

ROLA ŚRÓDBŁONKA W TRAKCIE ROZWOJU ORAZ DOJRZEWANIA TKANEK I NARZĄDÓW

THE ROLE OF ENDOTHELIUM IN DEVELOPMENT, TISSUES
AND ORGANS FORMATION

Kamil Marek LIPSKI¹, Kazimierz OSTROWSKI², Janusz KOMENDER¹,
Dariusz ŚLADOWSKI¹

¹Zakład Transplantologii i Centralny Bank Tkanek, ²Katedra i Zakład Histologii i
Embriologii, Centrum Biostruktury, Akademia Medyczna w Warszawie

Streszczenie: Śródbłonek przestał już być uważany jedynie za warstwę komórek oddzielającą światło naczyń od tkanek je otaczających. Zaczęto dostrzegać jego znaczenie w różnych procesach biologicznych. W pracy tej przedstawiono dwustronną zależność między naczyniami a otaczającymi je komórkami w rozwoju organizmu, tworzeniu się i dojrzewaniu różnych tkanek i organów.

Słowa kluczowe: śródbłonek, rozwój, dojrzewanie tkanek i narządów.

Summary: Endothelium is not only a layer of cells separating lumen of vessel from surrounding tissues. It begins to notice its role in many biological processes. This paper presents the role of endothelium and vessels in development, tissues and organs formation and maturation.

Key words: endothelium, development, tissues and organs maturation.

Wzajemna interakcja pomiędzy otaczającymi tkankami a komórkami śródbłonka jest jednym z podstawowych procesów odpowiedzialnym za różnicowanie oraz prawidłowe funkcje organów ludzkiego ciała.

Najważniejszym czynnikiem wpływającym na angiogenezę jest czynnik wzrostu śródbłonka naczyń – VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Pierwsze wzmianki o istnieniu substancji stymulującej angiogenezę pojawiły się w 1948 roku, po badaniach Michaelsona nad powstawaniem naczyń siatkówki. W latach osiemdziesiątych, po wyizolowaniu jej przez Sengera i wsp. z tkanek nowotworowych w 1983 roku, substancja ta znana była jako czynnik przepuszczalności naczyń – VPF (*vascular permeability factor*) – ze względu na rozszczelnienie śródbłonka występujące po zadziałaniu nim na naczynia. Natomiast za datę odkrycia funkcji angiogenetycznych

VPF oraz nadania mu obecnej nazwy przyjmuje się rok 1989 (badania prowadzone w laboratoriach Uniwersytetu San Francisco i firmy Genentech).

VEGF jest wydzielany przez liczne komórki, m.in. przez włókna obwodowych nerwów czuciowych w skórze płodu, pęcherzyki płucne czy poddane działaniu hipoksji astrocyty w czasie tworzenia się naczyń siatkówki. Receptory dla niego znajdują się głównie na komórkach śródbłonna. Stanowi on czynnik torujący dla tworzących się naczyń [4].

Poza VEGF, który jest ogólnoustrojowym czynnikiem angiogenetycznym, istnieją także tkankowo-specyficzne czynniki wzrostu, takie jak np. EG-VEGF (*endocrine gland VEGF*) wydzielany tylko przez gruczoły produkujące hormony sterydowe (np. kora nadnerczy) oraz działający proliferacyjnie głównie na naczynia tych narządów (ale nie na śródbłonek aorty, naczyń pepowinowych czy skóry). Być może zostaną wkrótce odkryte także czynniki specyficzne dla innych narządów [13].

Wydzielany przez śródbłonek płytkowy czynnik wzrostu – PDGF (*platelet-derived growth factor*) pobudza, przez swoje receptory (znajdujące się m.in. na powierzchni komórek mięśni gładkich) rekrutację, migrację oraz proliferację komórek budujących ścianę naczynia. Kolejną substancją odpowiedzialną za formowanie się ściany naczyń jest angiopoetyna – Ang-1, działająca na komórki śródbłonna – ECs przez receptor kinazy tyrozynowej Tie-2, a wydzielana przez otaczające tkanki. Aktywacja tego szlaku powoduje wydzielanie przez śródbłonek parakrynych czynników, rekrutujących komórki mięśniówki gładkiej oraz prekursorów pericytów [5, 10, 29].

TKANKA NERWOWA

Przykładem wzajemnego oddziaływania śródbłonna i tkanki nerwowej mogą być doświadczenia z przeszczepianiem tkanki mózgowej z naczyniami do innych tkanek oraz naczyń obwodowych do mózgu. W pierwszym przypadku zmniejszała się liczba połączeń ścisłych między komórkami śródbłonna – ECs (*endothelial cells*) oraz zwiększała przepuszczalność naczyń, w drugim – nabierały charakteru naczyń mózgowych (obwódki zamykające – *occludens* i przylegania – *adherens* między komórkami śródbłonna, ciągła i dobrze rozwinięta błona podstawna) wraz z wytworzeniem bariery krew-mózg [27].

We wspólnej hodowli astrocytów oraz ECs pochodzących z naczyń mózgowych, te pierwsze układają się w sieć wydłużonych, wielokomórkowych kolumn oraz wykazują zwiększoną Ca^{2+} -odpowiedź na bradykininę i kwas glutaminowy [32].

Sygnaly ze śródbłonna powodują, poza proliferacją astrocytów i różnicowaniem się ich prekursorów (zwłaszcza dzięki czynnikowi hamującemu białaczkę – LIF), także przemieszczenie błonowej akwaporyny-4 oraz zwiększenie wydzielania lamininy-5.

Białko morfogenetyczne kości – BMP-2 (*bone morphogenetic protein*), produkowane m.in. przez aortę, oraz TGF- β 1 mogą zmieniać los neuronalnych komórek macierzystych. BMP-2 przyspiesza ich różnicowanie w kierunku neuronów, natomiast TGF promuje rozwój SMCs. Również w dojrzałym hipokampie istnieje współdziałanie śródbłonna oraz neuronów. W miejscach podziału naczyń oraz na końcach kapilar istnieją konglomeraty neuroblastów, gleju i angioblastów, mogące być źródłem nowych neuronów w dorosłym organizmie [23].

Wydaje się, że czynniki wydzielane przez ECs, jak np. mózgowy czynnik neurotroficzny – BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), są konieczne do przeżycia, migracji, wzrostu oraz dojrzewania neuronów. Wytwarzanie BDNF przez śródbłonek stymulowane jest przez VEGF (przez receptor VEGFR2(Flk-1)).

Nerwy i naczynia pokonują często te same szlaki w trakcie embriogenezy. Przykładem mogą być kończyny, w których tętnice i nerwy tworzą wspólne pęczki zaopatrujące mięśnie i kości. Spowodowane jest to prawdopodobnie wykorzystywaniem przez oba te układy wspólnych mechanizmów przekaźnikowych, składających się z semaforyn i VEGF oraz receptorów dla nich – neurofilin, występujących na komórkach śródbłonka i aksonach neuronów [2, 21].

SIATKÓWKA

W trakcie rozwoju embrionalnego, pierwszą siecią naczyń siatkówki są te wychodzące ze szczytu nerwu wzrokowego i rozpostarte na wewnętrznej powierzchni tej części oka. Towarzyszy im bliźniacza sieć astrocytów pochodzących również z tego nerwu – uważa się, że naczynia podążają za powstającymi wypustkami komórek glejowych. Po wytworzeniu się pierwotnej, jednopoziomowej sieci, naczynia zaczynają wnikać głębiej w siatkówkę, aż do wewnętrznej warstwy splutowatej, formując drugą, równoległą sieć naczyniową (niezależną od astrocytów). Pierwotna sieć powstaje w mechanizmie waskulogenezy (formowanie się naczyń *de novo* z komórek prekursorowych, migrujących i różnicujących w komórki śródbłonka), natomiast wtórna – angiogenezy (powstawanie nowych naczyń w wyniku rozrastania się istniejącej sieci naczyniowej). Dowodem na występowanie waskulogenezy w siatkówce jest obecność komórek o fenotypie angioblastów [7].

Ważną rolę w rozwoju siatkówki odgrywa VEGF. Poza śródbłonkiem, receptory dla tego czynnika wzrostu (a szczególnie VEGFR-1(Flt-1)) znajdują się na komórkach glejowych oraz komórkach barwnikowych siatkówki. Połączenie VEGF z receptorem powoduje migrację tych komórek (bez proliferacji). VEGF wydzielany jest zarówno przez astrocyty, jak i komórki śródbłonka – jest to więc zarówno oddziaływanie autokrynne, jak i parakrynne. [25]

Brak właściwej kontroli procesów formowania się naczyń w siatkówce może prowadzić do wielu schorzeń, takich jak: retinopatia cukrzycowa, starcze zwyrodnienie plamki, retinopatia wcześniaków.

TKANKA TŁUSZCZOWA

Naczynia mają także wpływ na tkankę tłuszczową. *In vivo*, w rozwoju embrionalnym, komórki tłuszczowe układają się wokół sieci naczyń i dalszy ich wzrost uzależniony jest od jej rozbudowy. Również macierz zewnątrzkomórkowa naczyń wpływa na proliferację i różnicowanie adipocytów, a śródbłonek naczyń tkanki tłuszczowej podskórnej i sieci (ale nie naczyń skóry) wydziela czynniki parakrynne stymulujące ich wzrost [30, 11].

ANGIOGENEZA W PROCESIE KOŚCIOTWORZENIA

Dosyć dobrze poznane jest wzajemne oddziaływanie chrząstki i kości z naczyniami (zwłaszcza podczas osteogenezy na podłożu chrzęstnym). Prawidłowa, spoczynkowa chrząstka wydziela silne czynniki antyangiogenetyczne i w związku z tym pozbawiona jest naczyń. Jednak w początkowym okresie osteogenezy, kiedy następuje proliferacja chondrocytów, występuje również zwiększenie ekspresji czynników wzrostu naczyń w chondrocytach. W chrząstkę zaczynają wnikać naczynia, chondrocyty wchodzą w apoptozę, a na ich miejsce zaczynają migrować osteoblasty i osteoklasty [8].

Eksperymenty ze wspólną hodowlą chondrocytów i komórek śródbłonka wykazały, że te ostatnie wydzielają czynniki powodujące hipertrofię chondrocytów oraz opóźniają ich różnicowanie. Hipertroficzne chondrocyty wydzielają VEGF, który dodatkowo pobudza wnikanie naczyń. Tworzy się więc pętla dodatniego sprzężenia zwrotnego.

Badania *in vitro* z użyciem komórek śródbłonka pochodzących z żyły pępowinowej – HUVEC (*human umbilical vein endothelial cells*) i komórek prekursorowych osteoblastów umożliwiły potwierdzenie komunikowania się tych dwóch rodzajów komórek przez koneksynę-43. Jest to konieczne do różnicowania się komórek prekursorowych w osteoblasty [31].

ANGIOGENEZA W GOJENIU RAN

Do szybkiej i efektywnej naprawy uszkodzonych tkanek konieczne jest dostarczenie do nich odpowiedniej ilości tlenu, substancji odżywczych, czynników wzrostu oraz komórek „naprawczych” (usuwających zniszczoną tkankę, drobnoustroje, odbudowujących strukturę narządu). Aby to uzyskać, konieczne jest jak najszybsze odtworzenie sieci naczyń.

Już w początkowym okresie gojenia (faza proliferacyjna) można stwierdzić wysokie stężenie jednego z czynników angiogenetycznych – zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów – bFGF (*basic fibroblasts growth factor*). Powoduje on migrację i proliferację komórek śródbłonka. Pochodzi prawdopodobnie z zapasów nagromadzonych w płytkach krwi i uszkodzonej tkance, gdyż w ciągu pierwszych 24 godzin po urazie obserwuje się jego maksymalne stężenie, które następnie spada [22].

W przeciwieństwie do bFGF, poziom VEGF nie wzrasta bezpośrednio po uszkodzeniu, ale dopiero w kilka dni po nim (ze szczytem w siódmym dniu). Z tego względu VEGF wydaje się być w tym przypadku czynnikiem podtrzymującym, a nie inicjującym wzrost naczyń. Może być wydzielany przez wiele różnych rodzajów komórek, np. przez: makrofagi, neutrofile, keratynocyty, fibroblasty czy śródbłonek, zwłaszcza w warunkach hipoksji często występującej w okolicach rany.

Innymi czynnikami stymulującymi rozwój naczyń w miejscu uszkodzenia są: metaloproteiny (np. MMP-2, MMP-9), transformujący czynnik wzrostu α i β (TGF – *transforming growth factor*), insulinopodobny czynnik wzrostu – IGF-1 (*insulin-like growth factor*) i interleukina 1 i 8.

Ważny wpływ na angiogenezę mają makrofagi. Zwłaszcza po stymulacji hipoksją, wysokim stężeniem mleczanów lub cytokinami produkowanymi przez śródbłonek mogą one wydzielać czynniki bezpośrednio indukujące wzrost naczyń. Makrofagi powodują również degradację macierzy pozakomórkowej, co ma kluczowe znaczenie dla powstawania nowych naczyń. Wreszcie oddziałują na inne komórki pobudzając je do produkcji substancji proangiogenetycznych [17].

KORA NADNERCZY

Im mocniej unaczyniony jest dany narząd, tym większy wpływ na jego rozwój ma śródbłonek. Przykładem może być rdzeń nadnerczy, zbudowany z komórek chromochłonnych. Wspólna hodowla komórek śródbłonkowych rdzenia z wywodzącą się z rdzenia nadnerczy linią PC12 powoduje różnicowanie się tych ostatnich w kierunku komórek chromochłonnych – zarówno dzięki śródbłonkowym czynnikom humoralnym, jak i bezpośredniemu kontaktowi komórek (powodującemu m.in. wzrost ekspresji c-fos w komórkach PC12) [20].

Podobnie jest z korą nadnerczy, w której sinusoidy otaczają wyspy komórek wytwarzających hormony sterydowe. W hodowli wykazano, że ECs mogą modulować wydzielanie aldosteronu przez komórki warstwy kłębkowatej tego narządu (tlenek azotu produkowany przez śródbłonek hamuje syntezę aldosteronu, natomiast endotelina-1 (ET-1) i inne podobnie działające czynniki białkowe zwiększają jego syntezę) [24, 9].

MIĘSIEŃ SERCOWY

W trakcie rozwoju serca istnieje ścisły związek pomiędzy śródbłonkiem wsierdzia (*endocardium*) a warstwą mięśniową (*myocardium*). Sygnały z ECs są jednym z czynników odpowiedzialnych za dojrzewanie miokardium. Neuregulina, wydzielana przez te komórki, łączy się receptorami ErbB2 (HER-2) i ErbB4 (HER-4) na powierzchni kardiomiocytów i powoduje wytworzenie w nich beleczkowania [19]. VEGF i TGF- β , produkowane przez śródbłonek, tkankę mięśniową i łączną, odpowiadają za prawidłowe formowanie się połączenia między tymi dwoma warstwami serca. Parakrynne czynniki wydzielane przez endotelium modulują również wzrost mięśnia oraz siłę i częstość skurczów – np. tlenek azotu czy prostacyklina (PGI₂) zapobiegają hipertrofii i zmniejszają siłę skurczu, natomiast endotelina i angiotensyna II mają działanie odwrotne [15, 3].

Również mięsień sercowy wpływa modulująco na budowę i funkcję naczyń. Wszczepienie fragmentu tkanki serca do ucha powoduje, że wrastające w nie naczynia mają w śródbłonku czynnik von Willebranda, charakterystyczny dla kapilarów serca (ale nie ucha) [1].

NERKI

Kolejnym przykładem wspólnego rozwoju naczyń i narządów są nerki, w których kanaliki i cewki zbiorcze położone są w pobliżu naczyń, a rozwój sieci naczyniowej (stymulowany głównie przez VEGF) pociąga za sobą proliferację nabłonka układu zagęszczającego mocz. Tlenek azotu, wydzielany przez ECs, jest jednym z czynników kontrolujących (zmniejszających) transport jonów sodowych przez błony nabłonka kanalika bliższego i cewek zbiorczych – zwiększa w nich poziom cGMP oraz zmniejsza aktywność pompy sodowo-potasowej (Na,K-ATP-azy) [28, 16]. Brak przepływu w naczyniach powoduje zmiany degeneracyjne śródbłonka, a to z kolei pociąga za sobą powstanie podobnych zmian w innych komórkach nerki (m.in. podocytach i komórkach mezangialnych).

TRZUSTKA I WĄTROBA

Także rozwój trzustki uzależniony jest od endotelium, głównie dużych naczyń (zawiązka aorty i żył żółtkowych). Znajdują się one w bezpośrednim sąsiedztwie pączkujących z endodermy jelita pęcherzyków będących załączkiem gruczołowego. ECs promują różnicowanie się tych komórek w kierunku wydzielających insulinę i glukagon oraz tworzenie się wysp trzustkowych przez oddzielanie grup komórek od pączków endodermy jelitowej. U żabich embrionów zaburzenia formowania się aorty powodują zmniejszoną ekspresję genów trzustkowych w nabłonku endodermalnym. Natomiast zwiększenie ekspresji VEGF-A zwiększa liczbę naczyń trzustkowych oraz prowadzi do hiperplazji wysepek Langerhansa. Także w innych bogato unaczynionych rejonach ciała (np. w żołądku, dwunastnicy) mogą wystąpić ektopowe ogniska komórek wydzielających insulinę. Wspólna hodowla komórek endodermy grzbietowej ze śródbłonkiem aorty (ale nie z innymi komórkami) z wczesnych embrionów indukuje w nich ekspresję genów charakterystycznych dla trzustki [12].

Interakcje między śródbłonkiem i endoderma (tym razem z brzusznej części jelita) są konieczne także w rozwoju wątroby. W wyniku tych oddziaływań, komórki nabłonka endodermalnego oddzielają się od jelita i migrują do przegrody poprzecznej mezenchymy mieszając się z angioblastami. Zaburzenie tych interakcji (np. w wyniku mutacji genu dla VEGFR2 (Flk-1)) powoduje zahamowanie odłączania się od jelita oraz proliferacji komórek prekursorowych wątroby (wyniki te potwierdzono zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo*) [18]. LeCouter i wsp. wykazali, że VEGF-A stymuluje ECs do wydzielania czynników promujących proliferację hepatocytów [14]. Także dożylnie podanie VEGF-A powoduje powiększenie wątroby, głównie w wyniku namnożenia hepatocytów (pod wpływem IL-6 i czynników wzrostu wydzielanych przez mające VEGFR-1 (Flt-1) komórki zatok naczyniowych) oraz działa protekcyjnie na wątrobę, chroniąc ją przed działaniem takich czynników toksycznych, jak np. czterochlorek węgla (CCl₄). Natomiast stymulacja VEGFR-2 (Flk-1) prowadzi jedynie do proliferacji ECs.

Pewne dane przemawiają jednak przeciw przyjętej teorii oddziaływań śródbłonkowo-endodermalnych w organogenezie trzustki i wątroby. W doświadczeniach na *Brachydanio rerio* (zebra fish) ze zmutowanym genem *cloche* (zmniejszoną liczbą komórek śródbłonkowych) nie wykazano zaburzeń rozwoju wątroby i trzustki [6]. Różnice te mogą jednak wynikać z odmienności gatunkowej ryb i wyższych kręgowców (zwłaszcza pod względem funkcji cytokin) i wymagają dalszych badań.

Wymienione zależności nie wyczerpują wszystkich zagadnień związanych z rolą naczyń w trakcie rozwoju organizmu. Zasygnalizowano tylko niektóre ze skomplikowanych relacji między śródbłonkiem a otaczającymi go komórkami. Część z nich wymaga dalszych badań w celu potwierdzenia bądź zanegowania postawionych hipotez oraz odpowiedzi na nowe pytania.

LITERATURA

- [1] AIRD WC, EDELBERG JM, WEILER-GUETTLER H, SIMMONS WW, SMITH TW, ROSENBERG RD. Vascular bed-specific expression of an endothelial cell gene is programmed by the tissue microenvironment. *J Cell Biol* 1997; **138**: 1117–1124.
- [2] BATES D, TAYLOR GI, MINICHELLO J, FARLIE P, CICHOWITZ A, WATSON N, KLAGSBRUN M, MAMLUK R, NEWGREEN DF. Neurovascular congruence results from a shared patterning mechanism that utilizes Semaphorin3A and Neuropilin-1. *Dev Biol* 2003; **255**: 77–98.
- [3] BRUTSAERT DL, FRANSEN P, ANDRIES LJ, De KEULENAER GW, SYS SU. Cardiac endothelium and myocardial function. *Cardiovasc Res* 1998; **38**: 281–290.
- [4] CLEAVER O, MELTON DA. Endothelial signaling during development. *Nat Med* 2003; **9**: 661–668.
- [5] DAVIS S, ALDRICH TH, JONES PF, ACHESON A, COMPTON DL, JAIN V, RYAN TE, BRUNO J, RADZIEJEWSKI C, MAISONPIERRE PC, YANCOPOULOS GD. Isolation of Angiotensin II, a Ligand for the TIE2 Receptor, by Secretion-Trap Expression Cloning. *Cell* 1996; **87**: 1161–1169.
- [6] FIELD HA, OBER EA, ROESER T, STAINIER DY. Formation of digestive system in zebrafish. I. Liver morphogenesis. *Dev Biol* 2003; **253**: 279–280.
- [7] FRUTTINGER M. Development of the mouse retinal vasculature: Angiogenesis versus vasculogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; **43**: 522–527.
- [8] GERBER HP, FERRARA N. Angiogenesis and bone growth. *Trends Cardiovasc Med* 2000; **10**: 223–228.
- [9] HANKE CJ, CAMPBELL WB. Endothelial cell nitric oxide inhibits aldosterone synthesis in zona glomerulosa cells: modulation by oxygen. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; **279**: E846–E854.
- [10] HUNGERFORD JE, LITTLE CD. Developmental biology of the vascular smooth muscle cell: building a multilayered vessel wall. *J Vasc Res* 1999; **36**: 2–27.
- [11] HUTLEY LJ, HERINGTON AC, SHURETY W, CHEUNG C, VESEY DA, CAMERON DP, PRINS JB. Human adipose tissue endothelial cells promote preadipocyte proliferation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; **281**: E1037–E1044.
- [12] LAMMERT E, CLEAVER O, MELTON D. Induction of pancreatic differentiation by signals from blood vessels. *Science* 2001; **294**: 564–567.
- [13] LeCOUTER J, KOWALSKI J, FOSTER J, HASS P, ZHANG Z, DILLARD-TELM L, FRANTZ G, RANGELL L, DEGUZMAN L, KELLER GA, PEALE F, GURNEY A, HILLAN KJ, FERRARA N. Identification of an angiogenic mitogen selective for endocrine gland endothelium. *Nature* 2001; **412**: 877–884.
- [14] LeCOUTER J, MORITZ DR, LI B, PHILLIPS GL, LIANG XH, GERBER HP, HILLAN KJ, FERRARA N. Angiogenesis-independent endothelial protection of liver: role of VEGFR-1. *Science* 2003; **299**: 890–893.
- [15] LI K, ROULEAU JL, CALDERONE A, ANDRIES JL, BRUTSAERT DL. Endocardial function in pacing-induced heart failure in dog. *J Mol Cell Cardiol* 1993; **25**: 529–540.
- [16] LINAS SL, REPINE JE. Endothelial cells regulate proximal tubule epithelial cell sodium transport. *Kidney Int* 1999; **55**: 1251–1258.

- [17] LINGEN MW. Role of leukocytes and endothelial cells in the development of angiogenesis in inflammation and wound healing. *Arch Pathol Lab Med* 2001; **125**: 67–71.
- [18] MATSUMOTO K, YOSHITOMI H, ROSSANT J, ZARET KS. Liver organogenesis promoted by endothelial cells prior to vascular function. *Science* 2001; **294**: 559–563.
- [19] MEYER D, BIRCHMEIER C. Multiple essential functions of neuregulin in development. *Nature* 1995; **378**: 386–390.
- [20] MIZRACHI Y, NARANJO JR, LEVI BZ, POLLARD HB, LELKES PI. PC12 cells differentiate into chromaffin cell-like phenotype in coculture with adrenal medullary endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; **87**: 6161–6165.
- [21] NEUFELD G, COHEN T, SHRAGA N, LANGE T, KESSLER O, HERZOG Y. The Neuropilins: Multifunctional Semaphorin and VEGF Receptors that Modulate Axon Guidance and Angiogenesis. *Trends Cardiovasc Med* 2002; **12**: 13–19.
- [22] NISSEN NN, POLVERINI PJ, GAMELLI RL, DiPIETRO LA. Basic fibroblast growth factor mediates angiogenic activity in early surgical wounds. *Surgery* 1996; **119**: 457–465.
- [23] PALMER TD, WILLHOITE AR, GAGE FH. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J Comp Neurol* 2000; **425**: 479–494.
- [24] ROSOLOWSKY LJ, HANKE CJ, CAMPBELL WB. Adrenal capillary endothelial cells stimulate aldosterone release through a protein that is distinct from endothelin. *Endocrinology* 1999; **140**: 4411–4418.
- [25] SCHLINGEMANN RO, VAN HINSBERGH VWM. Role of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in eye disease. *Br J Ophthalmol* 1997; **81**: 501–512.
- [26] SHINBROT E, PETERS KG, WILLIAMS LT. Expression of the platelet-derived growth factor β receptor during organogenesis and tissue differentiation in the mouse embryo. *Dev Dyn* 1994; **199**: 169–175.
- [27] STEWART PA, WILEY MJ. Developing nervous tissue induces formation blood-brain barrier characteristics in invading endothelial cells: a study using quail-chick transplantation chimeras. *Dev Biol* 1981; **84**: 183–192.
- [28] STOOS BA, CARRETERO OA, FARHY RD, SCICLI G, GARVIN JL. Endothelium-derived relaxing factor inhibits transport and increase cGMP content in cultured mouse cortical collecting duct cells. *J Clin Invest* 1992; **89**: 761–765.
- [29] SURI C, JONES PF, PATAN S, BARTUNKOVA S, MAISONPIERRE PC, DAVIS S, SATO TN, YANCOPOULOS GD. Requisite role of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, during embryonic angiogenesis. *Cell* 1996; **87**: 1171–1180.
- [30] VARZANEH FE, SHILLABEER G, WONG KL, LAU DC. Extracellular matrix components secreted by microvascular endothelial cells stimulate preadipocyte differentiation *in vitro*. *Metabolism* 1994; **43**: 906–912.
- [31] VILLARS F, GUILLOTIN B, AMEDEE T, DUTOYA S, BORDENAVE L, BAREILLE R, AMEDEE J. Effect of HUVEC on human osteoprogenitor cell differentiation needs heterotypic gap junction communication. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; **282**: C775–C785.
- [32] YODER EJ. Modification in astrocyte morphology and calcium signaling induced by a brain capillary endothelial cell line. *Glia* 2002; **38**: 137–145.

Redaktor prowadzący – Maciej Zabel

Otrzymano: 15.10.2005 r.

Przyjęto: 06.01.2006 r.

ul. Chałubińskiego 5, 02-004 Warszawa

klipski@ib.amwaw.edu.pl