown M., Egginton S. Angiogenesis in skeletal and cardiac muscle. *Physiol. Rev.* 1992; 72: 369–417.
- Lingen M.W. Role of leukocytes and endothelial cells in the development of angiogenesis in inflammation and wound healing. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2001; 125: 67–71.
- Hansen-Smith F.M., Morris L. Patterns of physiological angiogenesis in adult mesentery. M.E. Madragoudakis *Angiogenesis: Models, Modulators, and Clinical Applications.* Plenum Press, NY 1998: 75–84.
- Goldman E. The growth of malignant disease in man and the lower animals with special reference to the vascular system. *Lancet* 1907; 2: 1236–1240.
- Kerbel R.S. Tumor angiogenesis: past, present and the future. *Carcinogenesis* 2000; 21: 505–515.
- Carmeliet P., Jain R.K. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000; 407: 249–257.
- Pepper M.S., Mandriota S.J., Vassalli J. i wsp. Angiogenesis-regulating cytokines: activities and interactions. U. Günthert, W. Birchmeier. *Current Topics in Microbiology and Immunology.* Vol. 213/II: Attempts to Understand Metastasis Formation II. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1996: 31–67.
- Folkman J., Brem H. Angiogenesis and inflammation. *Inflammation.* J.I. Gallin, I.M. Goldstein, R. Snyderman. *Basic Principles and Clinical Correlates.* Second Edition. Raven Press Ltd New York 1992: 821–839.
- Agostini C., Semenzato G. Cytokines in sarcoidosis. *Sem. Respir. Infect.* 1998; 13: 184–196.
- Yoshida S., Ono M., Shono T. i wsp. Involvement of interleukin-8, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in tumor necrosis alpha-dependent angiogenesis. *Mol. Cell Biol.* 1997; 17: 4015–4023.
- Di Pietro L.A. Thrombospondin as a regulator of angiogenesis. *EXS* 1997; 79: 295–314.
- Griffioen A.W., Molema G. Angiogenesis: potentials for pharmacologic intervention in the treatment of cancer, cardiovascular diseases, and chronic inflammation. *Pharmacol. Rev.* 2000; 52: 237–268.
- Keane M.P., Strieter R.M. The importance of balanced pro-inflammatory and anti-inflammatory mechanisms in diffuse lung disease. *Respir. Res.* 2002; 3: 5–11.
- Strieter R.M. Pathogenesis and natural history of usual interstitial pneumonia. *Chest* 2005; 128: 526–532.

32. Turner-Warwick M. Precapillary systemic-pulmonary anastomoses. *Thorax* 1963; 18: 225-237.
33. Peao M.N., Aguiar A.P., DeSa C.M., Grande N.R. Neof ormation of blood vessels in association with rat lung fibrosis induced by bleomycin. *Anat. Rec.* 1994; 238: 57-67.
34. Zielonka T.M., Demkow U., Kowalski J. i wsp. Ocena aktywności angiogennej surowic chorych na śródmiąszkowe choroby płuc. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1997; 65: 754-760.
35. Zielonka T.M., Demkow U., Filewska M. i wsp. Angiogenic activity of sera from interstitial lung diseases patients to IL-6, IL-8, IL-12 and TNF α serum level. *Centr. Eur. J. Immunol.* 2007; 32: 53-60.
36. Zielonka T.M., Demkow U., Szopiński J. i wsp. Modulacja angiogenezy przez surowice chorych na śródmiąszkowe choroby płuc (ILD) w zależności od poziomu ACE, IL-6 i IL-8. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1998; 68 (supl. 2): 51.
37. Keane M.P., Arenberg D.A., Lynch J.P. III i wsp. The CXC chemokines, IL-8 and IP-10, regulate angiogenic activity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Immunol.* 1997; 159: 1437-1443.
38. Keane M.P., Belperio J.A., Moore T.A. i wsp. Neutralization of the CXC chemokine, macrophage inflammatory protein-2, attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *J. Immunol.* 1999; 162: 5511-5518.
39. Renzoni E.A., Walsh D.A., Salmon M. i wsp. Interstitial vascularity in fibrosing alveolitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 438-443. doi: 10.1164/rccm.200202-135OC.
40. Ebina M., Shimizukawa M., Shibata N. i wsp. Heterogeneous increase in CD34-positive alveolar capillaries in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 1203-1208.
41. Selman M., King T.E., Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 136-151.
42. Aubry M.C., Myers J.L., Douglas W.W. i wsp. Primary pulmonary carcinoma in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Mayo Clin. Proc.* 2002; 77: 763-770.
43. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N. Engl. J. Med.* 1971; 285: 1182-1186.
44. Artinian V., Kvale K.A. Cancer and interstitial lung disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2004; 10: 425-434. doi: 10.1097/00063198-200409000-00017.
45. Tzouvelekis A., Anevlevs S., Bouras D. Angiogenesis in interstitial lung diseases: a pathogenetic hallmark or a bystander? *Respir. Res.* doi: 10.1186/1465-9921-7-82, May 2006.
46. Koyama S., Sato E., Haniuda M. i wsp. Decreased level of vascular endothelial growth factor in bronchoalveolar lavage fluid of normal smokers and patients with pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 382-385.
47. Meyer K.C., Cardoni A., Xiang Z.Z. Vascular endothelial growth factor in bronchoalveolar lavage from normal subjects and patients with diffuse parenchymal lung disease. *J. Lab. Clin. Med.* 2000; 135: 332-338.
48. Simler N.R., Brenchley P.E., Horrocks A.W. i wsp. Angiogenic cytokines in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Thorax* 2004; 59: 581-585.
49. Zielonka T.M., Demkow U., Filewska M. i wsp. Modulatory effect of sera from patients with various types of pulmonary fibrosis on mononuclear cells-induced angiogenesis in relation to pulmonary function. *J. Physiol. Pharmacol.* 2008; 59 (supl. 6): 771-779.
50. Zielonka T.M., Demkow U., Filewska M. i wsp. Relationships between angiogenic activity of sera from interstitial lung disease (ILD) patients and lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (supl. 38): 106.
51. Keane M.P., Belperio J.A., Arenberg D.A. i wsp. IFN-gamma-inducible protein-10 attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via inhibition of angiogenesis. *J. Immunol.* 1999; 163: 5686-5692.
52. Burdick M.D., Murray L.A., Keane M.P. i wsp. CXCL11 attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via inhibition of vascular remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 261-265.
53. Zielonka T.M., Demkow U., Filewska M. i wsp. The influence of sera from interstitial lung diseases ILD patients on angiogenesis. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (supl. 31): 75.
54. ATS/ERS. Interdisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Joint Statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1171-1181.
55. Lappi-Blanco E., Soini Y., Kinnula V., Paakko P. VEGF and bFGF are highly expressed in intraluminal fibromyxoid lesions in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *J. Pathol.* 2002; 196: 220-227.
56. Belperio J.A., Keane M.P., Burdick M.D. i wsp. Critical role for CXCR3 chemokine biology in the pathogenesis of bronchiolitis obliterans syndrome. *J. Immunol.* 2002; 169: 1037-1049.
57. Lappi-Blanco E., Kaarteenaho-Wiik R., Soini Y., Risteli J., Paakko P. Intraluminal fibromyxoid lesions in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia are highly capillarized. *Hum. Pathol.* 1999; 30: 1192-1196.
58. Zielonka T.M., Demkow U., Filewska M. i wsp. Angiogeneza a choroby śródmiąszkowe płuc. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2001; 69: 491-492.
59. Tachihara A., Jin E., Matsuoka T. i wsp. Critical roles of capillary endothelial cells for alveolar remodeling in nonspecific and usual interstitial pneumonias. *J. Nippon Med. Sch.* 2006; 73: 203-213.
60. Nakayama S., Mukae H., Ishii H. i wsp. Comparison of BALF concentrations of ENA-78 and IP10 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Respir. Med.* 2005; 99: 1145-1151. doi: 10.1016/j.rmed.2005.02.021.
61. Mossman B.T., Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *State of the art. Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1666-1680.
62. Weill H., McDonald J.C. Exposure to crystalline silica and risk of lung cancer: the epidemiological evidence. *Thorax* 1996; 51: 97-102.
63. Zielonka T.M., Demkow U., Filewska M. i wsp. Angiogenic activity of sera from silicosis and pulmonary Langerhans cell histiocytosis patients in relation to lung function tests. *J. Physiol. Pharmacol.* 2008; 59 (supl. 6): 781-789.
64. Brody A.R. Occupational lung disease and the role of peptide growth factors. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 1997; 3: 203-208.
65. Borm P.J., Schins R.P. Genotype and phenotype in susceptibility to coal workers' pneumoconiosis. The use of cytokines in perspective. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (supl. 32): 127-133.
66. Szekanecz Z., Szegedi G., Koch A.E. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *J. Invest. Med.* 1998; 46: 27-41.
67. Detmar M., Brown L.F., Claffey K.P. i wsp. Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *J. Exp. Med.* 1994; 180: 1141-1146.
68. Distler O., del Rosso A., Giacomelli R. i wsp. Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis: increased levels of vascular endothelial growth factor are a feature of the earliest disease stages and are associated with the absence of fingertip ulcers. *Arthritis Res.* 2002; 4: R11. Published online 2002 August 30.
69. Wells A.U. Lung disease in association with connective tissue diseases. D. Oliveri, R.M. du Bois. *Interstitial Lung Diseases. Eur. Respir. Mon.* 2000; 14: 137-146.
70. Firestein G.S. Starving the synovium: angiogenesis and inflammation in rheumatoid arthritis. *J. Clin. Invest.* 1999; 103: 3-4.
71. Hirohata S., Sakakibara J. Angiogenesis as a possible elusive triggering factor in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1999; 353: 1331.
72. Koch A.E., Harlow L.A., Haines G.K. i wsp. Vascular endothelial growth factor. A cytokine modulating endothelial function in rheumatoid arthritis. *J. Immunol.* 1994; 152: 4149-4156.
73. Ballara S., Taylor P.C., Reusch P. i wsp. Raised serum vascular endothelial growth factor levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 2055-2064.
74. Miotla J., Mackiewicz R., Kendrew J., Feldmann M., Paleolog E. Treatment with soluble VEGF receptor reduces disease severity in murine collagen-induced arthritis. *Lab. Invest.* 2000; 80: 1195-1205.
75. Szekanecz Z., Koch A.E. Chemokines and angiogenesis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2001; 13: 202-208.
76. Koch A.E., Kunkel S.L., Harlow L.A. i wsp. Epithelial neutrophil activating peptide-78: a novel chemotactic cytokine for neutrophils in arthritis. *J. Clin. Invest.* 1994; 94: 1012-1018.
77. Szekanecz Z., Koch A.E. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *GM Rubanyi. Angiogenesis in health and disease.* Marcel Dekker New York, Basel 2000; 429-450.
78. Janssen B.A., Luqmani R.A., Gordon C. i wsp. Correlation of blood levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 with disease activity in systemic lupus erythematosus and vasculitis. *Br. J. Rheumatol.* 1994; 33: 1112-1116.
79. Narumi S., Takeuchi T., Kobayashi Y., Konishi K. Serum levels of INF inducible protein-10 relating to the activity of systemic lupus erythematosus. *Cytokine* 2000; 12: 1561-1565.
80. Walchner M., Meurer M., Plewig G., Messer G. Clinical and immunological parameters during thalidomide treatment of lupus erythematosus. *Int. J. Dermatol.* 2000; 39: 383-388.
81. Zielonka T.M., Demkow U., Życińska K. i wsp. Angiogenic activity of sera from systemic autoimmune diseases patients in relation to clinical, radiological and functional pulmonary status. *J. Physiol. Pharmacol.* 2008; 59 (supl. 6): 791-800.
82. Zielonka T.M., Demkow U., Filewska M. i wsp. Angiogenic properties of sera from patients with chronic inflammatory disorders (CID). *Allergy Clin. Immunol.* 2000; (supl. 2): 220-221.
83. Adams E.M., Kirkley J., Eidelman G., Dohlman J., Plotz P.H. The predominance of beta (CC) chemokines transcripts in idiopathic inflammatory muscle diseases. *Proc. Assoc. Am. Physicians* 1997; 275: 275-285.
84. Liprandi A., Bartoli C., Figarella-Branger D., Pellissier J.F., Lepidi H. Local expression of monocyte chemoattractant protein-1 [MCP-1] in idiopathic inflammatory myopathies. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 1999; 97: 642-648.
85. Majewski S., Skopińska-Różewska E., Jabłońska S. i wsp. Modulatory effect of sera from scleroderma patients on lymphocyte-induced angiogenesis. *Arthritis Rheum.* 1985; 28: 1133-1139.
86. Kaminski M.J., Majewski S., Jabłońska S., Pawinska M. Lowered angiogenic capability of peripheral blood lymphocytes in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *J. Invest. Dermatol.* 1984; 82: 239-243.

87. Polakowski I.J., Majewski S., Skopińska-Różewska E., Żukowska M., Włodarska B., Jabłońska S. Modulatory effect of sera from scleroderma patients on lymphocyte-induced angiogenesis. Effect cells for the enhancing effect of acroscleroderma patients' sera. *Arch. Dermatol. Res.* 1988; 280: 395–398.
88. Marczak M., Majewski S., Skopińska-Różewska E., Polakowski I., Jabłońska S. Enhanced angiogenesis capability of monocyte-enriched mononuclear cell suspensions from patients with systemic scleroderma. *J. Invest. Dermatol.* 1988; 86: 355–358.
89. Kontinen Y.T., Mackiewicz Z., Ruuttila P. i wsp. Vascular damage and lack of angiogenesis in systemic sclerosis skin. *Clin. Rheumatol.* 2003; 22: 196–202.
90. Kikuchi K., Kubo M., Kadono T. i wsp. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in collagen diseases. *Br. J. Dermatol.* 1998; 139: 1049–1051.
91. Mackiewicz Z., Sukura A., Povilenaite D. i wsp. Increased but imbalanced expression of VEGF and its receptors has no positive effect on angiogenesis in systemic sclerosis skin. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2002; 20: 641–646.
92. Zielonka T.M., Demkow U., Puscinska E. i wsp. TNF α and INF γ inducing capacity of sera from interstitial lung diseases patients in relation to its angiogenesis activity. *J. Physiol. Pharmacol.* 2007; 57 (supl. 5): 767–780.
93. Hebbbar M., Peyrat J.P., Hornez L., Hatron P.Y., Hachulla E., Devulder B. Increased concentrations of the circulating angiogenesis inhibitor endostatin in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 889–893.
94. D'Alessio S., Fibbi G., Cinelli M. i wsp. Matrix metalloproteinase 12-dependent cleavage of urokinase receptor in systemic sclerosis microvascular endothelial cells results in impaired angiogenesis. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 3275–3285.
95. Giusti B., Serrati S., Margheri F. i wsp. The antiangiogenic tissue kallikrein pattern of endothelial cells in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 3618–3628.
96. Giusti B., Fibbi G., Margheri F. i wsp. A model of anti-angiogenesis: differential transcriptome profiling of microvascular endothelial cells from diffuse systemic sclerosis patients. *Arthritis Res. Her.* 2006; 8: R115. Epub 2006 Jul 19.
97. Brahn E., Lehman T.J., Peacock D.J., Tang C., Banquerigo M.L. Suppression of coronary vasculitis in urine model of Kawasaki disease using an angiogenesis inhibitor. *Clin. Immunol.* 1999; 90: 147–151.
98. Terai M., Yasukawa K., Narumato S., Tateno S., Oana S., Kohno Y. Vascular endothelial growth factor in acute Kawasaki disease. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 337–339.
99. Pecorella L., La Cava M., Mannino G., Pinca M., Pezzi P.P. Diffuse granulomatous necrotizing scleritis. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2006; 84: 263–265.
100. Li C.G., Reynolds I., Ponting J.M., Holt P.J., Hillarby M.C., Kumar S. Serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) are markedly elevated in patients with Wegener's granulomatosis. *Br. J. Rheumatol.* 1998; 37: 1303–1306.
101. Cid M.C., Grant D.S., Hoffman G.S., Auerbach R., Fauci A.S., Kleinman H.K. Identification of haptoglobin as an angiogenic factor in sera from patients with systemic vasculitis. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 977–985.
102. Ara J., Mirapeix E., Arrizabalaga P. i wsp. Circulating soluble adhesion molecules in ANCA-associated vasculitis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16: 276–285.
103. Boehme M.W., Schmitt W.H., Youinou P., Stremmel W.R., Gross W.L. Clinical relevance of elevated serum thrombomodulin and soluble E-selectin in patients with Wegener's granulomatosis and other systemic vasculitides. *Am. J. Med.* 1996; 101: 387–394.
104. Ralston D.R., Marsh C.B., Lowe M.P., Wewers M.D. Antineutrophil cytoplasmic antibodies induce monocyte IL-8 release. Role of surface proteinase 3, α 1-antitrypsin, and Fc γ receptors. *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 1416–1424.
105. Okabe T., Takaku F. A macrophage factor that stimulates the proliferation of vascular endothelial cells. *Bioch. Biophys. Res. Comm.* 1986; 134: 344–350.
106. Meyer K.C., Kaminski M.J., Calhoun W.J., Auerbach R. Studies of bronchoalveolar lavage cells and fluids in pulmonary sarcoidosis. I Enhanced capacity of bronchoalveolar lavage cells from patients with pulmonary sarcoidosis to induced angiogenesis *in vivo*. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 1446–1449.
107. Weber J., Meyer K.C., Banda P., Calhoun W.J., Auerbach R. Studies of bronchoalveolar lavage cells and fluids in pulmonary sarcoidosis. II Enhanced capacity of bronchoalveolar lavage fluids from patients with pulmonary sarcoidosis to induced cell movement *in vitro*. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 1450–1454.
108. Silver M.R., Messner L.V. Sarcoidosis and its ocular manifestations. *J. Am. Ophthalmol. Assoc.* 1994; 65: 321–327.
109. Abe K., Shiraki K., Yasunari T., Kohno T., Miki T. Peripapillary subretinal neovascularization in sarcoidosis: remission and exacerbation during oral corticosteroid therapy. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2002; 46: 95–99.
110. Mikami R., Sekiguchi M., Ryuzin Y. i wsp. Changes in the peripheral vasculature of various organs in patients with sarcoidosis — possible role of microangiopathy. *Heart Vessels* 1986; 2: 129–139.
111. Spruit M.A., Thomeer M.J., Gosselink R. i wsp. Skeletal muscle weakness in patients with sarcoidosis and its relationship with exercise intolerance and reduced health status. *Thorax* 2005; 60: 32–38.
112. Takemura T., Shishiba T., Akiyama O., Oritsu M., Matsui Y., Eishi Y. Vascular involvement in cutaneous sarcoidosis. *Pathol. Int.* 1997; 47: 84–89.
113. Sheffield E.A. The vascular structure of granulomas. *Sarcoidosis* 1994; 11 (supl. 1): 155–156.
114. Takemura T., Hiraga Y., Oritsu M., Akiyama O. Electron microscopic study on alveolitis in sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1994; 11 (supl. 1): 157–159.
115. Zielonka T.M., Demkow U., Białas B. i wsp. Modulatory effect of sera from sarcoidosis patients on angiogenesis. *Sarcoidosis* 1999; 16 (supl. 1): 11.
116. Zielonka T.M., Demkow U., Białas B. i wsp. Modulatory effect of sera from sarcoidosis patients on mononuclear cells-induced angiogenesis. *J. Physiol. Pharmacol.* 2007; 58 (supl. 5): 753–766.
117. Sekiya M., Ohwada A., Miura K. i wsp. Serum vascular endothelial growth factor as a possible prognostic indicator in sarcoidosis. *Lung* 2003; 181: 259–265.
118. Skopińska-Różewska E., Chorostowska-Wynimko J., Rogala E. i wsp. Angiogenic activity of bronchoalveolar lavage (BAL) cells homogenates from sarcoidosis patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 1998; 28 (supl. 1): A43.
119. Chorostowska-Wynimko J., Skopińska-Różewska E., Rogala E. i wsp. NON-CD4⁺ and NON-CD8⁺ cells are the main source of angiogenic activity of BAL cells homogenates from sarcoidosis patients. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (supl. 28): 332.
120. Tolnay E., Wiethege Th., Kuhnen C., Müller K.M., Magyar P. Expression and localization of vascular endothelial growth factor and its receptor in pulmonary sarcoidosis. *Virchows Arch.* 1998; 432: 61–65.
121. Matsuda M., Sakurai K., Fushimi T. i wsp. Sarcoidosis with high serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) showing RS3PE-like symptoms in extremities. *Clin. Rheum.* 2004; 23: 246–248.
122. Katoh S., Fukushima K., Matsumoto N. i wsp. Accumulation of CXCR3-expressing eosinophils and increased concentration of its ligands (IP10 and Mig) in bronchoalveolar lavage fluid of patients with chronic eosinophilic pneumonia. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2005; 137: 229–235.
123. Agostini C., Cassatella M., Zambello R. i wsp. Involvement of the IP-10 chemokine in sarcoid granulomatous reactions. *J. Immunol.* 1998; 161: 6413–6420.
124. Letizia C., Danese A., Reale M.G. i wsp. Plasma levels of endothelin-1 increase in patients with sarcoidosis and fall after disease remission. *Panminerva Medica* 2001; 43: 257–261.
125. Carlesimo M., Giustini S., Rossi A., Bonaccorsi P., Calvieri S. Treatment of cutaneous and pulmonary sarcoidosis with thalidomide. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1995; 32: 866–869.
126. Demkow U., Zielonka T.M., Remiszewski P., Radzikowska E., Rowińska-Zakrzewska E., Skopińska-Różewska E. The effect of sera from allergic alveolitis patients on leukocyte induced angiogenesis in relation to IL6 and IL8 serum level. *Allergy* 2000; 55 (supl. 63): 88.
127. Zielonka T.M., Demkow U., Białas-Chromiec B. i wsp. Angiogenic activity of sera from extrinsic allergic alveolitis patients in relation to clinical, radiological and functional changes. *Arch. Sci. Med.* 2009; w druku.
128. Navarro C., Ruiz V., Gaxiola M., Carrillo G., Selman M. Angiogenesis in hypersensitivity pneumonitis. *Arch. Physiol. Biochem.* 2003; 111: 365–368.
129. Navarro C., Mendoza F., Barrera Lourdes. i wsp. Up-regulation of L-selectin and E-selectin in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2002; 121: 354–360.
130. Pardo A., Barrios R., Gaxiola M. i wsp. Increase of lung neutrophils in hypersensitivity pneumonitis is associated with lung fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1698–1704.
131. Oltmanns U., Schmidt B., Hoernig S., Witt C., Jon J. Increased spontaneous interleukin-10 release from alveolar macrophages in active pulmonary sarcoidosis. *Exp. Lung Res.* 2003; 29: 315–328.
132. Pavlakovic H., Von Schutz V., Rossler J., Koscielniak E., Havers W., Schweigerer L. Quantification of angiogenesis stimulators in children with solid malignancies. *Int. J. Cancer* 2001; 92: 756–760.
133. Bertolini F., Mingrone W., Alietti A. i wsp. Thalidomide in multiple myeloma, myelodysplastic syndromes and histiocytosis. Analysis of clinical results and of surrogate angiogenesis markers. *Ann. Oncol.* 2001; 12: 987–990.
134. Senechal B., Elain G., Jeziorski E. i wsp. Expansion of regulatory T cells in patients with Langerhans cell histiocytosis. *PLoS Med.* 2007; 4: e253 doi: 10.1371/journal.pmed.0040253
135. Brower V. Tumor angiogenesis — new drugs on the block. *Nature Biotechnol.* 1999; 17: 963–968.
136. Gordon M.S. Vascular endothelial growth factor as a target for antiangiogenic therapy. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18 (supl. 21): 45–60.
137. Baumgartner I., Pieczek A., Manoor O. i wsp. Constitutive expression of PhVEGF₁₆₅ after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischemia. *Circulation* 1998; 97: 1114–1123.
138. Losordo D.W., Vale P.R., Symes J.F. i wsp. Gene therapy for myocardial angiogenesis: initial, clinical results with direct myocardial infection of PhVEGF₁₆₅ as sole therapy for myocardial ischemia 1998. *Circulation* 1998; 98: 2800–2804.