

# Znaczenie procesów angiogenezy w patofizjologii astmy oskrzelowej

## The role of angiogenesis in the pathophysiology of bronchial asthma

MACIEJ CHAŁUBIŃSKI, MAREK L. KOWALSKI

Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

### Streszczenie

Przewlekłemu zapaleniu w przebiegu astmy oskrzelowej towarzyszy rozbudowa sieci naczyń krwionośnych w drogach oddechowych. Wzmoczone procesy angiogenezy u chorych na astmę odzwierciedlają zwiększone zapotrzebowanie tkanek na tlen i substancje odżywcze i wynikają z nadmiernej aktywności licznych czynników proangiogennych uwalnianych zarówno przez tkanki budujące ścianę oskrzeli (nabłonek oddechowy, przerośnięte mięśnie gładkie, fibroblasty), jak również produkowane przez komórki immunologiczne i cytokiny typu Th2. W odpowiedzi na alergen dochodzi też do zwiększonej rekrutacji progenitorowych komórek śródbłonna naczyniowego do płuc. W efekcie rozbudowana sieć naczyń krwionośnych u chorych na astmę sprzyja podtrzymywaniu zapalenia i jest ważnym czynnikiem przebudowy dróg oddechowych prowadzącej do nieodwracalnych zmian strukturalnych. Oddziaływanie na angiogenezę może stać się w przyszłości kolejnym filarem leczenia astmy oskrzelowej.

**Słowa kluczowe:** śródbłonek, astma, alergia, angiogeneza, przebudowa

### Summary

Chronic inflammation in asthma is accompanied by the increased vascular network in airways. Increased neovascularization occurs due to higher tissue demands for the oxygen and nutrients and results from the increased activity of proangiogenic factors released by tissues in airways (bronchial epithelium, smooth muscle cells, fibroblasts) as well as the immune cells and Th2-derived cytokines. Enhanced recruitment of progenitor endothelial cells occurs in response to allergen exposition. Intensified vascular network in asthma facilitates inflammation and supports bronchial remodeling leading to irreversible structural changes. In the future, modulation of angiogenesis may become another way of asthma treatment.

**Keywords:** endothelium, asthma, allergy, angiogenesis, structural changes

© Alergia Astma Immunologia 2017, 22 (1): 12-16

www.alergia-astma-immunologia.pl

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr hab. n. med. Maciej Chałubiński

Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź

tel. 42 675 73 09

### Wstęp

Przewlekły proces zapalny toczący się w drogach oddechowych wraz z ich przebudową (remodeling) stanowią zasadnicze składniki patofizjologii astmy oskrzelowej [1]. Zmiany strukturalne związane z przebudową obejmują m.in. zmniejszenie integralności nabłonka oddechowego, pogrubienie błony podstawnej, zwłóknienie podnabłonkowe, pogrubienie mięśni gładkich oraz rozbudowa sieci naczyń krwionośnych [2]. Przyczyniają się one do zmniejszenia elastyczności dróg oddechowych, które prowadzi do nieodwracalnego ich zwężenia, determinując cięższy przebieg choroby.

Oprócz Th2-zależnych mechanizmów immunologicznych odpowiedzialnych za rozwój zapalenia alergicznego u chorych na astmę, zwraca uwagę czynny udział tkanek tworzących ścianę oskrzeli: nabłonek, mięśni gładkich oraz śródbłonna naczyniowego [2]. W licznych badaniach wykazano modulujący wpływ nabłonka i komórek mięśni gładkich, reagujących na czynniki zewnątrzpochodne, będących źródłem mediatorów zapalnych, zarówno na przebieg zapalenia alergicznego, jak i procesy prowadzące do trwałej przebudowy w drogach oddechowych. Równie istotną rolę

w tym procesie zdaje się odgrywać śródbłonek naczyniowy i sieć oskrzelowych naczyń krwionośnych [3].

### Rola śródbłonna i naczyń w patogenezie zapalenia astmatycznego

Oskrzelowa sieć naczyń krwionośnych zapewnia prawidłowe funkcjonowanie oskrzeli. Tętnice oskrzelowe równoległe do oskrzeli biegną do oskrzelików końcowych i charakteryzują się mniejszym światłem i grubszą ścianą. Dostarczają utlenowaną i bogatą w substancje odżywcze krew z aorty, regulują temperaturę i wilgotność wdychanego powietrza; stanowią też miejsce odpowiedzi immunologicznej wobec antygenów zewnątrzpochodnych [4]. W przestrzeni podnabłonkowej chorych na astmę obserwuje się bardziej rozbudowaną sieć naczyń krwionośnych i zwiększony przepływ krwi w porównaniu z osobami zdrowymi [5-7].

Śródbłonek ze względu na źródło mediatorów zapalnych oraz ekspresję powierzchniową cząstek ułatwiających migrację komórek między krwią, a tkankami bierze czynny udział w rozwoju procesów zapalnych. Dodatkowo istotną

rolę odgrywa jego przepuszczalność dla czynników tkankowych, regulowana przez złożone mechanizmy otwierania i zamykania połączeń ścisłych. Zaobserwowano, że zwiększenie przepuszczalności śródbłonka naczyniowego poprzedza rozwój zapalenia przebiegu astmy i zaostrzenie objawów [8].

Śródbłonek naczyniowy może również aktywnie wspierać rozwój lokalnej odpowiedzi typu Th2. Otóż wykazano, że komórki progenitorowe śródbłonka, których zwiększony napływ do dróg oddechowych obserwuje się po ekspozycji na alergen, inicjują polaryzację komórek Th2; blokada VE-kadheryny na komórkach śródbłonka hamuje bowiem angiogenezę w drogach oddechowych [9,10]. Co więcej, zjawiska charakterystyczne dla zapalenia alergicznego w astmie, takie jak: produkcja IgE i rekrutacja eozynofiliów, zwłóknienie podnabłonkowe, metaplazja i nadreaktywność oskrzeli są również ograniczone po zastosowaniu przeciwciał blokujących VE-kadherynę. Wykazano, że zahamowanie tych zjawisk następuje poprzez ograniczenie produkcji IL-25 i TSLP [9]. Komórki progenitorowe śródbłonka uwalniają też eotaksynę, która aktywuje dojrzałe komórki śródbłonka w uformowanych naczyniach, jak również stymuluje angiogenezę i zapalenie w drogach oddechowych [11].

### Nadmierna angiogeneza w drogach oddechowych u chorych na astmę

Nasilona angiogeneza obserwowana u chorych na astmę jest efektem zwiększonego uwalniania czynników proangiogennych, wynikającego z przewlekłego procesu zapalnego toczącego się w drogach oddechowych [12]. Sprzyja ona łatwiejszej wymianie komórek immunologicznych, mediatorów zapalnych, chemoatraktantów i czynników wzrostu między tkankami układu oddechowego, a krwią [2,3,13], przyczyniając się w ten sposób do rozwoju i podtrzymywania zapalenia [14]. Rozbudowana sieć naczyń krwionośnych występuje u osób z w pełni rozwiniętą astmą, jednakże cechy przebudowy naczyniowej odnotowano u dzieci z atopią, u których nie doszło jeszcze do pojawienia się objawów choroby [6]. Zwiększone unaczynienie w drogach oddechowych koreluje z ograniczeniem przepływu powietrza przez oskrzela, z wartością FEV1, nadreaktywnością oskrzeli oraz ciężkością przebiegu astmy. Najbardziej rozbudowana sieć naczyń występuje u pacjentów z astmą ciężką [15].

Przebudowę naczyń krwionośnych i rozrost sieci naczyniowej można zaobserwować w modelach zwierzęcych astmy po ekspozycji na alergen [16]. Alergeny roztoczy kurzu domowego mogą indukować uwalnianie związków proangiogennych przez komórki nabłonka pęcherzykowego oraz czynników wzrostu pochodzenia mezenchymalnego i w ten sposób prowadzić do rozbudowy sieci naczyniowej

[17,18]. Zaobserwowano, że po kilku godzinach od wziewnej prowokacji myszy ovalbuminą dochodzi do napływu komórek progenitorowych śródbłonka do płuc, a wzmożona angiogeneza poprzedza rozwój pełnego zapalenia w drogach oddechowych oraz nadreaktywności oskrzeli [19,20]. Również u chorych na astmę ekspozycja na alergen powoduje zwiększoną rekrutację endotelialnych komórek progenitorowych do płuc [10]. Co więcej, liczba komórek CD34 koreluje ujemnie z wartością wskaźnika FEV1 [10]. Na powierzchni śródbłonka chorych na astmę ciężką zaobserwowano też nasiloną ekspresję cząstki adhezyjnej ICAM-1 zwiększającą powierzchnię oddziaływania z komórkami immunologicznymi rekrutowanymi z krwi do błony śluzowej, i ułatwiającą ich migrację do tkanek [21].

Rozbudowa sieci naczyń krwionośnych, nasilony przepływ krwi oraz zwiększona przepuszczalność śródbłonka w drogach oddechowych chorych na astmę są odpowiedzialne na wzrost zapotrzebowania tkanek budujących ścianę oskrzeli, w tym w dużej mierze przerośniętych mięśni gładkich, na tlen i substancje odżywcze [22].

### Regulacja angiogenezy w drogach oddechowych w przebiegu astmy

Wzmoczone tworzenie nowych naczyń krwionośnych prowadzące do rozrostu sieci naczyniowej w oskrzelach wymaga różnicowania śródbłonkowych i mezenchymalnych komórek progenitorowych oraz fibrocytów w dojrzałe komórki śródbłonka naczyniowego oraz ich ekspansji w już istniejące struktury tkankowe. Cały proces podlega złożonej regulacji przez czynniki pro- i antyangiogenne (tab. I) [12,16,23].

U chorych na astmę obserwuje się zwiększenie aktywności czynników sprzyjających procesom tworzenia nowych naczyń krwionośnych [22]. Należą do nich: czynniki wzrostu (VEGF [vascular endothelial growth factor], FGF [fibroblast growth factor], PDGF [platelet-derived growth factor] i angiogenina), mediatory zapalne (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  [tumor necrosis factor] i TGF- $\beta$  [transforming growth factor]), białka macierzy międzykomórkowej oraz związki uwalniane w wyniku niedotlenienia tkanek [14,16,24-27]. Czynniki te promują migrację komórek śródbłonka, ekspansję naczyń oraz zwiększają ich przepuszczalność. Produkowane są przez komórki immunologiczne, nabłonek oddechowy, komórki mięśni gładkich oraz fibroblasty. W popłuczynach oskrzelowych chorych na astmę znaleziono wiele czynników proangiogennych, świadczących o wzmożonych procesach angiogenezy (VEGF, angiogenina, MCP-1 [monocyte chemoattractant protein 1], FGF, jak również NGF [nerve growth factor], IL-8 i GM-CSF [granulocyte macrophage colony-stimulating factor]) [28].

Tabela I. Czynniki proangiogenne i antyangiogenne biorące udział w rozbudowie naczyń krwionośnych w drogach oddechowych w przebiegu astmy oskrzelowej

Proangiogenne	Antyangiogenne
IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-33	IFN $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$
Histamina	Angiostatyna
ECP-1	Tumstatyna
VEGF, FGF, PDGF, IGF-1, EGF	
Angiopoetyny	

Najważniejszym czynnikiem promującym angiogenezę jest VEGF, którego głównym źródłem w drogach oddechowych są komórki nabłonka oddechowego i mięśni gładkich, fibroblasty oraz makrofagi pęcherzykowe [16]. Reguluje on wzrost naczyń krwionośnych w drogach oddechowych poprzez indukowanie proliferacji i różnicowania komórek śródbłonka; zwiększa również jego przepuszczalność. W płucach osób chorych na astmę odnotowano zwiększoną ekspresję zarówno VEGF, jak i jego receptora (VEGFR) oraz angiopoetyny-1 [29]. Poziom VEGF, większy w indukowanej płwocinie od chorych na astmę, koreluje z liczbą naczyń, grubością błony podstawnej, stopniem obturacji i ciężkością astmy [30,31]. Zaobserwowano, że komórki nabłonka oddechowego i mięśni gładkich dróg oddechowych u chorych na astmę produkują więcej VEGF w porównaniu z osobami zdrowymi [24,32]. Co więcej, jego produkcję nasilają cytokiny typu Th2 (IL-4, IL-5 i IL-13) i w ten sposób przyczyniają się do rozbudowy sieci naczyń krwionośnych [16]. Uwalniają go również bazyfile w odpowiedzi na aktywację IgE-zależną [33]. Dodatkowo VEGF indukuje odpowiedź typu Th2, co sprzyja rozwojowi zapalenia alergicznego oraz odpowiada za hiperplazję gruczołów błony śluzowej [16,34].

Kolejnym proangiogenym czynnikiem, który bierze udział w późnej fazie tworzenia nowych naczyń poprzez wzmaganie proliferacji i migracji komórek śródbłonka są angiopoetyny [35]. W płwocinie i krwi chorych na astmę odnotowano wyższe poziomy angiopoetyny-1 i angiopoetyny-2, z którymi koreluje ciężkość choroby. Wykazano, że u chorych z nawracającymi zaostrzeniami astmy dochodzi do większej produkcji angiopoetyny-2; może ona zatem stanowić biomarker ciężkiej astmy [36].

Wiele cytokin odpowiedzi Th2-zależnej dominującej w zapaleniu alergicznym reguluje proces tworzenia nowych naczyń krwionośnych, jak również wpływa na aktywację zapalną śródbłonka naczyniowego. Wykazano, że IL-4 nasila proliferację komórek śródbłonka dróg oddechowych w obecności VEGF. IL-4 może też promować formowanie nowych naczyń krwionośnych poprzez autokrynnie uwalnianie chemokin CXC2 posiadających proangiogenne właściwości [37]. Cytokiny prozapalne zaangażowane w procesy alergiczne zwiększają przepuszczalność śródbłonka naczyniowego, a także go aktywują oraz indukują uwalnianie licznych mediatorów zapalnych. IL-4 wraz z IL-33, zwiększa przepuszczalność śródbłonka naczyniowego, zmniejsza ekspresję białek połączeń ścisłych i adherentnych oraz nasila ekspresję powierzchniową cząstek adhezyjnych ICAM-1, co ułatwia wymianę cytokin oraz przepływ komórek immunologicznych między krwią, a tkankami [38,39]. Również IL-25 zwiększa ekspresję VEGF i VEGFR na komórkach śródbłonka, ułatwia rekrutację komórek progenitorowych śródbłonka do płuc i przyczynia się w ten sposób do tworzenia nowych naczyń. Dodatkowo wraz z indukcją okołoskrzelowej depozycji kolagenu produkowanego przez fibroblasty, stymulację rozrostu mięśni gładkich może nasilać nadreaktywność oskrzeli oraz przyczyniać się do ich przebudowy [40,41]. IL-25 i IL-33 to cytokiny produkowane przez nabłonek oddechowy poddany w odpowiedzi na alergen. IL-17 zaangażowana w rozwój zapalenia alergicznego również promuje rozrost naczyń poprzez indukcję uwalniania VEGF, zaś komórki Th17 mogą nasilać produkcję VEGF przez komórki nabłonka oddechowego [42,43].

Kolejnymi ważnymi czynnikiemami indukującymi angiogenezę są: hipoksja, elementy macierzy międzykomórkowej oraz

komórki mięśni gładkich oskrzeli [27]. U chorych na astmę hipoksja spowodowana jest obturacją oskrzeli, upośledzoną wentylacją, przewlekłym procesem zapalnym w ścianie oskrzeli, wysiękiem w pęcherzykach płucnych, zwłóknieniem oraz zgrubieniem błony podstawnej oraz obecnością przerośniętej warstwy mięśni gładkich oskrzeli [44]. W efekcie niedotlenienia makrofagi płucne uwalniają czynnik HIF-1 $\alpha$  (*hypoxia-inducible factor 1-alpha*) o właściwościach proangiogenych, który zwiększa wydzielanie VEGF. Co ciekawe, do uwolnienia HIF-1 $\alpha$  w płucach dochodzi również po ekspozycji na alergeny roztocza kurzu domowego [45].

Istotną rolę w tworzeniu nowych naczyń krwionośnych odgrywa macierz międzykomórkowa, składająca się z białek takich jak fibronektyna, kolagen czy elastyna. Komórki śródbłonka przechodzące przez błonę podstawną do tkanki wchodzi w interakcje z macierzą międzykomórkową, umożliwiając ich proliferację, migrację, i w efekcie tworzenie nowych naczyń [46]. Nadszczą z hodowli komórek mięśni gładkich dróg oddechowych astmatyków powodują intensywne rozprzestrzenianie się komórek śródbłonka w badaniach *in vitro* prawdopodobnie drogą oddziaływania chemokin CXC [47]. Komórki mięśni gładkich dróg oddechowych produkują również więcej VEGF, EGF, IGF-1 (*Insulin-like growth factor 1*) oraz IFN- $\gamma$  [24,25].

### Hamowanie angiogenezy – perspektywy terapii astmy

Zrozumienie znaczenia mechanizmów regulujących angiogenezę towarzyszącą przewlekłemu zapaleniu oraz przebudowie dróg oddechowych u chorych na astmę oskrzelową otwiera nowe możliwości terapeutyczne. Dotychczas wykazano, że glikokortykosteroidy wziewne będące podstawą leczenia astmy mogą ograniczać procesy przebudowy oskrzeli, również poprzez wpływ na tworzenie naczyń krwionośnych m.in. poprzez hamowanie uwalniania VEGF i HIF-1 $\alpha$  [16,48-50].

Niewykluczone, że w niedalekiej przyszłości do grona leków stosowanych w leczeniu astmy dołączą farmaceutyki antyangiogenne stosowane obecnie w innych obszarach medycyny. W modelu astmy oskrzelowej zaobserwowano, że sunitinib, który m.in. blokuje receptory dla VEGF, hamuje zapalenie związane z obecnością eozynofiliów w drogach oddechowych, zmniejsza nadreaktywność oskrzeli oraz przebudowę dróg oddechowych [51]. Podobnie bevucizumab będący monoklonalnym przeciwciałem przeciwko VEGF znacznie redukuje grubość błony mięśniowej i błony podstawnej oskrzeli myszy indukowanych ovalbuminą w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi.

Podobne wyniki uzyskano w przypadku zastosowania fragmentów kolagenu będącego składnikiem macierzy międzykomórkowej. Podanie endostatyny, fragmentu kolagenu XVIII, myszom indukowanym ovalbuminą zapobiega rozwojowi nadreaktywności oskrzeli oraz stanu zapalnego w drogach oddechowych, jak również redukuje tworzenie nowych naczyń w obszarze podnabłonkowym oskrzeli [52]. Zaś tumstatyna, będąca fragmentem kolagenu IV o silnych właściwościach antyangiogenych, której niedobór obserwuje się u chorych na astmę, w tym samym zwierzęcym modelu astmy daje podobne efekty związane ze zmniejszeniem uwalniania VEGF [53].

Nadzieje terapeutyczne przynosi również oddziaływanie na komórki progenitorowe śródbłonka naczyniowego,

których zwiększony napływ do płuc obserwuje się po ekspozycji na alergen w wyniku wzmożonego uwalniania SDF [54]. W mysim modelu astmy oskrzelowej podanie antagonisty SDF-1, który jest inhibitorem receptora chemokinowego CXCR4, hamuje rekrutację komórek progenitorowych śródbłonna po prowokacji alergenem. Podobnie blokada receptora CXCR2, który odpowiada za napływ EPC do płuc, zmniejsza ich liczbę w drogach oddechowych, co przekłada się na ograniczenie rozbudowy naczyń oskrzelowych. Idea zastosowania terapii antyangiogennych w astmie wymaga jeszcze wielu badań.

## Piśmiennictwo

1. Bosse Y, Pare PD, Seow CY. Airway wall remodeling in asthma: from the epithelial layer to the adventitia. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8: 357-66.
2. Bergeron C, Tulic MK, Hamid Q. Airway remodelling in asthma: from benchside to clinical practice. *Can Respir J* 2010; 17: e85-93.
3. Wanner A, Mendes ES. Airway endothelial dysfunction in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a challenge for future research. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 1344-51.
4. Paredi P, Barnes PJ. The airway vasculature: recent advances and clinical implications. *Thorax* 2009; 64: 444-50.
5. Grigoras A, Căruntu ID, Grigoraş CC i wsp. Relationship between immunohistochemical assessment of bronchial mucosa microvascularization and clinical stage in asthma. *Rom J Morphol Embryol* 2012; 53: 485-90.
6. Barbato A, Turato G, Baraldo S i wsp. Epithelial damage and angiogenesis in the airways of children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 975-81.
7. Tanaka H, Yamada G, Saikai T i wsp. Increased airway vascularity in newly diagnosed asthma using a high-magnification bronchovideoscope. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1495-9.
8. Khor YH, Teoh AK, Lam SM i wsp. Increased vascular permeability precedes cellular inflammation as asthma control deteriorates. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1659-67.
9. Asosingh K, Cheng G, Xu W, Savasky BM i wsp. Nascent endothelium initiates Th2 polarization of asthma. *J Immunol* 2013; 190: 3458-65.
10. Imaoka H, Punia N, Irshad A i wsp. Lung homing of endothelial progenitor cells in humans with asthma after allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 771-8.
11. Asosingh K, Vasanji A2, Tipton A i wsp. Eotaxin-Rich Proangiogenic Hematopoietic Progenitor Cells and CCR3+ Endothelium in the Atopic Asthmatic Response. *J Immunol* 2016; 196: 2377-87.
12. Liekens S, De Clercq E, Neyts J. Angiogenesis: regulators and clinical applications. *Biochem Pharmacol* 2001; 61: 253-70.
13. Ribatti D, Puxeddu I, Crivellato E i wsp. Angiogenesis in asthma. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1815-21.
14. Harkness LM, Ashton AW, Burgess JK. Asthma is not only an airway disease, but also a vascular disease. *Pharmacol Ther* 2015; 148: 17-33.
15. Salvato G. Quantitative and morphological analysis of the vascular bed in bronchial biopsy specimens from asthmatic and non-asthmatic subjects. *Thorax* 2001; 56: 902-6.
16. Meyer N, Akdis CA. Vascular endothelial growth factor as a key inducer of angiogenesis in the asthmatic airways. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13: 1-9.
17. Rydell-Tormanen K, Johnson JR, Fattouh R i wsp. Induction of vascular remodeling in the lung by chronic house dust mite exposure. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; 39: 61-7.
18. Capetandes A, Horne NS, Frieri M. Dermatophagoides extract-treated confluent type II epithelial cells (cA549) and human lung mesenchymal cell growth. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 381-8.
19. Asosingh K, Swaidani S, Aronica M i wsp. Th1- and Th2-dependent endothelial progenitor cell recruitment and angiogenic switch in asthma. *J Immunol* 2007; 178: 6482-94.
20. Asosingh K, Hanson JD, Cheng G i wsp. Allergen-induced, eotaxin-rich, proangiogenic bone marrow progenitors: a blood-borne cellular envoy for lung eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 918-25.
21. Vrugt B, Wilson S, Bron A i wsp. Bronchial angiogenesis in severe glucocorticoid-dependent asthma. *Eur Respir J* 2000; 15: 1014-21.
22. Keglowich LF, Borger P. The Three A's in Asthma - Airway Smooth Muscle, Airway Remodeling & Angiogenesis. *Open Respir Med J* 2015; 9: 70-80.
23. Hoshino M, Takahashi M, Aoike N. Expression of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and angiogenin immunoreactivity in asthmatic airways and its relationship to angiogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 295-301.
24. Simcock DE, Kanabar V, Clarke GW i wsp. Induction of angiogenesis by airway smooth muscle from patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 460-8.
25. Simcock DE, Clarke GW, O'Connor BJ i wsp. Proangiogenic activity in bronchoalveolar lavage fluid from patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 146-53.
26. Chakir J, Shannon J, Molet S i wsp. Airway remodeling-associated mediators in moderate to severe asthma: effect of steroids on TGF-beta, IL-11, IL-17, and type I and type III collagen expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1293-8.
27. Huerta-Yepez S, Baay-Guzman GJ, Bebenek IG i wsp. Hypoxia inducible factor promotes murine allergic airway inflammation and is increased in asthma and rhinitis. *Allergy* 2011; 66: 909-18.
28. Duong HT, Erzurum SC, Asosingh K. Pro-angiogenic hematopoietic progenitor cells and endothelial colony-forming cells in pathological angiogenesis of bronchial and pulmonary circulation. *Angiogenesis* 2011; 14: 411-22.
29. Hoshino M, Nakamura Y, Hamid QA. Gene expression of vascular endothelial growth factor and its receptors and angiogenesis in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 1034-8.
30. Asai K, Kanazawa H, Kamoi H i wsp. Increased levels of vascular endothelial growth factor in induced sputum in asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 595-9.
31. Chetta A, Zanini A, Foresi A i wsp. Vascular endothelial growth factor up-regulation and bronchial wall remodelling in asthma. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1437-42.
32. Lopez-Guisa JM, Powers C, File D i wsp. Airway epithelial cells from asthmatic children differentially express proremodeling factors. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 990-7 e6.
33. de Paulis A, Prevete N, Fiorentino I i wsp. Expression and functions of the vascular endothelial growth factors and their receptors in human basophils. *J Immunol* 2006; 177: 7322-31.
34. Lee CG, Link H, Baluk P i wsp. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces remodeling and enhances TH2-mediated sensitization and inflammation in the lung. *Nat Med* 2004; 10: 1095-103.

35. Green CE, Turner AM. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Res* 2017; 18: 20.
36. Makowska JS, Cieslak M, Jarzebska M i wsp. Angiotensin-2 concentration in serum is associated with severe asthma phenotype. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016; 12: 8.
37. Matsuda A, Fukuda S, Matsumoto K i wsp. Th1/Th2 cytokines reciprocally regulate in vitro pulmonary angiogenesis via CXC chemokine synthesis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; 38: 168-75.
38. Skaria T, Burgener J, Bachli E i wsp. IL-4 Causes Hyperpermeability of Vascular Endothelial Cells through Wnt5A Signaling. *PLoS One* 2016; 11: e0156002.
39. Chalubinski M, Wojdan K, Luczak E i wsp. IL-33 and IL-4 impair barrier functions of human vascular endothelium via different mechanisms. *Vascul Pharmacol* 2015; 73: 57-63.
40. Corrigan CJ, Wang W, Meng Q i wsp. T-helper cell type 2 (Th2) memory T cell-potentiating cytokine IL-25 has the potential to promote angiogenesis in asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 1579-84.
41. Gregory LG, Jones CP, Walker SA i wsp. IL-25 drives remodelling in allergic airways disease induced by house dust mite. *Thorax* 2011; 68: 82-90.
42. Numasaki M, Lotze MT, Sasaki H. Interleukin-17 augments tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced elaboration of proangiogenic factors from fibroblasts. *Immunol Lett* 2004; 93: 39-43.
43. Chauhan SK, Jin Y, Goyal S i wsp. A novel pro-lymphangiogenic function for Th17/IL-17. *Blood* 2011; 118: 4630-4.
44. Tuder RM, Yun JH, Bhunia A i wsp. Hypoxia and chronic lung disease. *J Mol Med (Berl)* 2007; 85: 1317-24.
45. Byrne AJ, Jones CP, Gowers K i wsp. Lung macrophages contribute to house dust mite driven airway remodeling via HIF-1 $\alpha$ . *PLoS One* 2011; 8: e69246.
46. Herbert SP, Stainier DY. Molecular control of endothelial cell behaviour during blood vessel morphogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12: 551-64.
47. Goleva E, Hauk PJ, Hall CF i wsp. Corticosteroid-resistant asthma is associated with classical antimicrobial activation of airway macrophages. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 550-9 e3.
48. Sun Y, Wang J, Li H i wsp. The effects of budesonide on angiogenesis in a murine asthma model. *Arch Med Sci* 2013; 9: 361-7.
49. Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Inhaled steroids and airway remodelling in asthma. *Acta Biomed* 2003; 74: 121-5.
50. Wang K, Liu CT, Wu YH i wsp. Budesonide/formoterol decreases expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor 1 within airway remodelling in asthma. *Adv Ther* 2008; 25: 342-54.
51. Huang M, Liu X, DU Q i wsp. Inhibitory effects of sunitinib on ovalbumin-induced chronic experimental asthma in mice. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 1061-6.
52. Suzaki Y, Hamada K, Sho M i wsp. A potent antiangiogenic factor, endostatin prevents the development of asthma in a murine model. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 1220-7.
53. Burgess JK, Boustany S, Moir LM i wsp. Reduction of tumstatin in asthmatic airways contributes to angiogenesis, inflammation, and hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 106-15.
54. Doyle TM, Ellis R, Park HJ i wsp. Modulating progenitor accumulation attenuates lung angiogenesis in a mouse model of asthma. *Eur Respir J* 2011; 38: 679-87.