

**OLCZYK, Krzysztof, PARTYKA, Robert, MISIŁO, Adriana and ZAJĄC, Kacper. VEGF and its receptors - formation, structure, and role in the organism. Journal of Education, Health and Sport. 2023;21(1):212-226. eISSN 2391-8306.**  
<http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.21.01.019>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/46044>  
<https://zenodo.org/record/8401996>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).  
© The Authors 2023;  
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland  
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.  
Received: 31.08.2023. Revised: 15.09.2023. Accepted: 02.10.2023. Published: 03.10.2023.

## **VEGF and its receptors - formation, structure, and role in the organism.**

Krzysztof Olczyk\*

<https://orcid.org/0009-0002-5007-5396>

Provincial Specialist Hospital No. 5 St. Barbara`s in Sosnowiec, Poland

[krzysztof.olczyk@interia.pl](mailto:krzysztof.olczyk@interia.pl)

dr n. med. Robert Partyka

<https://orcid.org/0000-0002-0136-2914>

Department and Institute of Emergency Medicine at the Faculty of Medical Sciences in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

[robertpartyka@op.pl](mailto:robertpartyka@op.pl)

Adriana Misiło

<https://orcid.org/0009-0001-8014-0737>

Provincial Specialist Hospital No. 5 St. Barbara`s in Sosnowiec, Poland

[adrianamisilo@gmail.com](mailto:adrianamisilo@gmail.com)

Kacper Zajac

<https://orcid.org/0009-0003-7339-0943>

Medical University of Silesia in Katowice, Poland

[kacperzajac1996@gmail.com](mailto:kacperzajac1996@gmail.com)

## Abstract

Creating vessels is essential for the development of every organism and the course of repair processes. Under physiological conditions, angiogenesis is a transient and tightly regulated process. Angiogenesis plays a significant role in the development of cancer and the progression of neoplastic diseases. The most well-known pro-angiogenic factors include the VEGF family, mainly VEGF-A. Of great interest in the angiogenesis process are the receptors for VEGF, both soluble and surface-bound.

The aim of this work is to elucidate the structure and mechanism of action of VEGF and its receptors.

Key words: angiogenesis, VEGF, receptors, structure, function.

## Angiogeneza

Tworzenie naczyń krwionośnych jest niezbędne dla rozwoju organizmu oraz kluczowe w prawidłowym przebiegu procesów naprawczych. Naczynia krwionośne powstają na drodze waskulogenezy oraz angiogenezy [1]. Waskulogeneza jest związana przede wszystkim z tworzeniem naczyń krwionośnych *de novo* z komórek macierzystych w procesie embriogenezy [2]. Natomiast angiogeneza warunkuje powstawanie nowych naczyń na bazie już istniejących i w warunkach fizjologicznych, jest ona ściśle kontrolowana i krótkotrwała [1]. Występuje ona między innymi podczas dojrzewania ciała żółtego, w trakcie odnowy endometrium i łożyska, czy na przykład podczas gojenia się ran i zarastania złamań. W warunkach patologicznych bierze ona udział między innymi w procesach rozrostowych oraz przewlekłych procesach zapalnych [1,2].

Angiogeneza jest kluczowym procesem w trakcie rozwoju choroby nowotworowej. Należy jednak pamiętać, że transformacja nowotworowa jest bardzo skomplikowana i jest konsekwencją zaburzeń regulacji funkcji wielu genów w organizmie [3, 4]. Komórka podczas swojej przemiany nowotworowej przestaje reagować na zewnętrzne czynniki regulatorowe i zaczyna się mnożyć w niekontrolowany sposób, co w konsekwencji doprowadza do pobudzenia angiogenezy, nasilonego i niezahamowanego wzrostu komórek oraz utraty zdolności do apoptozy. Rozbudowa sieci naczyniowej w początkowym etapie choroby nowotworowej nie jest konieczna, ponieważ proces proliferacji komórek jest zrównoważony

z ich apoptozą [4]. Małe guzy wielkości 1-2mm<sup>3</sup>, w procesie rozwoju muszą tworzyć własną sieć naczyń krwionośnych [5].

Angiogenezę można podzielić na kilka etapów – inicjację, proliferację/inwazję oraz dojrzewanie/różnicowanie. Kaskada angiogenna rozpoczyna się za pośrednictwem czynnika inicjującego, którym może być lokalny proces zapalny, miejscowe uszkodzenie tkanki lub też rozwój nowotworu. Efektem tego jest uszkodzenie błony podstawnej naczynia, osłabienie połączeń między komórkami śródbłonna, a także aktywacja płytek krwi i komórek endotelium [6].

Proliferacja komórek jako kolejny etap angiogenezy jest indukowana przez czynniki wzrostu oraz integryny. Końcowym etapem angiogenezy jest odtworzenie błony podstawnej, mięśniówki oraz przydanki [7]. W procesach tych ważną rolę pełni płytkowy czynnik wzrostu (platelet derived growth factor, PDGF), którego zadaniem jest przyciągnięcie komórek mezenchymalnych. Innymi istotnymi czynnikami są transformujący czynnik wzrostu beta (TGF- $\beta$ , transforming growth factor  $\beta$ ) i czynnik wzrostu fibroblastów (FGF-1, fibroblast growth factor), ich zadaniem jest indukowanie zmian niezbędnych do powstania naczynia w powstałych miofibroblastach i komórkach przydanki. Receptory kinazy tyrozynowej (Tie1 i Tie2) oraz angiopoetyny związane również z procesem angiogenezy są odpowiedzialne za połączenie komórek endotelium z sąsiadującymi komórkami mezenchymalnymi oraz stworzenie stabilnych oddziaływań biochemicznych oraz komórkowych [8].

Tworzenie nowych naczyń krwionośnych jest bardzo skomplikowanym mechanizmem, który jest zależny od równowagi pomiędzy czynnikami proangiogennymi i antyangiogennymi [2]. Są one syntetyzowane przez komórki nowotworowe, ale także przez monocyty, komórki podścieliska nowotworowego, makrofagi naciekające nowotwór, a także płytki krwi i leukocyty. Do najważniejszych cząstek pobudzających angiogenezę należą: naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF, vascular endothelial growth factor), FGF-1, TGF- $\beta$ , PDGF, receptory kinazy tyrozynowej, angiopoetyna, forma związana trombospondyny. Inhibitorami procesu tworzenia naczyń są natomiast rozpuszczalne receptory VEGF (sVEGF-R1, sVEGF-R2), endostatyna, angiostatyna, interleukiny : 4, 6, 10, 12, 18, tkankowe inhibitory metaloproteinaz, rozpuszczalna forma tromboplastyny, interferony [2,7,8].

### **Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF)**

Pierwsze wzmianki o śródbłonkowym czynniku wzrostu naczyń (VEGF – vascular endothelial growth factor) sięgają roku 1983, wtedy Senger i wsp. opisali czynnik

zwiększający przepuszczalność naczyń (VPF – vascular permeability factor)[9]. Ferrara i Hanzel [10] oraz niezależnie Plouet i wsp. [11] w roku 1989 wyizolowali białko, które pobudzało mitozę komórek śródbłonna i nazwali je odpowiednio: naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (vascular endothelial growth factor – VEGF) i waskuloproteiną (vasculoprotein). Na przestrzeni lat okazało się, że wszystkie wymienione cząsteczki reprezentują ten sam czynnik, którego proangiogeny charakter wynika z bezpośredniej aktywacji komórek endotelium naczyń [12].

VEGF jest uznawany za najważniejszą cytokinę promującą rozwój naczyń krwionośnych. Czynnik ten stymuluje produkcję tlenu azotu przez pobudzone śródbłonek naczyniowy, co powoduje wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych [13, 14]. Innymi istotnymi czynnikami mającymi wpływ na rozwój naczyń krwionośnych są czynniki adhezyjne (integryny) oraz proteolityczne (kolagenozy, plazmina, urokinazy, katepsyny, tripsynogen, heparynazy, aktywatory plazminogenu), które biorą udział w przekazywaniu sygnału komórkom i uczestniczą w niszczeniu macierzy zewnątrzkomórkowej[8]. Zdegradowana macierz zewnątrzkomórkowa staje się miejscem migracji komórek śródbłonna w stronę stymulującego bodźca angiogenego, co w efekcie prowadzi do ich proliferacji. Zwiększona przepuszczalność naczyń przyczynia się do zewnątrznaczyniowego odkładania się fibryny, co stanowi podporę dla migrujących komórek śródbłonna. VEGF może być syntezowany przez wiele komórek w organizmie człowieka, w tym m. in. przez makrofagi, limfocyty, komórki śródbłonna, fibroblasty, aktywowane płytki krwi czy komórki nowotworowe [14]. Czynnikami które w znaczący sposób stymulują syntezę naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu są np. tlenek azotu, chylaty żelaza, reaktywne formy tlenu, niektóre cytokiny jak interleukina 1 beta (IL-1 $\beta$ , Interleukin-1 beta ), czynnik wzrostu nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor), czynniki wzrostowe m.in. podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF, basic fibroblast growth factor), PDGF i TGF- $\beta$  oraz hormony[13,15]. Regulacja i ekspresja syntezy VEGF jest przypisywana aktywacji onkogenów, na przykład *SRC* i *RAS* , a także mutacjom genów supresorowych takich jak *TP53* i *VHL*. Za najważniejszy czynnik zewnętrzny, który wzmacnia transkrypcję mRNA kodującego VEGF i stabilizację jego cząsteczki uznaje się niedotlenienie. Proces ten jest regulowany za pośrednictwem aktywności czynnika indukowanego hipoksją, HIF-1 (hypoxia inducible factor-1) [16].

W skład czynników VEGF wchodzi: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, łożyskowy czynnik wzrostu (PIGF, placental growth factor), homolog VEGF, czyli VEGF-E oraz VEGF-F [13]. Wszystkie te cząsteczki charakteryzują się pewnym wspólnym elementem

budowy, mianowicie występują sekwencje cysteiny, które umożliwiają tworzenie mostków siarczkowych oraz dimerów. Każdy z tych czynników jednak jest efektem ekspresji odmiennych genów, co za tym idzie mają inne właściwości biologiczne [15].

Czynnikiem proangiogennym o największym znaczeniu jest VEGF-A. Występuje kilka izoform tego białka, które różnią się między sobą liczbą aminokwasów. Ich istnienie warunkowane jest mechanizmem alternatywnego składania mRNA genu kodującego VEGF-A. VEGF-B uczestniczy w progresji guzów nowotworowych w sposób niezależny od angiogenezy.[17] VEGF-C i VEGF-D pobudzają migrację oraz podział komórek naczyń chłonnych [15, 18]. PIGF pośredniczy we wzroście komórek mięśni gładkich oraz komórek endotelium, uczestniczy w indukowaniu chemotaksji dodatkowo w komórkach uczestniczących w zapaleniu, a podwyższone stężenie tego czynnika jest charakterystyczne dla choroby nowotworowej, retinopatii i zawału mięśnia sercowego [19].

VEGF-A rozszczelnia barierę naczyniową, dzięki czemu możliwe jest przenikanie różnych białek do przestrzeni pozanaczyniowej, są to m.in. fibrynogen czy plazminogen, co z kolei indukuje gromadzenie się płynu w środowisku zewnątrznaczyniowym i zwiększenie ciśnienia onkotycznego wewnątrz guza nowotworowego [17]. Inną funkcją VEGF-A jest pobudzenie aktywatora plazminogenu, co pomaga przekształcić plazminogen w plazminę. Plazmina odsłaniając aktywne centra metaloproteina (MMPs) bierze udział w rozkładaniu kolagenu typu IV i degradacji błony podstawnej naczyń krwionośnych [17]. Poza tym naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu w znaczący sposób pobudza komórki endotelium do podziału i ich migracji, a także mobilizuje komórki macierzyste śródbłonka naczyń ze szpiku. Dodatkowo VEGF-A bierze udział w aktywacji monocytów i ich chemotaksji oraz zaburza funkcje odpornościowe organizmu poprzez blokowanie dojrzewania komórek dendrytycznych [20].

### **Receptory powierzchniowe czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego VEGF-R**

Czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego jest obecnie najbardziej znany ze swojej roli w tworzeniu naczyń i angiogenezie. Ustalono, że pełni on również rolę w wielu procesach, które nie dotyczą śródbłonka. Odkryto, że VEGF oraz jego receptory VEGF-R1, VEGF-R2 i VEGF-R3 ulegają ekspresji w wielu rodzajach komórek, innych niż naczyniowe, a także w różnych nowotworach [21].

Rodzina naczyniowo-śródbłonkowych czynników wzrostu swoją aktywność biologiczną wykazują za pośrednictwem obecnych na komórkach docelowych swoistych receptorów: VEGF-R1 (Flt-1 – fms like tyrosine kinase), VEGF-R2 (KDR – kinase domain region) oraz VEGF-R3 (Flk-4 – fetal liver kinase-4) [13,21]. W sąsiedztwie receptorów VEGF-R obecne są receptory neuropiliny 1 (NRP-1, neuropilin 1) i neuropiliny 2 (NRP-2, neuropilin 2), które ułatwiają wiązanie ligandów do odpowiednich receptorów podczas procesu angiogenezy i limfangiogenezy pełniąc tym samym funkcję koreceptorów [14, 17, 22, 23]. Receptorom VEGF-R1 oraz VEGF-R2 towarzyszy koreceptor NRP-1 natomiast receptor VEGF-R3 współdziała z koreceptorem NRP-2 [23].

W budowie receptorów VEGF można wyróżnić 3 elementy: zewnątrzkomórkowy składający się z 7 domen immunoglobulinopodobnych, transbłonowy (domena hydrofobowa) oraz część wewnątrzkomórkową, która posiada w swej strukturze domenę o aktywności kinazy tyrozynowej.

Do aktywacji receptorów czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego konieczna jest interakcja z VEGF oraz dimeryzacja, która wyzwała fosforylację podjednostek tyrozynowych wewnątrz komórek i aktywację różnych szlaków przekazywania sygnału w komórce [14].

Poszczególne czynniki VEGF mają powinowactwo do różnych typów receptora. Z receptorem VEGF-R1 wiążą się czynniki VEGF-A, VEGF-B oraz PlGF. Z receptorem VEGF-R2 wiążą się VEGF-A, VEGF-C i VEGF-D, natomiast z receptorem VEGF-R3 oddziałuje VEGF-C i VEGF-D [15, 18, 24].

## VEGF-R1

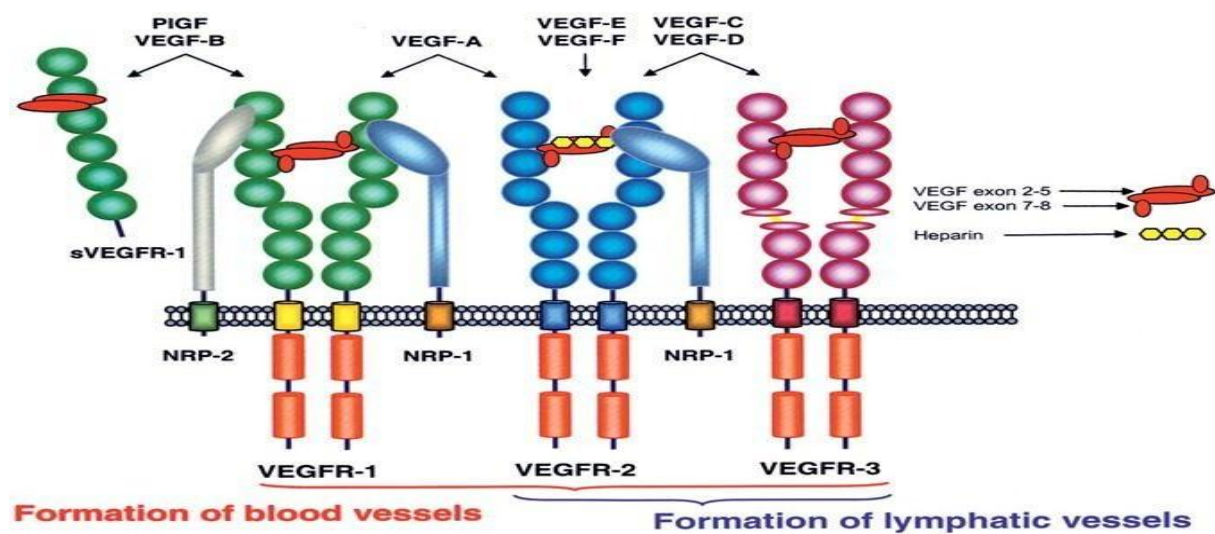
VEGF-R1 występuje na powierzchni komórek śródbłonka naczyń krwionośnych, monocytów, makrofagów, hematopoetycznych komórek macierzystych oraz na powierzchni komórek nowotworowych guzów litych i nowotworów układu krwiotwórczego [16].

Funkcja VEGF-R1 nadal pozostaje przedmiotem dyskusji. Prawdopodobnie pełni on funkcję receptora przynęty wychytując cząsteczki VEGF i nie dopuszczając do ich wiązania się z receptorem VEGF-R2 [25]. Mechanizm ten, w obecności PlGF, prowadzi do potencjalizacji aktywności VEGF i promowania angiogenezy. Jest to spowodowane aktywacją VEGF-R2 przez VEGF „podebrany” z receptora 1 i tworzeniem się heterodimerów między receptorem 1 (VEGF-R1) aktywowanym przez PlGF a pobudzonym przez VEGF receptorem 2 (VEGF-R2) a także transfosforylacją kinazy tyrozynowej VEGF-R2 [26]. Należy podkreślić, że receptor VEGF-R1 ma 10-krotnie większe powinowactwo do swojego liganda niż VEGF-R2,

natomiast ten drugi wykazuje wielokrotnie większą aktywność domeny kinazy tyrozynowej [23, 27].

## VEGF-R2

Receptor VEGF-R2 znajduje się na powierzchni komórek śródbłonna naczyniowego, komórek szeregu hematopoetycznego, a także na komórkach nowotworów litych oraz niektórych nowotworach układu krwiotwórczego [4, 28]. Komórki wykazujące ekspresję VEGF mają ponad dziesięciokrotnie większą liczbę kopii VEGF-R2 w porównaniu do liczby kopii receptora VEGF-R1. Aktywacja tego receptora prowadzi do pobudzenia proliferacji, migracji, różnicowania komórek, angiogenezy, wyhamowania apoptozy oraz do zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych [28]. W porównaniu do receptora VEGF-R1 wykazuje około 100-krotnie większe powinowactwo do wiązania VEGF-A, gdy występuje on w formie dimeru [29]. VEGF-R2 jest więc głównym receptorem, przez który VEGF wykazuje swoje działanie, wywierając efekt angiogeny oraz zwiększając przepuszczalność naczyń krwionośnych [15, 27].



Rycina 1. Schemat ilustrujący składowe rodziny VEGF. VEGF-A wiąże się z receptorami kinazy tyrozynowej VEGF-R1 i VEGF-R2. VEGF-R1 stanowi receptor dla VEGF-B i PIGF. Połączenie to wywołuje proliferację komórek śródbłonna, powstawanie naczyń oraz migrację komórek śródbłonna podczas procesu waskulo- i angiogenezy. VEGF-C i VEGF-D wiążą się z receptorem VEGF-R3, który stanowi swoisty regulator limfoangiogenezy. VEGF-A lub PIGF mogą oddziaływać także z koreceptorem neuropiliny 1 (NRP-1), przez co zwiększa się powinowactwo wiązania się z VEGF-R2. Neuropilina 2 (NRP-2) reguluje głównie limfoangiogenezę na skutek interakcji z VEGF-R2 lub VEGF-R3 [30].

(Źródło: [http://www.rosenthallab.com/gallery/detail.php?fileName=VEGF\\_VEGFR.jpeg](http://www.rosenthallab.com/gallery/detail.php?fileName=VEGF_VEGFR.jpeg))

## Rozpuszczalne receptory sVEGF-R1 i sVEGF-R2

Liczne publikacje wykazały, że receptory dla VEGF występują także w formie rozpuszczalnej jako sVEGF-R1 i sVEGF-R2. Prawdopodobny mechanizm ich powstawania związany jest z proteolizą zewnętrznego receptora błonowego-domeny zewnątrzkomórkowej, która wiąże ligand lub z procesem alternatywnego składania pierwotnego transkryptu VEGFR w dojrzałe mRNA, które zawiera informację wyłącznie o budowie zewnątrzkomórkowej receptora [31, 32].

Pierwsze wzmianki o sVEGF-R1 pojawiły się w latach 90. XX wieku po odkryciu ich występowania w płynie owodniowym oraz w medium hodowlanym komórek HUVEC (human umbilical vein endothelial cells). sVEGF-R1 wydzielany jest przez komórki śródbłonna naczyń krwionośnych, komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych, monocyty, komórki trofoblastu [33], komórki nabłonkowe rogówki [34] oraz przez komórki nabłonkowe części proksymalnej kanalika nerkowego [32, 35]. Receptor sVEGF-R1 tworzy sześć z siedmiu domen immunoglobulinopodobnych części zewnątrzkomórkowej receptora VEGF-R1 [32, 36]. Informacji na temat sVEGF-R2 jest bardzo mało.

Antyangiogeny charakter receptorów sVEGF-R2 oraz sVEGF-R1 jest efektem wychwytywania VEGF i zmniejszania jego dostępności dla receptora powierzchniowego, co ilustruje Rycina 2 [32, 37, 38].



Rycina 2.

Mechanizm: sVEGF-Rs wychwytuje VEGF zmniejszając jego dostępność dla receptora powierzchniowego VEGF-R.

(Źródło: Wu i wsp.[41] oraz Lorquet i wsp.[42] w modyfikacji własnej)

Powinowactwo sVEGF-R2 i sVEGF-R1 do VEGF jest takie samo jak w przypadku pełnej długości receptorów błonowych przez co znacząco hamują angiogenezę promowaną przez VEGF. Dodatkowo redukują przekazywanie sygnału w komórce poprzez tworzenie heterodimerów z receptorami powierzchniowymi VEGF-R1 oraz VEGF-R2, co ilustruje



Rycina 3 [38].



Rycina 3.

Mechanizm: sVEGF-Rs tworzą heterodimery z receptorami powierzchniowymi VEGF-R1 i VEGF-R2 w , co znosi w ten sposób przenoszenie sygnału w komórce.

(Źródło: Wu i wsp.[41] oraz Lorquet i wsp.[42] w modyfikacji własnej)

Rozpuszczalny receptor sVEGF-R1 ponadto ma działanie przeciwbrzękowe poprzez zmniejszenie przepuszczalności naczyń krwionośnych oraz przeciwzapalne przez osłabienie aktywacji i migracji monocytów zależnej od VEGF [37].

Rozpuszczalny receptor 2 VEGF- sVEGF-R2 swoją budową przypomina receptor sVEGF-R1 i prawdopodobnie jest także wydzielany przez komórki endotelium naczyń krwionośnych [39]. Receptor ten oprócz funkcji wymienionych wyżej wiąże VEGF-A oraz VEGF-C i VEGF-D hamując tym samym indukowany przyłączeniem VEGF-C i VEGF-D do receptora VEGF-R3 proces limfangiogenezy, co również ma istotny wpływ w hamowaniu progresji choroby nowotworowej [40].

Angiogeneza jest bardzo istotnym i skomplikowanym procesem. Szczególnie ważnym w przypadku stosowania leków antyangiogennych, głównie u pacjentów onkologicznie chorych, dlatego badania powinny być kontynuowane, na co wskazuje przegląd aktualnego piśmiennictwa.

1. Zgoda pacjenta: nie dotyczy

2. Dane pozyskano z PubMed i Google Scholar.

3. Ocena etyczna: nie dotyczy

4. Wkład autora:

-Konceptualizacja Robert Partyka, Krzysztof Olczyk, Adriana Misiło,

-Metodologia Krzysztof Olczyk, Kacper Zając, Adriana Misiło

- Oprogramowanie Robert Partyka, Krzysztof Olczyk, Adriana Misioło
- Analiza formalna Robert Partyka
- Przechowywanie danych Adriana Misioło, Robert Partyka, Kacper Zając
- Wizualizacja Krzysztof Olczyk, Robert Partyka, Kacper Zając
- Nadzór Krzysztof Olczyk, Adriana Misioło

Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się z opublikowaną wersją manuskryptu.

5. Konflikt interesów: nie dotyczy
6. Finansowanie: nie dotyczy
7. Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej: nie dotyczy
8. Oświadczenie o świadomej zgodzie: nie dotyczy
9. Oświadczenie o dostępności danych: nie dotyczy

## Bibliografia

1. Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell*. 2019 Mar 7;176(6):1248-1264. doi: 10.1016/j.cell.2019.01.021. PMID: 30849371; PMCID: PMC6410740.
2. Flournoy J, Ashkanani S, Chen Y. Mechanical regulation of signal transduction in angiogenesis. *Front Cell Dev Biol*. 2022 Aug 19;10:933474. doi: 10.3389/fcell.2022.933474. PMID: 36081909; PMCID: PMC9447863.
3. Siveen KS, Prabhu K, Krishnankutty R, Kuttikrishnan S, Tsakou M, Alali FQ, Dermime S, Mohammad RM, Uddin S. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Signaling in Tumour Vascularization: Potential and Challenges. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15(4):339-351. doi: 10.2174/1570161115666170105124038. PMID: 28056756.
4. Shah AA, Kamal MA, Akhtar S. Tumor Angiogenesis and VEGFR-2: Mechanism, Pathways and Current Biological Therapeutic Interventions. *Curr Drug Metab*. 2021;22(1):50-59. doi: 10.2174/1389200221666201019143252. PMID: 33076807.
5. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med*. 2008 May 8;358(19):2039-49. doi: 10.1056/NEJMra0706596. PMID: 18463380; PMCID: PMC4542009.

6. Imhof BA, Aurrand-Lions M. Angiogenesis and inflammation face off. *Nat Med*. 2006 Feb;12(2):171-2. doi: 10.1038/nm0206-171. PMID: 16462798.
7. Mezu-Ndubuisi OJ, Maheshwari A. The role of integrins in inflammation and angiogenesis. *Pediatr Res*. 2021 May;89(7):1619-1626. doi: 10.1038/s41390-020-01177-9. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33027803; PMCID: PMC8249239.
8. Bianconi D, Unseld M, Prager GW. Integrins in the Spotlight of Cancer. *Int J Mol Sci*. 2016 Dec 6;17(12):2037. doi: 10.3390/ijms17122037. PMID: 27929432; PMCID: PMC5187837
9. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*. 1983 Feb 25;219(4587):983-5. doi: 10.1126/science.6823562. PMID: 6823562.
10. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989 Jun 15;161(2):851-8. doi: 10.1016/0006-291x(89)92678-8. PMID: 2735925.
11. Plouët J, Schilling J, Gospodarowicz D. Isolation and characterization of a newly identified endothelial cell mitogen produced by AtT-20 cells. *EMBO J*. 1989 Dec 1;8(12):3801-6. doi: 10.1002/j.1460-2075.1989.tb08557.x. PMID: 2684646; PMCID: PMC402066.
12. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003 Jun;9(6):669-76. doi: 10.1038/nm0603-669. PMID: 12778165.
13. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mişu C, Istrate M, Moldovan IM, Roman AL, Mişu CM. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(2):455-467. PMID: 30173249.
14. Markovic-Mueller S, Stutfeld E, Asthana M, Weinert T, Bliven S, Goldie KN, Kisko K, Capitani G, Ballmer-Hofer K. Structure of the Full-length VEGFR-1 Extracellular Domain in Complex with VEGF-A. *Structure*. 2017 Feb 7;25(2):341-352. doi: 10.1016/j.str.2016.12.012. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28111021
15. Karaman S, Leppänen VM, Alitalo K. Vascular endothelial growth factor signaling in development and disease. *Development*. 2018 Jul 20;145(14):dev151019. doi: 10.1242/dev.151019. PMID: 30030240.
16. Albadari N, Deng S, Li W. The transcriptional factors HIF-1 and HIF-2 and their novel inhibitors in cancer therapy. *Expert Opin Drug Discov*. 2019 Jul;14(7):667-682.

- doi: 10.1080/17460441.2019.1613370. Epub 2019 May 9. PMID: 31070059; PMCID: PMC6559821.
17. Wiszniak S, Schwarz Q. Exploring the Intracrine Functions of VEGF-A. *Biomolecules*. 2021 Jan 19;11(1):128. doi: 10.3390/biom11010128. PMID: 33478167; PMCID: PMC7835749.
  18. Davydova N, Harris NC, Roufail S, Paquet-Fifield S, Ishaq M, Streltsov VA, Williams SP, Karnezis T, Stacker SA, Achen MG. Differential Receptor Binding and Regulatory Mechanisms for the Lymphangiogenic Growth Factors Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-C and -D. *J Biol Chem*. 2016 Dec 30;291(53):27265-27278. doi: 10.1074/jbc.M116.736801. Epub 2016 Nov 16. PMID: 27852824; PMCID: PMC5207153.
  19. Mesquita J, Castro-de-Sousa JP, Vaz-Pereira S, Neves A, Passarinha LA, Tomaz CT. Vascular endothelial growth factors and placenta growth factor in retinal vasculopathies: Current research and future perspectives. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2018 Feb;39:102-115. doi: 10.1016/j.cytogfr.2017.11.005. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29248329.
  20. Sammarco G, Varricchi G, Ferraro V, Ammendola M, De Fazio M, Altomare DF, Luposella M, Maltese L, Currò G, Marone G, Ranieri G, Memeo R. Mast Cells, Angiogenesis and Lymphangiogenesis in Human Gastric Cancer. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 29;20(9):2106. doi: 10.3390/ijms20092106. PMID: 31035644; PMCID: PMC6540185.
  21. Goulart A, Ferreira C, Rodrigues A, Coimbra B, Sousa N, Leão P. The correlation between serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and tumor VEGF receptor 3 in colorectal cancer. *Ann Surg Treat Res*. 2019 Jul;97(1):15-20. doi: 10.4174/astr.2019.97.1.15. Epub 2019 Jun 26. PMID: 31297348; PMCID: PMC6609416
  22. Naderi S, Roshan R, Ghaderi H, Behdani M, Mahmoudi S, Habibi-Anbouhi M, Shokrgozar MA, Kazemi-Lomedasht F. Selection and characterization of specific nanobody against neuropilin-1 for inhibition of angiogenesis. *Mol Immunol*. 2020 Dec;128:56-63. doi: 10.1016/j.molimm.2020.10.004. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33070092.
  23. Shaik F, Cuthbert GA, Homer-Vanniasinkam S, Muench SP, Ponnambalam S, Harrison MA. Structural Basis for Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Activation and Implications for Disease Therapy. *Biomolecules*. 2020 Dec

- 15;10(12):1673. doi: 10.3390/biom10121673. PMID: 33333800; PMCID: PMC7765180.
24. Heinolainen K, Karaman S, D'Amico G, Tammela T, Sormunen R, Eklund L, Alitalo K, Zarkada G. VEGFR3 Modulates Vascular Permeability by Controlling VEGF/VEGFR2 Signaling. *Circ Res.* 2017 Apr 28;120(9):1414-1425. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310477. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28298294; PMCID: PMC6959003.
25. Tyrsina EG, Nikulitskiy SI, Inshakov AN, Ryabaya OO. VEGF-R1 as a Potential Molecular Target for Anticancer Therapy. *Dokl Biochem Biophys.* 2018 Jan;478(1):18-20. doi: 10.1134/S1607672918010052. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29536302.
26. Kim KJ, Cho CS, Kim WU. Role of placenta growth factor in cancer and inflammation. *Exp Mol Med.* 2012 Jan 31;44(1):10-9. doi: 10.3858/emm.2012.44.1.023. PMID: 22217448; PMCID: PMC3277893.
27. Mamer SB, Wittenkeller A, Imoukhuede PI. VEGF-A splice variants bind VEGFRs with differential affinities. *Sci Rep.* 2020 Sep 2;10(1):14413. doi: 10.1038/s41598-020-71484-y. PMID: 32879419; PMCID: PMC7468149.
28. Shah AA, Kamal MA, Akhtar S. Tumor Angiogenesis and VEGFR-2: Mechanism, Pathways and Current Biological Therapeutic Interventions. *Curr Drug Metab.* 2021;22(1):50-59. doi: 10.2174/1389200221666201019143252. PMID: 33076807.
29. Grant DS, Kleinman HK. Regulation of capillary formation by laminin and other components of the extracellular matrix. *EXS.* 1997;79:317-33. doi: 10.1007/978-3-0348-9006-9\_13. PMID: 9002225.
30. Ahmad A, Nawaz MI. Molecular mechanism of VEGF and its role in pathological angiogenesis. *J Cell Biochem.* 2022 Dec;123(12):1938-1965. doi: 10.1002/jcb.30344. Epub 2022 Oct 26. PMID: 36288574.
31. Cai J, Jiang WG, Grant MB, Boulton M. Pigment epithelium-derived factor inhibits angiogenesis via regulated intracellular proteolysis of vascular endothelial growth factor receptor 1. *J Biol Chem.* 2006 Feb 10;281(6):3604-13. doi: 10.1074/jbc.M507401200. Epub 2005 Dec 8. PMID: 16339148.
32. Failla CM, Carbo M, Morea V. Positive and Negative Regulation of Angiogenesis by Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1. *Int J Mol Sci.* 2018 Apr 27;19(5):1306. doi: 10.3390/ijms19051306. PMID: 29702562; PMCID: PMC5983705.

33. Karumanchi SA, Bdolah Y. Hypoxia and sFlt-1 in preeclampsia: the "chicken-and-egg" question. *Endocrinology*. 2004 Nov;145(11):4835-7. doi: 10.1210/en.2004-1028. PMID: 15489315.
34. Ambati BK, Patterson E, Jani P, Jenkins C, Higgins E, Singh N, Suthar T, Vira N, Smith K, Caldwell R. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 contributes to the corneal antiangiogenic barrier. *Br J Ophthalmol*. 2007 Apr;91(4):505-8. doi: 10.1136/bjo.2006.107417. Epub 2006 Dec 6. Erratum in: *Br J Ophthalmol*. 2008 Mar;92(3):441-2. PMID: 17151056; PMCID: PMC1994740.
35. Kim NH, Oh JH, Seo JA, Lee KW, Kim SG, Choi KM, Baik SH, Choi DS, Kang YS, Han SY, Han KH, Ji YH, Cha DR. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and soluble VEGF receptor FLT-1 in diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2005 Jan;67(1):167-77. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00067.x. PMID: 15610240.
36. Jia H, Bagherzadeh A, Bicknell R, Duchon MR, Liu D, Zachary I. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-D and VEGF-A differentially regulate KDR-mediated signaling and biological function in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 2004 Aug 20;279(34):36148-57. doi: 10.1074/jbc.M401538200. Epub 2004 Jun 23. Erratum in: *J Biol Chem*. 2006 Feb 24;281(8):5328. PMID: 15215251.
37. Hoeres T, Wilhelm M, Smetak M, Holzmann E, Schulze-Tanzil G, Birkmann J. Immune cells regulate VEGF signalling via release of VEGF and antagonistic soluble VEGF receptor-1. *Clin Exp Immunol*. 2018 Apr;192(1):54-67. doi: 10.1111/cei.13090. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29235095; PMCID: PMC5842402.
38. FT, Stefanini MO, Mac Gabhann F, Kontos CD, Annex BH, Popel AS. Computational kinetic model of VEGF trapping by soluble VEGF receptor-1: effects of transendothelial and lymphatic macromolecular transport. *Physiol Genomics*. 2009 Jun 10;38(1):29-41. doi: 10.1152/physiolgenomics.00031.2009. Epub 2009 Apr 7. PMID: 19351908; PMCID: PMC2696151.
39. Pavlakovic H, Becker J, Albuquerque R, Wilting J, Ambati J. Soluble VEGFR-2: an antilymphangiogenic variant of VEGF receptors. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Oct;1207 Suppl 1(Suppl 1):E7-15. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05714.x. PMID: 20961309; PMCID: PMC3062194.
40. Stevens M, Oltean S. Modulation of Receptor Tyrosine Kinase Activity through Alternative Splicing of Ligands and Receptors in the VEGF-A/VEGFR Axis. *Cells*. 2019 Mar 28;8(4):288. doi: 10.3390/cells8040288. PMID: 30925751; PMCID: PMC6523102.

41. Wu FT, Stefanini MO, Mac Gabhann F, Kontos CD, Annex BH, Popel AS. A systems biology perspective on sVEGFR1: its biological function, pathogenic role and therapeutic use. *J Cell Mol Med.* 2010 Mar;14(3):528-52. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00941.x. Epub 2009 Oct 16. PMID: 19840194; PMCID: PMC3039304.
42. Lorquet S, Berndt S, Blacher S, Gengoux E, Peulen O, Maquoi E, Noël A, Foidart JM, Munaut C, Péqueux C. Soluble forms of VEGF receptor-1 and -2 promote vascular maturation via mural cell recruitment. *FASEB J.* 2010 Oct;24(10):3782-95. doi: 10.1096/fj.09-149070. Epub 2010 May 19. PMID: 20484670.