



Factor de crecimiento vascular endotelial en las enfermedades crónico-degenerativas: Revisión de literatura.

Vascular endothelial growth factor in chronic degenerative diseases: Literature review.

De Ávila-González N., Urias-Alvarez J., Arce-Hernández A., Esquivel-Muñoz G., Cepeda-Nieto A. C.*

¹ Laboratorio de Biología Molecular, Facultad de Medicina Unidad Saltillo, Universidad Autónoma de Coahuila.

*Autor de correspondencia: Dra. Ana Cecilia Cepeda Nieto.

Correo: anacepeda@uadec.edu.mx

RESUMEN

La vasculogénesis y la angiogénesis son procesos fisiológicos fundamentales durante el desarrollo. Sin embargo, la formación descontrolada de nuevos vasos puede promover varias condiciones patológicas como son el crecimiento tumoral, metástasis, retinopatías, procesos inflamatorios, etc. El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) juega un papel importante en la vasculogénesis y angiogénesis. VEGF ha sido objeto de estudio desde hace 25 años y se ha visto implicado cada vez en más procesos patológicos, sobre todo en los de mayor prevalencia en el mundo, como la obesidad, diabetes mellitus, cardiopatías isquémicas, así como la enfermedad renal crónica. En el presente estudio se describe la participación del VEGF en diversas enfermedades y los tratamientos dirigidos a esta vía.

Palabras clave: Angiogénesis, factor de crecimiento vascular endotelial, enfermedades crónicas, terapia génica.

ABSTRACT

Vasculogenesis and angiogenesis are fundamental physiological processes during development. However, the uncontrolled formation of new vessels can promote several pathological conditions such as tumor growth, metastasis, retinopathies, inflammatory processes, etc. Vascular endothelial growth factor (VEGF) plays an essential role in vasculogenesis and angiogenesis. VEGF has been subject of study for 25 years and has been increasingly implicated in many pathological processes, especially those with the highest prevalence in the world such as obesity,

diabetes mellitus, ischemic heart diseases, and chronic renal disease, among others. The present study describes the participation of VEGF in various diseases and treatments aimed at this pathway.

Keywords: Angiogenesis, vascular endothelial growth factor, chronic diseases, gene therapy.

INTRODUCCIÓN

La presente revisión tiene como objetivo describir el papel del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) como factor etiológico detonante de diversas enfermedades crónico-degenerativas, así como los tratamientos recientes anti-VEGF que permiten combatir dichas patologías.

La formación de vasos sanguíneos nuevos (vasculogénesis) y la angiogénesis (crecimiento y remodelación de una red vascular existente en otro más compleja), son procesos fisiológicos fundamentales durante el desarrollo. En el periodo embrionario, la vasculogénesis ocurre por la diferenciación de hemangioblastos a células endoteliales. Después del nacimiento en algunos procesos fisiológicos como la menstruación, el embarazo, cicatrización, etc. se forman nuevos vasos sanguíneos a partir de los ya existentes (Apte et al., 2019). Sin embargo, la formación descontrolada de nuevos vasos puede promover varias condiciones patológicas como crecimiento tumoral, metástasis, retinopatías, procesos inflamatorios, etc. VEGF juega un papel importante en la vasculogénesis y angiogénesis, y fue identificado hace 25 años (Ferrara & Adamis, 2016). Existen diversos tipos de VEGF, pero el que acapara mayor atención es el VEGF-A por su participación en la angiogénesis en

situaciones de homeostasis y patológicas. VEGF-A participa en la respuesta vasodilatadora de la microvasculatura muscular a la insulina y el ejercicio. Las alteraciones en esta respuesta, como se observa en la obesidad y el envejecimiento, contribuyen al desarrollo de resistencia a la insulina y enfermedades crónicas relacionadas con la edad (Wagenmakers et al., 2016).

El gen VEGF, localizado en el cromosoma 6p21.3 es parte de la familia de genes de factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF). VEGF es una familia de glucoproteínas que incluyen VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E y el factor de crecimiento placentario (PIGF) (Apte et al., 2019). VEGF-A es el dominante en la angiogénesis y enfermedades por lo que se le llamará simplemente VEGF. Durante el desarrollo, VEGF induce la migración de hemangioblastos hacia las islas sanguíneas y su diferenciación en células endoteliales. Después del nacimiento, promueve la proliferación y migración de las células endoteliales, aumenta la permeabilidad vascular y favorece la supervivencia de las células endoteliales (inhibiendo la apoptosis). En la angiogénesis patológica, el VEGF promueve la movilización de células inflamatorias (macrófagos, granulocitos, etc.) al sitio de la lesión, manteniendo el proceso inflamatorio local e induciendo la síntesis de factores proangiogénicos (Stanca Melincovici et al., 2018).

VEGF se une a los receptores de células tirosina quinasa (VEGFR), incluidos VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3 (Figura 1). VEGFR-2 tiene la actividad proangiogénica más fuerte y una actividad tirosina quinasa más alta que VEGFR-1. VEGFR-1 y VEGFR-2 se expresan principalmente en el endotelio vascular pero también hay otras células que pueden expresar este receptor como los macrófagos, células inflamatorias, células tumorales. VEGFR-3 se expresa especialmente en células endoteliales linfáticas (Stanca Melincovici et al., 2018). La expresión de VEGF se potencia en respuesta a la hipoxia, oncogenes activados y diversas citocinas. Induce la proliferación de células endoteliales, promueve la migración celular e inhibe la apoptosis. In vivo, VEGF induce la angiogénesis y la permeabilización de los vasos sanguíneos, desempeñando un papel central en la regulación de la vasculogénesis. El VEGF derivado de células endoteliales es un importante mediador autocrino de la angiogénesis (Neufeld et al., 1999; Seghezzi et al., 1998).

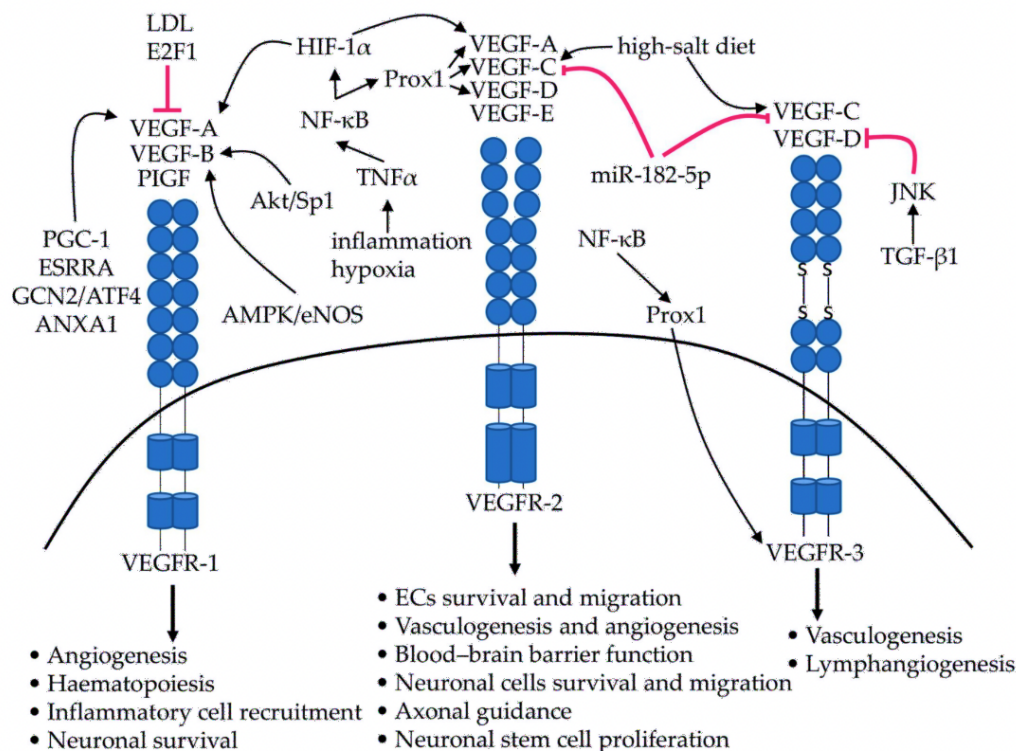


Figura 1. Isoformas del factor de crecimiento VEGF (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-D, y PIGF) y sus principales receptores tirosina quinasa (VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3) (Dabravolski et al., 2002).

MATERIAL Y MÉTODOS

Para el desarrollo de la presente revisión se realizó búsqueda en dos bases bibliográficas: PubMed y Google Académico. En ambos motores de búsqueda se incluyeron palabras clave: VEGF “disease”, “pathologic angiogenesis”. Además, se utilizaron algunos filtros en la búsqueda, tales como artículos publicados en un periodo de 24 años (1998-2022). Se incluyeron todos los artículos relacionados a la temática de la presente revisión.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

VEGF participa como agente etiológico detonante para el desarrollo de diversas enfermedades crónico-degenerativas como lo son cáncer, retinopatía diabética, enfermedad renal, enfermedades autoinmunes y enfermedades cardíacas.

Se ha observado que la sobreexpresión de VEGF en el cuerpo humano produce una serie de cambios positivos, como la angiogénesis y la restauración de tejido afectado, pero también se han documentado efectos negativos. En cáncer, la sobreexpresión favorece el aporte sanguíneo, por un lado, pero también el crecimiento tumoral. En personas con retinopatía diabética se han encontrado niveles altos de VEGF en suero, lo cual genera un daño más extenso por hipoperfusión e isquemia. En el caso de las enfermedades autoinmunes, los niveles altos en suero de VEGF han sido relacionados con el descontrol de estas patologías, principalmente demostrando relación con las manifestaciones musculoesqueléticas de la enfermedad.

El rol de VEGF en las enfermedades renales aún no está bien descrito y continúa en estudio debido a los altos niveles de VEGF en patologías renales. En el aspecto cardiovascular, la sobreexpresión de VEGF está relacionada a un mal pronóstico en patologías como la cardiopatía isquémica, falla cardíaca y la cardiopatía coronaria crónica.

Cáncer y VEGF

La angiogénesis es un proceso fundamental en el desarrollo de un tumor y metástasis. El ARNm de VEGF se sobreexpresa en la mayoría de los tumores humanos y se correlaciona con la invasividad, la densidad vascular, la metástasis, la recurrencia y el pronóstico (Kerbel, 2008). VEGF es estimulado por la expresión de los oncogenes en el cáncer y también por un estado de hipoxia. Se forma nueva vasculatura alrededor del tumor y promueve su crecimiento exponencialmente, sin embargo estos vasos nuevos son anormales y más propensos a romperse por lo que es común que haya hemorragias y mayor presión intersticial, lo cual genera hipoxia y más producción de VEGF (Carmeliet, 2005).

Se ha reportado un rol importante de VEGF en la movilización de células endoteliales progenitoras de la médula ósea a sitios de neovascularización distales. Terapias anti-VEGF/anti-VEGFR han demostrado que pueden inhibir el crecimiento tumoral, por ejemplo, el tratamiento Bevacizumab al usarse en combinación con quimioterapia mejoró la supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (Hicklin & Ellis, 2005). Bevacizumab fue aprobado por la FDA de EE. UU. para el cáncer colorrectal metastásico no tratado previamente en 2004. Estudios clínicos posteriores confirmaron los beneficios de bevacizumab en el cáncer colorrectal y los extendieron a otras neoplasias malignas, incluido el carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) no escamoso, el carcinoma renal carcinoma de células, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario y cáncer de cuello uterino (Ferrara & Adami, 2016). Hoy en día, medicamentos como Sunitinib, Sorafenib, Axitinib, Tanibirumab y Ramucirumab han sido aprobados para el tratamiento de etapas avanzadas en cáncer metastásico. Sin embargo, la terapia dirigida a VEGF tiene limitaciones, los vasos sanguíneos formados anormalmente y con fugas no permiten que el medicamento entre adecuadamente y los tumores pueden seguir consiguiendo el requerimiento sanguíneo de otros vasos ya existentes (Elebiyo et al., 2022).

Retinopatía diabética y VEGF

La retinopatía diabética (RD) es una complicación microvascular de la diabetes mellitus y es una de las principales causas de visión en el mundo. México se encuentra en el 7° lugar en prevalencia de casos de diabetes (International Diabetes Federation, 2021). Según la Secretaría de Salud, la retinopatía es una complicación presente en el 31.5% de la población con diabetes al año 2022. RD es una enfermedad multifactorial en la que participan factores genéticos y ambientales. Como es el caso de otras enfermedades, el VEGF se encuentra elevado en RD y juega un rol importante en la respuesta al daño tisular causado por la hiperglicemia (Khan et al., 2020). Se han estudiado polimorfismos del gen VEGF (rs3025035, rs3025021 y rs2010963) y su posible asociación con la RD en población mexicana, sin embargo no se han encontrado resultados significativos (Gonzalez-Salinas et al., 2017). Sin embargo, en otras poblaciones no latinoamericanas si se encontró asociación significativa entre estos polimorfismos y RD (Churchill et al., 2008; Errera et al., 2007). Otros polimorfismos del gen VEGF que han sido reportados como factores de riesgo para el desarrollo de la RD, son el polimorfismo VEGF-634 G/C en población polaca y japonesa (Awata et al., 2002; Szaflik et al., 2007), y el

polimorfismo VEGF +936C/T (rs3025039) en población Asiática (Han et al., 2014) y Koreana (KIM et al., 2009).

El tratamiento intravítreo anti-VEGF es la primera línea para la retinopatía diabética y edema macular diabético. Actualmente el más usado y estudiado es el Ranibizumab, pero hay otros medicamentos en estudio como el Faricimab, con resultados muy prometedores que están demostrando una mejor eficacia clínica (Nicolò et al., 2021).

Enfermedad renal y VEGF

La enfermedad renal crónica es una enfermedad que afecta casi al 14% de la población general. Su prevalencia ha incrementado continuamente en las últimas dos décadas, coincidiendo con la epidemia de diabetes y obesidad. Estos pacientes tienen mayores tasas de hospitalizaciones, mayor mortalidad y una esperanza de vida disminuida. Independientemente de la etiología, una característica es casi universal, la alteración de la microcirculación renal, por lo que se correlaciona con la disfunción y daño renal, ambos promueven fibrosis intersticial, atrofia tubular y glomeruloesclerosis. Estudios recientes han reportado que los niveles de VEGF renales están alterados en situaciones patológicas, por ejemplo en la isquemia renal aguda y crónica, enfermedad renal diabética, aterosclerosis o síndrome metabólico, sugiriendo un potencial rol patológico de esta citocina para promover cambios morfológicos y difusión microvascular (Chade, 2016).

La angiogénesis es clave en el proceso fisiológico de crecimiento y desarrollo. En el glomérulo renal, los podocitos expresan VEGF, y el receptor VEGF tirosina cinasa es expresado por los podocitos y también por las células endoteliales glomerulares (Salvatore et al., 2012). Las funciones biológicas de VEGF son mediadas por la unión con uno de los receptores VEGF tirosina cinasa, los cuales incluyen VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3. El regulador principal de angiogénesis es VEGF y VEGFR2 (Izzedine et al., 2014). VEGF promueve la proliferación, diferenciación y supervivencia endotelial, media la vasodilatación endotelio dependiente, induce la permeabilidad microvascular y participa en el remodelado de la matriz intersticial (Schrijvers et al., 2004). Estudios sugieren que el gen VEGF y su regulación puede jugar un rol significativo en el desarrollo y progresión de las enfermedades renales. Es necesario realizar más investigación para entender los mecanismos subyacentes a esta asociación y las posibles complicaciones para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades renales.

Enfermedades autoinmunes y VEGF

Se ha visto una relación entre la vía del VEGF y la fisiopatología de enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR) y

esclerosis múltiple (EM). Niveles elevados de VEGF en sangre se correlacionan con la actividad de la enfermedad y estos niveles bajan cuando la enfermedad autoinmune está bajo tratamiento (Carvalho et al., 2007).

En procesos inflamatorios se ha descubierto que la sustancia P y la IL-33 estimulan fuertemente a los mastocitos a liberar VEGF (Shaik-Dasthagirisahab et al., 2013). En un metaanálisis se estudió el papel del polimorfismo VEGF -634G/C en la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes y se encontró asociación en la población asiática, sin embargo, no hubo asociaciones significativas en la población total ni en otros grupos estratificados (Chen et al., 2015). En otro estudio, realizado en España, se encontró que pacientes con LES con puntuación SLICC igual o mayor a 1 tenían niveles séricos significativamente elevados de VEGF y su receptor. Las manifestaciones musculoesqueléticas fueron las características de la enfermedad más comúnmente asociadas con la regulación positiva de VEGF, y se observó que el daño de la enfermedad se asocia con los niveles más altos de VEGF (Gómez-Bernal et al., 2022).

Enfermedades cardiovasculares y VEGF

Las enfermedades cardiovasculares son la causa principal de mortalidad a nivel internacional. El mecanismo patológico de base en la enfermedad cardiovascular incluye la inflamación, disfunción endotelial, estrés oxidativo y la subsecuente aterosclerosis, fibrosis, dislipidemia y tromboembolismo. La familia de proteínas de VEGF juegan un papel significativo en las enfermedades cardiovasculares. VEGF-A ha sido encontrado en muchas enfermedades cardiovasculares y está asociado a mal pronóstico y severidad de la enfermedad. VEGF-A es un regulador de angiogénesis, responsable por una gran variedad de procesos fisiológicos y patológicos, incluyendo enfermedades cardíacas. Por una parte VEGF-A activa a los cardiomiocitos, induciendo morfogénesis, contractibilidad y cicatrización (Braile et al., 2020). Niveles plasmáticos de VEGF-A han sido asociados a una variedad de condiciones, incluyendo enfermedad cardíaca isquémica, cardiopatía coronaria, falla cardíaca e infarto agudo de miocardio (Meza-Alvarado et al., 2023). En pacientes con cardiopatía coronaria, VEGF-A es secretada por el miocardio debido a la inflamación local, estrés mecánico, y citocinas, resultando en deformación miocárdica, contracción y recuperación deteriorada (Zhou et al., 2021).

El VEGF-D es un factor que regula la linfangiogénesis, angiogénesis y proliferación endotelial. Además de modular el proceso de linfangiogénesis, VEGF-D actúa como promotor de la angiogénesis, en el miocardio adulto, se ha encontrado un nivel alto de VEGF-D en plasma de pacientes con insuficiencia cardíaca, infarto al miocardio, fibrilación

auricular, eventos cerebrovasculares, hipertensión pulmonar y linfangioleiomiomatosis.

La familia VEGF podría utilizarse como predictor de pronóstico en enfermedades coronarias y se está utilizado como terapia génica en protocolos de investigación (Muona, 2013). En un estudio prospectivo, con pacientes con síndrome coronario crónico, se demostró que el VEGF-D sérico es un factor predictor independiente de muerte por enfermedades cardiovasculares (Davidsson et al., 2023).

Estrategias terapéuticas

La participación del gen VEGF es primordial en un gran número de enfermedades crónicas, lo cual ha hecho que se centre especial atención en desarrollar estrategias terapéuticas dirigidas a este factor. Las terapias génicas están enfocadas en limitar la expresión de VEGF a nivel local y en algunas patologías han dado resultados alentadores. Sin embargo, aunque estos medicamentos han demostrado ser efectivos para detener o retardar el progreso de la enfermedad, los efectos adversos al impedir la angiogénesis son los que han llevado a un uso cauteloso. Los efectos secundarios más comunes incluyen hipertensión, eventos tromboembólicos arteriales, cardiotoxicidad y problemas de sangrado, perforación gastrointestinal y cicatrización de heridas. Probablemente la complicación más estudiada es la hipertensión arterial ya que VEGF ayuda a regular la presión arterial al generar capilares sanguíneos, lo que aumenta la superficie total disponible para que la sangre fluya e induce vasodilatación al estimular la producción de óxido nítrico como parte de su vía de transducción de señales (Dan. S. Agneta. Simionescu, 2017). Otro efecto importante de los inhibidores de VEGF son las hemorragias como epistaxis, hemoptisis y hemorragia gastrointestinal. Bevacizumab tiene la mayor frecuencia de complicaciones hemorrágicas aunque los episodios suelen ser leves. Se han notificado casos de hemorragia pulmonar grave en pacientes con cáncer de pulmón. El tratamiento de la hemorragia en pacientes tratados con agentes anti-VEGF es complejo porque esta complicación es, al menos en parte, inherente a la eficacia del fármaco y porque también existe un mayor riesgo de trombosis, tanto arterial como venosa (Elice & Rodeghiero, 2012). Todo esto a nivel sistémico, pero cuando los agentes anti-VEGF se administran localmente con indicaciones oftalmológicas en cantidades mucho más pequeñas ¿también se pueden presentar estos efectos adversos? Las observaciones clínicas han planteado la posibilidad de que, incluso en estas condiciones, los agentes anti-VEGF puedan aumentar el riesgo cardiovascular en pacientes que, siendo ancianos y/o diabéticos, son propensos a estos eventos (Porta & Striglia, 2020).

Los tratamientos farmacológicos utilizados para enfermedades relacionadas al VEGF incluyen el uso de fármacos anti-VEGF así como el empleo de terapia génica. Se ha encontrado efectividad en el tratamiento de varias condiciones como la RD, enfermedad cerebrovascular isquémica, artritis reumatoide y degeneración macular asociada a la edad. En cuanto a RD, el aumento de producción de VEGF estimulado por la hipoperfusión e isquemia de retina, es un factor patogénico importante de complicaciones neovasculares. Terapias intravítreas con moléculas como Bevacizumab que es un anticuerpo que actúa bloqueando el efecto estimulante neovascular inducida por VEGF; Ranibizumab es una inmunoglobulina recombinante humanizada que interfiere con la interacción de VEGFR1 y VEGFR2; Faricimab es una molécula que pertenece a la familia DARPIn (“designed ankyrin repeat protein”), la cual se une y neutraliza VEGF-A y Ang-2, por lo que interfiere en el desarrollo de la neovascularización. Estas moléculas limitan la producción y liberación de VEGF (Arrigo et al., 2022).

En el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular isquémica, la movilización de la célula progenitora endotelial (EPC) a través de la producción de VEGF ha sido identificada como potencial objetivo para intervención farmacológica. Nuevos fármacos, incluyendo moléculas pequeñas y biomoléculas, están siendo exploradas para promover la captura, proliferación y diferenciación de EPCs, con el objetivo de promover la angiogénesis en el tejido isquémico y mantener la homeostasis vascular (Lu et al., 2022).

Las terapias génicas basadas en VEGF han sido estudiadas para varias condiciones médicas. Por ejemplo, un estudio investigó el uso de terapia doble de los genes VEGF/HGF (factor de crecimiento hepatocitario) en pacientes con isquemia crítica de extremidades por diabetes mellitus. Aplicando terapia pIRES/VEGF165/HGF usando plásmido bicistrónico intramuscular, aproximadamente 80 inyecciones en los músculos de la extremidad isquémica en un periodo de 90 días, se reportaron resultados positivos, disminución del dolor y revascularización de la extremidad (Barc et al., 2021).

Con el objetivo de restaurar la funcionalidad del sistema linfático y su flujo, ciertos estudios están enfocados en Lymfactin, una terapia de gen adenoviral expresando VEGF-C, para el tratamiento de cáncer de mama asociado a linfedema secundario (Hartiala et al., 2020). Administrando el medicamento directamente en el tejido con compromiso linfático, Lymfactin promueve el crecimiento de vasos linfáticos.

Otras investigaciones que han sido conducidas en el desarrollo de terapia génica anti-VEGF son:

A) Empleando virus recombinantes adeno-asociados (rAAV) para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (Reid et al., 2018).

B) Terapias génicas basadas en lipoplex para la supresión de tumores con la expresión de moléculas anti angiogénicas (Ho et al., 2020).

C) Estudios de optimización de las quimioterapias ya disponibles, basadas en modelos moleculares en pacientes con cáncer pancreático metastásico (Turpin et al., 2022).

Estos estudios demuestran las diversas aplicaciones de la terapia génica basada en VEGF para el tratamiento de diversas condiciones médicas

CONCLUSIÓN

El gen VEGF es un excelente blanco terapéutico de estudio por su participación en diversas patologías. Falta aún mucho camino por recorrer para poder esclarecer los mecanismos moleculares afectados por la sobreexpresión de VEGF. En la actualidad existen tratamientos anti-VEGF y terapias génicas. Los medicamentos anti-VEGF han sido muy útiles en condiciones como cáncer, retinopatía diabética y enfermedades autoinmunes, sin embargo, estos deben de ser usados con precaución debido a sus efectos secundarios. La terapia génica para VEGF es una alternativa novedosa y en muchas enfermedades aún en investigación, que podría ayudar a reducir efectos adversos e intervenir en etapas tempranas de las enfermedades crónico degenerativas, contribuyendo en alcanzar mejores pronósticos en el paciente.

Conflictos de interés

Los autores manifestamos no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Apte, R. S., Chen, D. S., & Ferrara, N. (2019). VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell*, *176*(6), 1248–1264. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.021>
- Arrigo, A., Aragona, E., & Bandello, F. (2022). VEGF-targeting drugs for the treatment of retinal neovascularization in diabetic retinopathy. *Annals of Medicine*, *54*(1), 1089–1111. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2064541>
- Awata, T., Inoue, K., Kurihara, S., Ohkubo, T., Watanabe, M., Inukai, K., Inoue, I., & Katayama, S. (2002). A Common Polymorphism in the 5'-Untranslated Region of the VEGF Gene Is Associated With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes*, *51*(5), 1635–1639. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.5.1635>
- Barć, P., Antkiewicz, M., Śliwa, B., Frączkowska, K., Guziński, M., Dawiskiba, T., Małodobra-Mazur, M., Witkiewicz, W., Kupczyńska, D., Strzelec, B., Janczak, D., & Skóra, J. P. (2021). Double VEGF/HGF Gene Therapy in Critical Limb Ischemia Complicated by Diabetes Mellitus. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, *14*(3), 409–415. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10066-9>
- Braile, M., Marcella, S., Cristinziano, L., Galdiero, M. R., Modestino, L., Ferrara, A. L., Varricchi, G., Marone, G., & Loffredo, S. (2020). VEGF-A in Cardiomyocytes and Heart Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(15), 5294. <https://doi.org/10.3390/ijms21155294>
- Carmeliet, P. (2005). VEGF as a Key Mediator of Angiogenesis in Cancer. *Oncology*, *69*(Suppl. 3), 4–10. <https://doi.org/10.1159/000088478>
- Carvalho, J. F., Blank, M., & Shoenfeld, Y. (2007). Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Autoimmune Diseases. *Journal of Clinical Immunology*, *27*(3), 246–256. <https://doi.org/10.1007/s10875-007-9083-1>
- Chade, A. R. (2016). Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for the Kidney. *Journal of the American Society of Nephrology*, *27*(1), 1–3. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015050491>
- Chen, H., Zhang, T., Gong, B., & Cao, X. (2015). Association between VEGF -634G/C polymorphism and susceptibility to autoimmune diseases: A meta-analysis. *Gene*, *558*(2), 181–186. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.01.023>
- Churchill, A. J., Carter, J. G., Ramsden, C., Turner, S. J., Yeung, A., Brenchley, P. E. C., & Ray, D. W. (2008). VEGF Polymorphisms Are Associated with Severity of Diabetic Retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *49*(8), 3611. <https://doi.org/10.1167/iovs.07-1383>
- Dabravolski, S. A., Khotina, V. A., Omelchenko, A. V., Kalmykov, V. A., & Orekhov, A. N. (2022). The Role of the VEGF Family in Atherosclerosis Development and Its Potential as Treatment Targets. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(2), 931. <https://doi.org/10.3390/ijms23020931>
- Davidsson, P., Eketjäll, S., Eriksson, N., Walentinsson, A., Becker, R. C., Cavallin, A., Bogstedt, A., Collén, A., Held, C., James, S., Siegbahn, A., Stewart, R., Storey, R. F., White, H., & Wallentin, L. (2023). Vascular endothelial growth factor-D plasma levels and VEGFD genetic variants are independently associated with outcomes in patients with cardiovascular disease. *Cardiovascular Research*, *119*(7), 1596–1605. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad039>
- Elebiyo, T. C., Rotimi, D., Evbuomwan, I. O., Maimako, R. F., Iyobhebhe, M., Ojo, O. A., Oluba, O. M., & Adeyemi, O. S. (2022). Reassessing vascular endothelial growth factor (VEGF) in anti-angiogenic cancer therapy. *Cancer Treatment and Research Communications*, *32*, 100620. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2022.100620>

- Elice, F., & Rodeghiero, F. (2012). Side effects of anti-angiogenic drugs. *Thrombosis Research*, *129*, S50–S53. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(12\)70016-6](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(12)70016-6)
- Errera, F. I. V., Canani, L. H., Silva, M. E. R., Yeh, E., Takahashi, W., Santos, K. G., Souto, K. E. P., Tschiedel, B., Roisenberg, I., Gross, J. L., & Passos-Bueno, M. R. (2007). Functional Vascular Endothelial Growth Factor –634G>C SNP Is Associated With Proliferative Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*, *30*(2), 275–279. <https://doi.org/10.2337/dc06-1399>
- Ferrara, N., & Adamis, A. P. (2016). Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, *15*(6), 385–403. <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.17>
- Gómez-Bernal, F., Fernández-Cladera, Y., Quevedo-Abeledo, J. C., García-González, M., González-Rivero, A. F., de Vera-González, A., Martín-González, C., González-Gay, M. Á., & Ferraz-Amaro, I. (2022). Vascular Endothelial Growth Factor and Its Soluble Receptor in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Biomolecules*, *12*(12), 1884. <https://doi.org/10.3390/biom12121884>
- Gonzalez-Salinas, R., Garcia-Gutierrez, M. C., Garcia-Aguirre, G., Morales-Canton, V., Velez-Montoya, R., Soberon-Ventura, V. R., Gonzalez, V., Lechuga, R., Garcia-Solis, P., Garcia-Gutierrez, D. G., Garcia-Solis, M. V., de Viteri, M. S., & Solis-S, J. C. (2017). Evaluation of VEGF gene polymorphisms and proliferative diabetic retinopathy in mexican population. *International Journal of Ophthalmology*, *10*(1), 135–139. <https://doi.org/10.18240/ijo.2017.01.22>
- Han, L., Zhang, L., Xing, W., Zhuo, R., Lin, X., Hao, Y., Wu, Q., & Zhao, J. (2014). The Associations between VEGF Gene Polymorphisms and Diabetic Retinopathy Susceptibility: A Meta-Analysis of 11 Case-Control Studies. *Journal of Diabetes Research*, *2014*, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2014/805801>
- Hartiala, P., Lahdenperä, O., Vuolanto, A., & Saarikko, A. (2020). Abstract OT1-06-01: Lymfactin, an investigational adenoviral gene therapy expressing VEGF-C, is currently studied in a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter, phase 2 clinical study in patients suffering from breast cancer associated secondary lymphedema (BCAL). *Cancer Research*, *80*(4_Supplement), OT1-06-01-OT1-06–01. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS19-OT1-06-01>
- Hicklin, D. J., & Ellis, L. M. (2005). Role of the Vascular Endothelial Growth Factor Pathway in Tumor Growth and Angiogenesis. *Journal of Clinical Oncology*, *23*(5), 1011–1027. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.06.081>
- Ho, S.-Y., Chen, P.-R., Chen, C.-H., Tsai, N.-M., Lin, Y.-H., Lin, C.-S., Chuang, C.-H., Huang, X.-F., Chan, Y.-L., Liu, Y.-K., Chung, C.-H., Weng, S.-L., & Liao, K.-W. (2020). Lipoplex-based targeted gene therapy for the suppression of tumours with VEGFR expression by producing anti-angiogenic molecules. *Journal of Nanobiotechnology*, *18*(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s12951-020-00610-9>
- International Diabetes Federation. (2021). *IDF Diabetes Atlas, 10th ed.*
- Izzedine, H., Escudier, B., Lhomme, C., Pautier, P., Rouvier, P., Gueutin, V., Baumelou, A., Derosa, L., Bahleda, R., Hollebecque, A., Sahali, D., & Soria, J. C. (2014). Kidney Diseases Associated With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). *Medicine*, *93*(24), 333–339. <https://doi.org/10.1097/MD.000000000000207>
- Kerbel, R. S. (2008). Tumor Angiogenesis. *New England Journal of Medicine*, *358*(19), 2039–2049. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0706596>
- Khan, S. Z., Ajmal, N., & Shaikh, R. (2020). Diabetic Retinopathy and Vascular Endothelial Growth Factor Gene Insertion/Deletion Polymorphism. *Canadian Journal of Diabetes*, *44*(3), 287–291. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2019.08.005>
- KIM, H. W., KO, G. J., KANG, Y. S., LEE, M. H., SONG, H. K., KIM, H. K., & CHA, D. R. (2009). Role of the VEGF 936 C/T polymorphism in diabetic microvascular complications in type 2 diabetic patients. *Nephrology*, *14*(7), 681–688. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2009.01085.x>
- Lu, L., Zhu, J., Zhang, H., Li, X., & Chen, K. (2022). Advances in the Pharmacological Intervention of Endothelial Progenitor Cells in the Treatment of Ischemic Stroke. *Cerebrovascular Diseases*, *51*(6), 697–705. <https://doi.org/10.1159/000524414>
- Meza-Alvarado, J. C., Page, R. A., Mallard, B., Bromhead, C., & Palmer, B. R. (2023). VEGF-A related SNPs: a cardiovascular context. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1190513>
- Muona, K. (2013). *Safety of VEGF gene therapy in cardiovascular diseases.*
- Neufeld, G., Cohen, T., Gengrinovitch, S., & Poltorak, Z. (1999). Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *13*(1), 9–22.
- Nicolò, M., Ferro Desideri, L., Vagge, A., & Traverso, C. E. (2021). Faricimab: an investigational agent targeting the Tie-2/angiopoietin pathway and VEGF-A for the treatment of retinal diseases. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, *30*(3), 193–200. <https://doi.org/10.1080/13543784.2021.1879791>
- Porta, M., & Striglia, E. (2020). Intravitreal anti-VEGF agents and cardiovascular risk. *Internal and Emergency Medicine*, *15*(2), 199–210. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02253-7>
- Reid, C. A., Nettesheim, E. R., Connor, T. B., & Lipinski, D. M. (2018). Development of an inducible anti-VEGF rAAV gene therapy strategy for the treatment of wet AMD. *Scientific Reports*, *8*(1), 11763. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29726-7>

- Salvatore, S. P., Barisoni, L. M. C., Herzenberg, A. M., Chander, P. N., Nিকেleit, V., & Seshan, S. V. (2012). Collapsing Glomerulopathy in 19 Patients with Systemic Lupus Erythematosus or Lupus-Like Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7(6), 914–925. <https://doi.org/10.2215/CJN.11751111>
- Schrijvers, B. F., Flyvbjerg, A., & De Zeeuw, D. L. (2004). The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology. *Kidney International*, 65(6), 2003–2017. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00621.x>
- Seghezzi, G., Patel, S., Ren, C. J., Gualandris, A., Pintucci, G., Robbins, E. S., Shapiro, R. L., Galloway, A. C., Rifkin, D. B., & Mignatti, P. (1998). Fibroblast Growth Factor-2 (FGF-2) Induces Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Expression in the Endothelial Cells of Forming Capillaries: An Autocrine Mechanism Contributing to Angiogenesis. *The Journal of Cell Biology*, 141(7), 1659–1673. <https://doi.org/10.1083/jcb.141.7.1659>
- Shaik-Dasthagirisaheb, Y. B., Varvara, G., Murmura, G., Saggini, A., Potalivo, G., Caraffa, A., Antinolfi, P., Tetè, S., Tripodi, D., Conti, F., Cianchetti, E., Toniato, E., Rosati, M., Conti, P., Speranza, L., Pantalone, A., Saggini, R., Theoharides, T. C., & Pandolfi, F. (2013). Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Mast Cells and Inflammation. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 26(2), 327–335. <https://doi.org/10.1177/039463201302600206>
- Simionescu, Dan. S. Agneta. (2017). *Physiologic and Pathologic Angiogenesis - Signaling Mechanisms and Targeted Therapy* (D. Simionescu & A. Simionescu, Eds.). InTech. <https://doi.org/10.5772/64121>
- Stanca Melincovici, C., Boşca, A. B., Şuşman, S., Mărginean, M., Mişu, C., Istrate, M., Moldovan, I.-M., Roman, A. L., & Mişu, C. M. (2018). Vascular endothelial growth factor (VEGF)-key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*, 59(2), 455–467. <http://www.rjme.ro/>
- Szaflik, J. P., Wysocki, T., Kowalski, M., Majsterek, I., Borucka, A. I., Blasiak, J., & Szaflik, J. (2007). An association between vascular endothelial growth factor gene promoter polymorphisms and diabetic retinopathy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 246(1), 39–43. <https://doi.org/10.1007/s00417-007-0674-6>
- Turpin, A., Neuzillet, C., Colle, E., Dusetti, N., Nicolle, R., Cros, J., de Mestier, L., Bachet, J.-B., & Hammel, P. (2022). Therapeutic advances in metastatic pancreatic cancer: a focus on targeted therapies. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 14, 175883592211180. <https://doi.org/10.1177/17588359221118019>
- Wagenmakers, A. J. M., Strauss, J. A., Shepherd, S. O., Keske, M. A., & Cocks, M. (2016). Increased muscle blood supply and transendothelial nutrient and insulin transport induced by food intake and exercise: effect of obesity and ageing. *The Journal of Physiology*, 594(8), 2207–2222. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.284513>
- Zhou, Y., Zhu, X., Cui, H., Shi, J., Yuan, G., Shi, S., & Hu, Y. (2021). The Role of the VEGF Family in Coronary Heart Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.738325>