

(170)

Angiogeneza w nowotworach barwnikowych błony naczyniowej oka. Rola naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF)

Tumor angiogenesis in uveal melanoma. Role of vascular endothelial growth factor (VEGF)

Ewa Proniewska-Skrętek, Zofia Mariak

Z Kliniki Okulistyki Akademii Medycznej w Białymstoku
Kierownik: dr hab. n. med. Zofia Mariak

Summary: Neoplastic angiogenesis, as a process of forming new blood vessels, plays an important role in progression of cancer tumors and dissemination of metastases. New vessels can be formed in cancer tissue due to mutations of certain genes and under the influence of hypoxia. The process is mediated by locally delivered specific angiogenetic factors. Vascular endothelial growth factor (VEGF) plays a crucial role in stimulation of the vascular endothelial cells to their proliferation and migration. Intensity of neoplastic angiogenesis determines the rate and extent of tumor expansion, thus may heavily influence the outcome.

Słowa kluczowe: angiogeneza, czerniak, błona naczyniowa oka.

Key words: angiogenesis, melanoma, eye-choroid.

Angiogeneza – to wieloetapowy proces tworzenia i formowania nowych naczyń krwionośnych. Zjawisko to odgrywa szczególną rolę w okresie rozwoju embrionalnego, natomiast w stadiach późniejszych stanowi podstawę gojenia się ran. Etapy angiogenezy są kontrolowane na drodze wzajemnego, zrównoważonego oddziaływania czynników pro- i antyangiogennych. Zakłócenie tej delikatnej równowagi w kierunku przewagi czynników proangiogennych prowadzić może do patologicznego, wzmożonego nowotwórstwa naczyń. Ten niekorzystny proces funkcjonuje m. in. w przebiegu retinopatii cukrzycowej, łuszczycy czy reumatoidalnego zapalenia stawów. Jednak jakościowe i ilościowe przekształcenia, zachodzące w obwodowym łożysku naczyniowym, powodują jego uruchomienie również w trakcie ekspansji nowotworowych, szczególnie przyjmujących postać litych guzów.

Zależność pomiędzy nowotwórstwem naczyniowym a tumorigenezą jako pierwszy zaobserwował i opisał Folkman w 1971 roku (8). Źródłem zainicjowanych przez niego badań było spostrzeżenie, że w trakcie transformacji nowotworowej część komórek guza zmienia swój fenotyp z nowotworowego na angiogeny (swith to the angiogenic phenomenon) (9). Guz o rozmiarach nieprzekraczających na przekroju pola 1 mm² nie wykazuje cech inwazyjności, znajdując się w fazie beznaczyniowej. Dopiero zwiększenie w nim liczby komórek fenotypowo angiogennych powyżej 100 000 powoduje jego intensywny rozwój. Te nowe komórki wykazują niezwykłą

zdolność do indukowania neowaskularyzacji. Czynią to głównie poprzez wydzielanie czynników proangiogennych, pobudzających naczynia włosowate do różnicowania się i proliferacji w kierunku ogniska stymulacji. Tak więc nowo powstające naczynia nie są wytworem samego guza, ale otaczających go tkanek. Wywodzą się z naczyń włosowatych, przedwłosowatych i zawłosowatych gospodarza. Na drodze zwrotnej gwarantuje to skuteczne ukrwienie namnażających się komórek nowotworowych, polegające na zwiększonym dopływie i zwolnionym odpływie krwi. Raz uruchomiony mechanizm napędza się dalej sam.

Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu – VEGF (vascular endothelial growth factor)

Za wzniesienie procesu tworzenia nowych naczyń odpowiadają stosowne geny, przyczyniające się do wytwarzania przez komórki nowotworowe specyficznych czynników proangiogennych. Możliwa jest również indukcja neowaskularyzacji na drodze metabolicznej, zwłaszcza w warunkach miejscowej hipoksji. Sądzi się, że oba szlaki aktywacji mogą się wzajemnie uzupełniać, wzmacniać i funkcjonować jednocześnie. Zgodnie z kryteriami, zaproponowanymi w 1996 roku przez Riseau (18), za **czynnik angiogeny** można uznać substancję o swoistym działaniu na komórki śródbłonka naczyń, indukującym w nich angiogenezę. Z drugiej strony według tejże definicji na powierzchni komórek śródbłonka muszą być obec-

ne swoiste receptory, których zablokowanie hamuje angiogenezę. Kryteria powyższe spełnia jedynie naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu – VEGF. Inne czynniki, takie jak czynnik wzrostu fibroblastów (FGF) czy transformujący czynnik wzrostu (TGF), mają działanie wielokierunkowe, nieswoiste i tylko w sposób pośredni uczestniczą w procesie angiogenezy. W 1982 r. po raz pierwszy użyto w stosunku do wspomnianego faktora nazwy „czynnik zwiększonej przepuszczalności komórek śródbłonka” – VPF (vascular permeability factor), co miało miejsce po wyizolowaniu specyficznej substancji mitogennej z komórek siatkówki cieląt. Dopiero rok później Sanger i wsp. (20) określili strukturę odkrytego czynnika oraz nową jego właściwość, polegającą na zdolności do pobudzenia angiogenezy w tkance guzowej. Nadali mu ostateczną nazwę „naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu” – VEGF.

Rola czynnika VEGF w procesach uczyniania nowotworstwa naczyniowego wydaje się kluczowa. Wydzielany przez komórki nowotworowe VEGF występuje w 4 izoformach, określanymi cyfrą zależnie od liczby kodowanych aminokwasów. Dwie formy spośród nich: VEGF₁₂₁ i VEGF₁₆₅ wykazują swoistą aktywność mitotyczną w stosunku do komórek śródbłonka i zwiększają przepuszczalność naczyń. Natomiast dwie pozostałe: VEGF₁₈₉ i VEGF₂₀₆ wpływają jedynie na przepuszczalność śródbłonka. VEGF, łącząc się z receptorami komórek docelowych poprzez grupy kinaz tyrozynowych (receptor VEGFR-1 lub Flt-1 oraz VEGFR-2 lub KDR), zapoczątkowuje proces angiogenezy (3). Na skutek działania tego czynnika dochodzi do zmian w morfologii komórek, do wzrostu ich chemotaksji oraz do intensyfikacji podziałów. Przypuszcza się, że VEGFR-2 jest aktywatorem głównej drogi angiogenezy (3). Ekspresja genu VEGF może być indukowana przez różnorodne czynniki, np. niskie stężenie tlenu, ale też przez cykliczny AMP, jony wapnia czy cytokiny. Ponadto VEGF nie tylko stymuluje podziały komórek śródbłonka, ale również, poprzez aktywację białek z rodziny Bcl-2, ma zdolność hamowania apoptozy (4). Niezmiernie trudno jest zatem w sposób jednoznaczny i wyczerpujący określić zakres jego oddziaływania.

Od czego zależy wytwarzanie VEGF?

Rola niedotlenienia

Szczególnie ważną rolę inicjacyjną w rozwoju unaczynienia, jak wspomniano wcześniej, odgrywa **niedotlenienie**. Hipoksja, oddziałująca na nowo kształtujące się tkanki guza, powoduje wydzielanie przez komórki nowotworowe faktora wzrostowego VEGF, który działa stymulująco na podziały i migrację komórek śródbłonka. Niedotlenienie przyczynia się również do produkowania przez otaczające tkanki innych, mniej specyficznych mediatorów, takich jak adenozylna czy mleczana, które oddziałując na makrofagi, stymulują angiogenezę przez podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów – bFGF (basic fibroblast growth factor) i czynnik rozpadu nowotworu – TNF (tumor necrosis factor). Danielsen i Rofstad (4) w badaniach *in vitro* czterech linii ludzkich komórek czerniaka złośliwego zaobserwowali wysokie poziomy zarówno VEGF, jak i bFGF oraz zwiększoną gęstość sieci naczyniowej – MVD (microvascular density). Podobne badania, przeprowadzone przez zespół Kwanyego (12), wykazały, że linie komórkowe melanocytów-71 i pierwotnych komórek siatkówczaka w warunkach prawidłowych cechuje bardzo niski lub zerowy poziom VEGF, natomiast w warunkach hipoksji poziom tego czynnika znacznie wzrasta. To zjawisko wzrostu zaznacza się w sposób szczególny właśnie w stosunku do komórek siatkówczaka, gdzie – jak się przypuszcza – metabolizm, unaczynienie

i tempo wzrostu guza są bardzo wysokie. W odniesieniu do czerniaka błony naczyniowej reakcja ta jest wyraźnie słabiej akcentowana, być może ze względu na lepszą perfuzję i szybszą eliminację VEGF z badanej tkanki. Sytuacja zmienia się radykalnie, gdy chodzi o czerniaki naczyniówki, w których dominują procesy nekrotyczne. W przypadkach takich stwierdza się szczególnie wysokie poziomy VEGF (3,19). Pośrednio wynikać to może z lokalnego niedotlenienia głębiej położonych partii guza. W warunkach normalnych równowaga w działaniu czynników pro- i antyangiogennych zapewnia stabilizację środowiska wewnętrznego tkanki.

Które komórki guza są zdolne do wytwarzania VEGF?

Wiele niewiadomych wiąże się z **mechanizmami wytwarzania czynnika VEGF**. Badania Gytaya-Gorena i wsp. (10) wykazały, że komórki barwnikowe czerniaka złośliwego błony naczyniowej syntetyzują VEGF, ale prawidłowe melanocyty są tych możliwości pozbawione. Stąd przypuszczenie, że zdolność do produkcji VEGF jest bezpośrednią konsekwencją transformacji nowotworowej. Inne badania na temat wydzielania czynników proangiogennych, odnoszące się do siedmiu linii komórkowych czerniaka błony naczyniowej, wykazały szczególną ekspresję VEGF i angiopoetyny-2. Sheidow i wsp. (19), badając gałki oczne usunięte z powodu czerniaka złośliwego błony naczyniowej, w 94% przypadków wykazali w nich obecność VEGF. Potwierdziły to także wyniki uzyskane przez Boyda (1,2). Ciekawe wydaje się tu spostrzeżenie, że obecność VEGF stwierdza się nie tylko w tkance guzowej, ale także w innych strukturach oka, przytaczanych przez różnych autorów. Tak więc odnalezć go można w fotoreceptorach i komórkach zwojowych siatkówki (19); tęczęwce, siatkówce, nabłonku barwnikowym (25); płynie komorowym i ciele szklistym, zwłaszcza u osób ze współistniejącym nowotwórstwem tęczęwkowym (1,2).

Stadia powstawania nowych naczyń

Czynnikami bezpośrednio inicjującymi tworzenie nowych naczyń w strukturze guza są przerwanie ciągłości błony podstawnej i ściany naczynia oraz migracja komórek śródbłonka w kierunku źródła sygnału. W błonie podstawnej i strukturze pozakomórkowej ściany naczyniowej znajdują się formy nieczynne enzymów: metaloproteazy i heparynazy, które pod wpływem mediatorów, wydzielanych przez komórki nowotworowe, ulegają aktywacji. Uczynnione enzymy powodują rozpad składników budulcowych błon podstawnych i macierzy pozakomórkowej naczyń, doprowadzając do rozluźnienia ich zwartej struktury. W ten sposób powstają korzystne warunki do migracji komórek śródbłonka, kształtowania odgałęzień i połączeń naczyniowych z istniejącą już siecią naczyń tkanek otaczających, a tworząca się nowa błona podstawna zapewnia stabilność formowanej konstrukcji.

Rola angiogenezy w procesie powstawania przerzutów

Panuje powszechna zgodność co do poglądu, że powstawanie nowych naczyń w strukturze guza jest niejako gwarantem jego dalszej ekspansji miejscowej. Okazuje się jednak, że stwarza też dobre warunki do odległych migracji komórkowych. Kontakt z komórkami śródbłonka i dostęp do światła naczynia umożliwia wędrówkę komórek nowotworowych do odległych, specyficznych narządów docelowych. Prawidłowa ocena histopatologiczna materiału nowotworowego winna się więc odnosić nie tylko do utkania komórkowego, ale również do obecności i rodzaju utkania kapilarów, ponie-

waż liczba i typ powstających sieci naczyniowych mogą mieć istotne znaczenie diagnostyczne i prognostyczne.

Weidner i wsp. (23) badali zależności pomiędzy lokalnym układem naczyniowym guza a wielkością ogniska pierwotnego, zajęciem węzłów chłonnych itp. w nowotworach klatki piersiowej, posiłkując się techniką immunohistochemiczną. Naczynia włosowate w pobranych preparatach ujawniano za pomocą tzw. pośredniej reakcji immunoenzymatycznej, wykorzystując swoiste dla komórek śródbłonka przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII Willebranda. Odczyn barwny, powstający w reakcji przeciwciał, skierowanej przeciwko czynnikowi VIII, służącej do pośredniej oceny stopnia angiogenezy, wykorzystali Graham i wsp. (11). Odczyn ten potraktowali oni jako marker prognostyczny w diagnostyce czerniaka złośliwego.

Udało się również ustalić korelację między gęstością naczyń włosowatych – MVD w preparacie histopatologicznym a częstością występowania przerzutów. Makitie i wsp. (14) analizowali zależność MVD od wielkości guza i jego typu histologicznego w 134 przypadkach czerniaka naczyniówki i ciała rzęskowego, wykorzystując przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII (FVIII-RAG) i czynnikowi CD34, służącym do identyfikacji komórek śródbłonka. Stwierdzili wyraźną korelację pomiędzy MVD a typem architektonicznym sieci naczyniowej w przypadku guzów nabłonkowatych dużych rozmiarów. Podobnie Neitzel i wsp. (16) wykazali zależność pomiędzy unaczynieniem guza pierwotnego a obecnością przerzutów bliskich i odległych. Podkreślali znaczenie angiogenezy w procesie uogólniania się procesu nowotworowego. Straume i wsp. (22) dowodzą, że istnieje ścisła zależność między wysokim MVD, wielkością guza i jego skłonnością do rozpadu a spadkiem przeżywalności pacjentów. Spostrzeżeniom tym zaprzeczają jednak w swojej publikacji Sheidow i wsp. (19).

Ilość naczyń krwionośnych w ognisku pierwotnym nie zawsze w sposób jednoznaczny pozwala wyjaśnić tendencję do powstawania przerzutów. W przypadku czerniaka złośliwego błony naczyniowej czyni się próby odnalezienia korelacji pomiędzy architekturą mikrokrążenia w guzie a skłonnością do uogólniania się procesu nowotworowego. Folberg i wsp. (5,6), badając 234 gałki oczne, usunięte z powodu czerniaka ciała rzęskowego lub naczyniówki, zauważyli, że oprócz takich parametrów, jak: wiek i płeć pacjenta, typ histologiczny guza czy liczba mitoz, szczególnie istotny wpływ na tworzenie się przerzutów ma rodzaj układu mikrokrążenia tkanki nowotworowej, ponieważ zgodnie z systematyką różni się aż 9 różnych typów układów włókniczkowych. Z poszerzonej pracy tych samych autorów (7) na temat typów architektonicznych ukrwienia wynika, że proste unaczynienie typu siateczka lub pętla nie jest tak istotne dla tendencji do przerzutów jak elementy dodatkowe, wykorzystywane przy opisach struktur naczyniowych, np. łuki, kanały równoległe, odgałęzienia. Podobne doświadczenia mają Mehaffey i wsp. (15). Według innych opinii (17) sieć mikrokrążenia w ognisku przerzutowym jest podobna do tej ze zmiany pierwotnej. W niektórych pracach jednak kwestionuje się istnienie takich zależności (13).

Poziom wydzielania czynnika VEGF również wyraźnie koreluje ze współistnieniem przerzutów. Viac i wsp. (24) badali poziom VEGF u pacjentów z rozpoznaniem czerniakiem błony naczyniowej, których podzielili na dwie grupy według kryterium istnienia przerzutów nowotworowych. W grupie chorych z przerzutami badane wartości VEGF okazały się istotnie wyższe. Autorzy pracy wykazują jednak

dużą ostrożność w wyciąganiu na tej podstawie wniosków co do prognozowania choroby. Są skłonni raczej uznać ten fakt za przejaw wzmożonej reakcji układu immunologicznego niż za wskaźnik prognostyczny. Natomiast inni autorzy (22,26) wiążą z określeniem ekspresji VEGF, szczególnie w połączeniu z oceną mikrokrążenia w strukturze guza, znacznie większe nadzieje na uściślenie i poszerzenie możliwości zarówno diagnostycznych, jak i prognostycznych.

Mechanizm powstawania przerzutów

Na powierzchni błon komórkowych wszystkich komórek guza stwierdzono obecność cząsteczek adhezyjnych białka, odpowiedzialnego za ścisłe przyleganie komórek – kadheryny E. To transbłonowe białko w warunkach fizjologicznych łączy zewnętrzne fragmenty cytoszkieletu sąsiadujących komórek, uniemożliwiając ich ruch. Ponadto wszystkie komórki dodatkowo ufiksowane są w zrębie pozakomórkowym – ECM (extracellular matrix), gdzie czynnik zlepny stanowią inne białka adhezyjne, zwane integrzynami. W trakcie transformacji nowotworowej niektóre komórki pierwotnego nowotworu tracą właściwości adhezyjne, zyskując jednocześnie zdolność do degradacji własnej błony podstawnej (degradacja kolagenu IV) i penetracji do światła naczynia krwionośnego. Proces ten wspomagają dodatkowo komórki śródbłonka naczyniowego. Wytwarzane przez nie enzymy proteolityczne (proteazy, heparynazy, sulfatazy) powodują degradację błony podstawnej i zrębu ściany naczyniowej, ułatwiając przenikanie komórek guza do światła naczynia. Jednocześnie endotelina 1 (ET-1), wytwarzana przez komórki śródbłonkowe, przyspiesza proces nowotworstwa.

Uwolnione z ogniska pierwotnego komórki nowotworowe przenoszone są z prądem krwi do odległych narządów, gdzie w sprzyjających warunkach dochodzi do rozwoju ogniska wtórnego, czyli przerzutu. Najprawdopodobniej nie wszystkie komórki nowotworowe mają jednakową umiejętność przemieszczania się na duże odległości. Zdolność taka prawdopodobnie uzależniona jest od obecności w tych komórkach genów z rodziny NME. Geny NME-1 i NME-2 poprzez kinazę NAD stymulują syntezę ważnych dla utrzymania stabilności tkankowej białek, których spadek przyczynia się do zwiększonej ruchliwości komórek. Tak więc im poziom białek NME jest niższy, tym większa jest inwazyjność nowotworu.

Reasumując, angiogeneza w nowotworach jest procesem bardzo złożonym i nie do końca poznanym. Zależy ona od precyzyjnego współdziałania pomiędzy komórkami nowotworowymi, elementami środowiska okołonowotworowego i komórkami śródbłonka naczyniowego. Tworzenie łożyska naczyniowego w guzie stanowi najprawdopodobniej bezpośrednią przyczynę przekształcenia nowotworu, będącego w fazie *in situ*, w formę inwazyjną. Zakres tego procesu może być stymulowany przez lokalne niedotlenienie, ale głównie sterowany jest na drodze aktywacji genów, kodujących czynniki angiogenne (VEGF). Rola angiogenezy jest jednak bez wątpienia kluczowa dla powstawania, przebiegu oraz rozległości i agresywności procesu nowotworowego.

PIŚMIENNICTWO: 1. Boyd S. R., Tan D., de Souza L., Neale M. H., Myatt N. E., Alexander R. A., Robb M., Hungerford J. L., Cree I. A.: *Uveal melanomas express vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor and support endothelial cell growth*. Br. J. Ophthalmol., 2002, 86, 440-447. 2. Boyd S. R., Tan D., Bunce C., Gittos A., Neale M. H., Hungerford J. L., Charnock-Jones S., Cree I. A.: *Vascular endothelial growth factor is elevated in ocular fluids*

of eyes harbouring uveal melanoma: identification of potential therapeutic window. Br. J. Ophthalmol., 2002, 86, 448-452. 3. Claffey K. P., Robinson G. S.: Regulation of VEGF/VPF expression in tumor cells: Consequences for tumor growth and metastasis. Cancer Metastasis Rev., 1996, 15, 165-176. 4. Danielsen T., Rofstad E. K.: The constitutive level of vascular endothelial growth factor (VEGF) is more important than hypoxia-induced VEGF up-regulation in the angiogenesis of human melanoma xenografts. Br. J. Cancer, 2000, 82, 1528-1534. 5. Folberg R., Chen X., Boldt H. C., Pe're J., Brown C. K., Woolson R. F., Maniotis A. J.: Microcirculation patterns other than loops and networks in choroidal and ciliary body melanomas. Ophthalmology, 2001, 108, 96-101. 6. Folberg R., Rummelt V., Parys-Van R., Ginderdeuren, Hwang T., Woolson R., Pe're J., Gruman L. M.: The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma. Ophthalmology, 1993, 100, 1389-1398. 7. Folberg R., Mehaffey M. G., Gardner L. M., Meyer M., Rummelt M., Pe're J.: The microcirculation of choroidal and ciliary body melanomas. Eye, 1997, 11, 227-238. 8. Folkman J.: Tumor angiogenesis: therapeutic implications. N. Engl. J. Med., 1971, 285, 1182-1186. 9. Folkman J., Shink Y.: Angiogenesis. J. Biol. Chem., 1992, 276, 10931-10934. 10. Gitay-Goren H., Halaban R., Neufeld G.: Human melanoma cells but not normal melanocytes express vascular endothelial growth factor receptors. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1993, 190 (3), 702-708. 11. Graham C. H., Rivers J., Kerbel R. S.: Extension of vascularisation as a prognostic indicator in thin malignant melanomas. Am. J. Pathol., 1994, 145, 510-514. 12. Kvant A., Steen B., Seregard S.: Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in retinoblastoma but not in posterior uveal melanoma. Exp. Eye Res., 1996, 63, 511-518. 13. Lane A. M., Egan K. M., Yang J., Saornil M. A., Alroy J., Albert D., Gragoudas E. S.: An evaluation of tumour vascularity as a prognostic indicator in uveal melanoma. Melanoma Res., 1997, 7 (3), 237-242. 14. Makitie T., Summanen P., Tarkkanen A., Kivela T.: Microvascular density in predicting survival of patients with choroidal and ciliary body melanoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1999, 40, 2471-2480. 15. Mehaffey M. G., Folberg R., Meyer M., Bentler S. E., Hwang T., Woolson

R., Moore K. C.: Relative importance quantifying area and vascular patterns in uveal melanomas. Am. J. Ophthalmol., 1997, 123, 798-809. 16. Neitzel T. I., Neitzel C. D., Magee K. L., Malafa M. P.: Angiogenesis correlates with metastasis in melanoma. Ann. Surg. Oncol., 1999, 6, 70-74. 17. Rummelt V., Mehaffey M. G., Campbell R. J., Bentler S. J., Pe're J., Woolson R. E., Naumann G. O., Folberg R.: Microcirculation architecture of metastases from primary ciliary body and choroidal melanomas. Am. J. Ophthalmol., 1998, 126 (2), 303-305. 18. Riseau W., Stellmach V., Hsu S. C.: What, if anything, is an angiogenic factor? Cancer Metastasis Rev., 1996, 15, 149-151. 19. Sheidow G., Hooper P. L., Crukley C., Yuong J., Heathcote J. G.: Expression of vascular endothelial factor in uveal melanoma and its correlation with metastasis. Br. J. Ophthalmol., 2000, 84, 750-756. 20. Senger D. R., Brown L. F., Claffey K. P., Dvorak H. F.: Vascular permeability factor, tumor angiogenesis and stroma generation. Inv. Metast., 1994, 14, 385-394. 21. Sitt S. W., Simpson D. A., Boocock C.: Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors is regulated in eyes with intraocular tumours. J. Pathol., 1998, 186, 306-312. 22. Straume O., Salvesen H. B., Akslen L. A.: Angiogenesis is prognostically important in vertical growth phase in melanomas. Int. J. Oncol., 1999, 15 (3), 595-599. 23. Weinder N., Folkman J., Pozza F.: Tumor angiogenesis a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. J. Natl. Cancer Inst., 1992, 84, 878-887. 24. Viac J., Schmitt D., Claudy A.: Circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) is not a prognostic indicator in melanoma malignant. Cancer Lett., 1998, 125 (1-2), 35-38. 25. Vinore S. A., Kuchle M., Mahlow J.: Blood-ocular barrier breakdown in eyes with ocular melanoma. Potential role of VEGF. Am. J. Pathol., 1995, 147, 1289-1297. 26. Vlaykova T., Laurila P., Muhonen T., Hahka-Kemppinen M., Jukunern A., Alitalo K., Pyrhonen P.: Prognostic value of tumour vascularity in metastatic melanoma and association of blood vessel density with vascular endothelial growth factor expression. Melanoma Res., 1999, 9, 59-68.

Praca wpłynęła do Redakcji 17.06.2003 r. (270).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Ewa Proniewska-Skrętek
Klinika Okulistyki AM w Białymstoku
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A
15-276 Białystok

Sprostowanie

Autorki publikacji pt.: „Parametry morfologiczne tarczy nerwu wzrokowego u pacjentów z jaskrą pierwotną otwartego kąta i krótkowzrocznością niskiego stopnia” – Renata Zalewska, Zofia Mariak, Małgorzata Rybak, Ewa Proniewska-Skrętek, Jolanta Andrzejewska-Buczko (Klinika Oczna 2004, 106 (3), 309-311) informują, że na stronie 310. właściwy opis ryciny 2. znajduje się pod ryciną 3., a opis ryciny 3. – pod ryciną 2., i przepraszają Szanownych Czytelników za tę pomyłkę.