

## 혈관내피성장인자에 관한 고찰

대구대학교대학원 재활과학과 물리치료전공

김 석 범

서라벌대학 작업치료과

김 동 현

울산과학대학 물리치료과

송 주 영

대구대학교 재활과학대학 물리치료과

김 진 상

## Review of Vascular Endothelial Growth Factor

**Kim, Souk-Boum, P.T.**

*Major in Physical Therapy, Dept. of Rehabilitation Science, Graduate School, Taegu University*

**Kim, Dong-Hyun, P.T., M.S.**

*Department of Occupational Therapy, Sorabol college*

**Song, Ju-Young, P.T., M.S.**

*Department of Physical Therapy Ulsan College*

**Kim, Jin-Sang, D.V.M., Ph.D.**

*Department of Physical Therapy, College of Rehabilitation Science, Taegu University*

### <Abstract>

Vascular endothelial growth factors(VEGFs) constitute a group of structurally and functionally related growth factors that modulate many important physiological functions of endothelial cells, especially angiogenesis. This paper explain substance, which participate in signaling transduction of VEGF, including Bcl-2, caspase, focal adhesion kinase(FAK), integrin  $\alpha v \beta 3$ , MAP kinase, nitric oxide(NO)and prostacyclin(PGI<sub>2</sub>).

Physical therapy enhance angiogenesis for repairment of injury which as wound healing, muscle contusion, cerebrovascular disease, rheumatoid arthritis. Therefore this review assist understanding for mechanism of physical therapy as therapeutic angiogenesis.

### I . 서 론

뇌졸중, 근타박상, 근열상, 압좌손상, 관절염, 인대염  
좌 등의 질병에서 손상의 치유과정이 이뤄지기 위해서는

일차적으로 손상받은 조직에 계속적으로 산소와 영양공  
급을 해줌으로써 세포가 죽는 것을 방지해야 한다. 이러  
한 과정에 있어 필수적으로 일어나야 하는 것이 혈관신  
생(angiogenesis or neovascularization) 과정인데, 이

## II. 본 론

는 조직이 살아가기 위한 필수조건인 산소와 영양공급을 위해서 조직은 혈관에서 100-200 $\mu$ m 이내에 존재해야 하기 때문이다(Carmeliet와 Jain, 2000).

혈관신생과정은 성인의 경우 내피세포가 정상적으로 휴지기에 들어가 있으므로 배아발생과정과 분리하여 크게 두 가지 서로 다른 기전으로 설명하는데, 혈관내피세포 전구체인 혈관모세포(angioblast)의 이주(migration)와 분화를 통한 solid endothelial cord를 형성하는 혈관성장의 초기과정인 혈관형성(vasculogenesis)과 bone marrow-derived endothelial progenitor cell의 분화를 통해 이전에 존재하는 혈관에서 새로운 모세혈관의 발아(sprouting)를 유발하는 과정인 혈관신생이다(Brooks, 1996; Conway 등, 2001; Sato, 2000; Zhang 등, 2002). 혈관신생은 정확한 조절을 통해 짧은 기간에 일어나는 생리적인 현상으로(Reher 등, 1999), 혈관재생과 관련된 치료의 최종목적은 감염, 종양발생과 같은 질병에서는 혈관신생을 억제하는 것이고(antiangiogenic therapy), 허혈과 관련된 질병시는 혈관신생을 촉진시키는 것이다(proangiogenic therapy)(Conway 등, 2001).

이러한 혈관신생과정은 성장인자(growth factor), 사이토카인(cytokine), 세포외 기질 구성요소(extracellular matrix component), 그리고 세포내 상호작용(intracellular interaction)의 네 가지 카테고리(category)에 의해서 강하게 영향을 받는다(Reher 등, 1999). 이 중 혈관신생 과정을 촉진시키는 성장인자에는 vascular endothelial growth factor(VEGF), basic fibroblast growth factor(bFGF), platelet driven growth factor(PDGF), tumor necrosis factor  $\alpha$ (TNF  $\alpha$ ), Angiopoietin 1, Angiopoietin 2 등이 있으며, 가장 대표적인 것이 VEGF이다.(Brooks, 1996; Carmeliet과 Jain, 2000; Conway 등, 2001; Risau, 1997; Zhang과 Chopp, 2002).

이 논문의 목적은 혈관신생과정에 있어 중요한 역할을 담당하는 VEGF와 물리치료의 연관성을 살펴본 후 VEGF가 생리학적 효과를 나타내기 위해서 거치는 각각의 단계에 따른 분자적 기전을 살펴봄으로써, 혈관신생 과정을 통한 물리치료의 기전적 설명을 하는데 있어 이해를 돕기 위함이다.

### 1. VEGF와 물리치료의 연관성

조직 손상 후 일어나는 염증의 회복은 일반적으로 염증단계, 재생단계, 회복단계를 거치게 되는데, 혈관신생 과정은 재생단계에 포함되어진다. 상처치유, 골절, 류마티스 관절염, 근화상 등과 같이 염증단계를 동반하는 손상들에 대해 운동, 초음파, 레이저, 전기자극 등과 같은 일반적인 물리치료 적용은 보통 손상 후 1일에서 2일 후 적용을 원칙으로 하는데, 최근 물리치료에서 사용되어지는 이러한 방법들이 혈관신생을 촉진시켜 회복단계를 가속화시킨다는 연구들이 많이 이루어지고 있다(Agaiby 등, 2000; Amaral 등, 2001; Bibikova 등, 1994; Gavin과 Wagner, 2001; Gustafsson 등, 2001; Hang 등, 1995; Khanna 등, 1999; Morcos 등, 1991; Reher 등, 1999; Yaakobi 등, 2001; Young과 Dyson, 1990). 이 중 VEGF와 관련된 연구들을 살펴보면 다음과 같다.

Amaral 등(2001)은 혈관신생을 억제하는 물질인 captopril 또는 losartan을 물에 녹여서 일주일간 섭취한 수컷 흰쥐를 3일간 트레이드밀 훈련을 한 후 전경골근과 장지신근의 Western blot analysis를 실시한 결과 VEGF와 angiotensin II가 나타남을 보고하면서 짧은 기간의 운동도 VEGF와 angiotensin II의 발현을 유도할 수 있다고 주장하였고, Gavin과 Wagner(2001)는 5일간의 운동 프로그램을 통하여 흰쥐의 비복근에서 VEGF와 TGF- $\beta$ 1 mRNA의 증가를 보고하였다. Gustafsson 등(2001)은 만성 중등도 심부전환자를 8주간 one-legged knee extension training을 실시한 결과 VEGF mRNA의 증가를 보고하였고, Richardson 등(2000)은 한쪽 하지의 슬관절 신전운동을 실시한 후 사람의 골격근에서 대조군에 비해서 VEGF mRNA의 유의한 증가를 보고하였다.

Bibikova 등(1994)은 toad의 비복근에 손상을 일으킨 후 손상 2일 후 저강도 레이저(He-Ne) 조사(632.8nm, 6mW, 2min)를 실시한 후 조직형태학적 방법으로 신생모세혈관의 용적 밀도(volumn density)와 표면 밀도(surface density)를 살펴본 결과 9일째 대조군에 비해 더 높았고 14일째는 더 낮음을 보고하면서, 초기 저강도 레이저 조사가 신생혈관의 형성을 촉진하고 성숙과정을 촉진시킨다고 주장하였다. Yaakobi 등

(2001)은 흰쥐에 심근경색 또는 허혈-재관류 손상을 일으킨지 3일 후에 레이저 조사를 시작하여 14, 21, 45일에 관찰한 결과 대조군에 비해 경색크기(infarct size)의 감소와 신생혈관 생성의 증가함을 보고하였고, Khanna 등(1999)은 배양한 fetal cardiomyocyte에 저강도 레이저(5mW, 632nm, He-Ne)를 조사한 결과 VEGF와 TGF- $\beta$  mRNA가 증가됨을 보고하였다.

Hang 등(1995)은 허혈 손상을 입은 전경골근과 장지신근에 비복신경 전기자극(10Hz, 300 $\mu$ s pulses)을 실시한 결과 대조군에 비하여 VEGF mRNA가 높게 발현됨을 보고하였다.

Amaral 등(2001)은 혈관신생억제물질인 lisinopril 또는 losartan을 수술 2일 전에 물에 녹여서 섭취한 쥐를 7일간 1일 8시간의 전기자극을 전경골근과 장지신근에 실시한 결과 자극 후 7일까지 대조군에 비하여 실험군에서 VEGF의 높은 발현을 보고하였다.

Reher 등(1999)은 배양한 monocyte, osteoblast, fibroblast에 두 종류의 초음파(1MHz와 45kHz)를 적용한 결과 모든 세포에서 VEGF 발현의 증가를 관찰하였다.

지금까지 결과들을 종합해보면 물리치료 영역에서 사용되어지는 운동, 레이저, 전기자극, 초음파가 VEGF 발현을 유도하여 혈관신생을 촉진시킬 수 있다는 가능성을 제시할 수 있다. 이러한 과정의 기전을 이해하기 위하여 VEGF의 리간드와 수용체, 신호전달에 관여하는 물질들에 대하여 살펴보면 다음과 같다.

## 2. VEGF 리간드와 수용체

VEGF(vascular endothelial growth factor)(또는 vascular permeability factor라고도 함)는 angiogenic 특성 뿐만 아니라 neurotrophic 그리고 neuroprotective 성질을 갖는다(Jin 등, 2001, Hang 등, 1995). VEGF는 VEGF A, B, C, D, E 그리고 PlGF(placenta growth factor)의 하위그룹으로 나뉘는 성장인자 그룹 중 하나로써(Ferrara, 1996; Li와 Eriksson, 2001; Zhang과 Chopp, 2002), 배아발생 동안의 혈관계의 형성, 성인의 정상 상태와 병리적 상태에서의 모세혈관 성장, 그리고 정상적인 혈관계의 유지에 있어 중심적인 역할을 담당한다(Li와 Eriksson, 2001).

내피세포의 수용체 티로신 키나제(endothelial cell

receptor tyrosine kinases)에는 VEGF 수용체, angiopoietins/Tie-2 수용체, Neuropilin-1, Heparan sulphate proteoglycans, Eph 수용체가 있는데(Cheng 등, 2001), VEGF 수용체에는 VEGFR1(Flt-1), VEGFR2(KDR/Flk-1), 그리고 VEGFR3(Flt-4)이 있다(Sato, 2000). 이 세가지 수용체는 PDGF 수용체의 구조와 비슷한 tyrosine kinase receptor로써, 지금까지 밝혀진 VEGF의 신호체계는 대부분 VEGFR2를 통한 것이 대부분이다(Zachary와 Glick, 2001). VEGFR2는 리간드-자극성 수용체 이량중합(ligand-stimulated receptor dimerization)과 티로신 잔기(tyrosine residues)의 자가인산화(autophosphorylation)를 통해서 세포질 키나제 도메인(cytoplasmic kinase domain)에서 활성화되고, VEGFR2의 자가인산화 장소는 Y951, Y996, Y1054, Y1059로 밝혀졌다(Dougher-Vermazen 등, 1994). VEGFR2는 다른 수용체와 마찬가지로 adapter proteins인 Grb2, Nck 그리고 Shc를 포함하는 src homology(SH) 2 domain 단백질이다(Guo 등, 1995).

VEGFR1과 VEGFR2와 결합하는 리간드인 VEGF-A는 VEGF mRNA의 alternative splicing 과정을 통해 VEGF<sub>121</sub>, VEGF<sub>145</sub>, VEGF<sub>165</sub>, VEGF<sub>189</sub>, 그리고 VEGF<sub>206</sub>의 몇가지 형태의 동형체를 가진다. 이 중 인체에 가장 풍부하고 존재하고, 대부분의 생물학적 활성 형태는 VEGF<sub>165</sub>로써 neuropilin-1과도 높은 친화력을 가진다(Petrova 등, 1999). VEGF-B, PlGF 리간드는 VEGFR-1과 neuropilin-1과 결합하는데, alternative splicing을 통하여 생성되는 동형체로서 발현된다(Olofsson 등, 1996; Maglione 등, 1993). VEGF-C와 VEGF-D는 VEGFR3와 높은 친화력을 가지면서 결합하는데, 특히 VEGF-C는 림프혈관의 성장 인자로서 중요한 역할을 담당한다(Jeltsch 등, 1997).

## 3. VEGF의 생리학적 효과

VEGFR2를 통한 VEGF의 생리학적인 효과는 크게 cell survival signal의 생성, 혈관내피세포의 증식(proliferation)과 이주(migration)(Waltenberger 등, 1994), 그리고 nitric oxide(NO)와 prostacyclin(PGI<sub>2</sub>) 생성유도(Kroll과 Waltenberger, 1999; Shen 등, 1999) 등이다. 이와 같은 효과를 이해

하기 위해서는 여러 가지 물질들에 의한 VEGF의 신호 전달과정에 대하여 알아야 하는데, 그 물질들에 대해서 간단하게 소개하면 다음과 같다.

### 1) Bcl-2 family와 caspase

VEGF가 bFGF와 angiotensin-1과 같은 성장인자와 함께 작용함으로써 혈관형성과 혈관신생동안 내피세포의 중요한 생존인자로서의 역할을 한다는 것이 최근에 알려졌는데, 이와 같은 작용은 VEGF에 의한 Bcl-2의 유도 및 phosphatidylinositol 3'-kinase(PI3 kinase)/Akt(PKB) signaling pathway의 활성을 통해서 이루어진다(Beitner-Johnson 등, 2001; Jin 등, 2000; Tran 등, 1999).

암유전자(oncogene)인 Bcl-2와 관련 단백질은 세포사(apoptosis)를 조절하는 중요한 물질이며, 이 단백질군은 세포사를 억제하는 Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1, A1과 세포사를 촉진하는 Bax, Bak, Bad, Bid, Bik, Bcl-xS가 포함된다(Blatt와 Glick, 2001; Cox 등, 2001). Hata 등(2001)은 배양된 내피세포(endothelial cell, EC)에 NO를 이용하여 세포사를 일으킨 후 VEGF와 Bcl-2의 발현을 관찰한 실험에서 EC-specific growth factor인 VEGF를 분비하는 혈관 평활근은 내피세포의 Bcl-2 양을 일정하게 유지시켜 세포사를 억제함으로써 혈관 항상성(vascular homeostasis)을 유지시킨다고 하였다. Fontanini 등(1998)은 사람의 폐암세포에서 Bcl-2의 발현과 VEGF의 발현에 연관성이 있음을 관찰하여, Bcl-2가 VEGF-유도성 혈관신생과정을 조절할 수 있음을 보고하였고, Nor 등(1999)은 human dermal microvascular endothelial cells을 VEGF가 풍부한 환경에서 배양시킨 결과 Bcl-2가 많이 발현됨을 보고하였다.

Caspase는 특수화된 단백질분해효소로서 세포사에 있어 필수적인 물질로써, 신경퇴행성질환, 치매, 수막염, 외상, DNA 손상 등에서 유발된다(Blatt와 Glick, 2001; Jin 등, 2001).

Baek 등(2000)은 serum-deprived HepG2 cell에 hypoxic injury를 준 후 VEGF와 VEGFR2의 발현증가와 Bax/Bcl-2 비율의 감소, 그리고 caspase-3의 활성억제를 보고하였다. Jin 등(2001)은 배양된 피질신경원에 저산소증(hypoxia)을 유발한 모델에서 VEGF가 caspase-3의 활성을 억제함으로써 hypoxic injury에서 신경원의 neuroprotective factor로서 작용함을 보고하였다.

### 2) Focal adhesion kinase(FAK)와 integrin $\alpha\beta$

FAK는 cytoplasmic protein tyrosine kinase로서 focal adhesion이라 불리는 세포의 기질에 부착된 세포의 부분에 직접적으로 위치한다(Schlaepfer 등, 1999). 성장인자, 신경펩타이드(neuropeptide), G-단백질 결합 수용체를 자극하는 시약, 그리고 기계적 자극 등을 포함하는 많은 자극들이 FAK의 tyrosine phosphorylation과 촉매활동(catalytic activation)을 활성화시킬 수 있는데, 특히 integrin receptor와의 결합을 통한 조절이 중요한 요소로서 작용한다(Schaller, 2001). Heterodimeric membrane glycoproteins인 Integrin은 세포내에 광범위하게 분포하는 수용체로써, 특히 vitronectin receptor인  $\alpha\beta3$ 가 혈관신생에 있어 중요한 역할을 담당한다(Brooks, 1996; Horton, 1997).

FAK와 관련하여  $\alpha\beta3$  integrin의 활성화는 cell survival을 촉진시키는데 있어 중요한 역할을 하는 PI3-kinase/Akt pathway와 MAP kinase cascade를 활성화시켜 cell survival, 이주, 유전자발현 조절을 통한 세포의 증식을 유도할 수 있다(Beitner-Johnson 등, 2001; Schlaepfer 등, 1999). Jin 등(2000)은 전체 대뇌허혈을 일으킨 흰쥐의 대뇌피질과 해마에서 VEGFR1, 2와 PI3-kinase의 발현을 관찰하여, VEGF와 PI3-kinase/Akt signaling의 연관성을 보고했다. Abu-Ghazaleh 등(2001)은 배양한 human umbilical vein endothelial cells(HUVEC)에서 VEGF를 통한 FAK의 증가를 관찰하고, VEGF에 의해 유도되는 FAK의 주요 인산화 장소가 Y861임을 보고하였다. Eliceiri(2001)는 integrin과 성장인자수용체간의 crosstalk이 혈관신생과정 동안의 내피세포뿐만 아니라 세포성장과 이주과정 동안 이루어진다고 보고했다.

### 3) MAP kinase

MAP kinase는 다양한 세포의 자극(extracellular stimulation)을 일정한 신호로 통합하는 serine-threonine kinase family 중 대표적인 것으로(Schmitz와 Berk, 1997), 세포의 신호를 증식, 분화, 세포사 그리고 환경 자극에 대한 적응을 포함하는 다양한 세포 반응을 유도한다(Widegren 등, 2001). 이러한 MAP kinase는 extracellular regulated kinases(ERK1/2), c-Jun N-terminal kinases(JNK

1, JNK2 또는 stress-activated protein kinase, SAPKs), p38 kinase, 그리고 big MAP kinase-1(BMK1)의 네 개의 하위그룹으로 구분할 수 있다 (Schmitz와 Berk, 1997). MAP kinase signal cascade 과정 중 혈관신생과 관련된 ERK1/2 cascade 는 MAP kinase kinase kinase(MAPKKK, Raf-1, B-Rsf), MAP kinase kinase(MAPKK, MEK), MAP kinase(p44 MAPK=ERK1, p42MAPK=ERK2)의 과정을 거치게 되는데(Sweatt, 2001), 이러한 과정은 성장인자, 사이토킨, 허혈, 세포내 칼슘농도의 변화, 기계적 자극 등에 의해서 활성화된다(Widegren 등, 2001).

혈관신생과 혈관형성과정에 있어 MAP kinase cascade의 활성화는 세포핵의 유전자발현을 조절하여 내피세포의 증식을 유도하고, 또한 cytosolic phospholipase A2 $\alpha$ 를 활성화시킨다(Zachary와 Gliki, 2001). cPLA2 $\alpha$ 의 활성화는 MAPK의 활성화, 그리고 세포수용체의 활성화를 통한 세포내 Ca<sup>2+</sup>농도 증가에 의해서 cPLA2 $\alpha$ 가 세포질에서 핵막(nuclear envelope)과 세포질세망을 포함하는 핵부근 지역(perinuclear region)으로 이동시킴으로써 빠르게 활성화되는데, 활성화된 cPLA2 $\alpha$ 의 발현정도에 따라 arachidonic acid가 분비되고(Hirabayashi와 Shimizu, 2000), 분비된 arachidonic acid는 prostacyclin(PGI<sub>2</sub>)의 생성을 유도하게 된다(Zachary와 Gliki, 2001).

#### 4) Nitric Oxide(NO)와 Prostacyclin(PGI<sub>2</sub>)

NO는 L-arginine이 L-citrulline으로 변하는 과정에서 nitric oxide synthesis(NOS)에 의해서 생성되는 물질이며, PGI<sub>2</sub>는 MAP kinase를 통해 활성화된 cPLA2 $\alpha$ 에 의해서 방출된 arachidonic acid에 의해서 cyclooxygenase(COX)의 동화작용에 의해서 형성되는 물질이다(Hirabayashi와 Shimizu, 2000; Selles 등, 2002). NO와 PGI<sub>2</sub>는 혈관확장물질로서의 역할 뿐만 아니라 혈관평활근세포의 증식과 혈소판 응집과 같은 혈관을 보호하는 역할 등을 하게 된다(Servos 등, 1999). VEGF에 의한 NO의 생성은 수용체의 활성화를 통해 이차전달물질인 IP3를 활성화시켜 세포내 Ca<sup>2+</sup> 농도가 높아지거나, 또는 heat shock protein 90의 활성화를 통해 이루어진다(Vesely, 1997).

Bouloumi 등(1999)은 배양된 HUVEC을 48시간동안 VEGF에 노출시킨 결과 eNOS mRNA의 증가를 유

도하여 NO 생성을 증가시킴을 관찰하고, eNOS가 VEGF-유도성 혈관신생에 있어 중요한 역할을 담당한다고 보고하였다. Wheeler-Jones 등(1997)은 배양된 HUVEC에 VEGF를 투여한 결과 p42/p44 MAPK 과정의 활성화를 통한 PGI<sub>2</sub> 합성과 cPLA2의 인산화와 활성화를 촉진시킨다고 보고하였다.

### Ⅲ. 결 론

혈관신생과정은 손상회복단계에서 일어나는 과정 중 하나로서 일부 질환에서는 혈관신생과정을 촉진시킴으로써 더 빠른 손상회복을 기대할 수 있다. 이러한 혈관신생과정에 있어 중요한 역할을 담당하는 성장인자인 VEGF는 여러 가지 단계를 거치면서 그 생물학적 효과들을 나타내는데, 이러한 단계에 관여하는 여러 가지 물질들에 대해 살펴봄으로써, 물리치료를 실시함으로써 나타나는 혈관신생과정에 대한 이해에 도움이 되었으리라 생각된다. 앞으로 물리치료 적용방법에 대한 다양한 조건하에서의 동물실험을 통해 혈관신생을 촉진시킬 수 있는 가장 적절한 조건과 방법을 찾아나가는 것이 물리치료의 기전설명에 있어 많은 도움을 줄 수 있을것으로 사료된다.

### <참 고 문 헌>

Abu-Ghazaleh R, Kabir J, Jia H et al : Src mediates stimulation by vascular endothelial growth factor of the phosphorylation of focal adhesion kinase at tyrosine 861, and migration and anti-apoptosis in endothelial cells, *The Biochemical Journal*, 360(1), 255-264, 2001.

Agaiby AD, Ghali LR, Wilson R et al : Laser modulation of angiogenic factor production by T-lymphocytes, *Laser in Surgery and Medicine*, 26(4), 357-363, 2000.

Amaral SL, Linderman JR, Morse MM et al : Angiogenesis induced by electrical stimulation is mediated by angiotensin II and VEGF, *Microcirculation*, 8(1), 57-67, 2001.

- Amaral SL, Papanek PE, Greene AS : Angiotensin II and VEGF are involved in angiogenesis induced by short-term exercise training, *American Journal of Physiology. Heart & Circulatory Physiology*, 281(3), H1163-H1169, 2001.
- Baek JH, Jang JE, Kang CM et al : Hypoxia-induced VEGF enhances tumor survivability via suppression of serum deprivation-induced apoptosis, *Oncogene*, 19(40), 4621-4631, 2000.
- Beitner-Johnson D, Rust RT, Hsieh TC et al : Hypoxia activates Akt and induces phosphorylation of GSK-3 in PC12 cells, *Cellular Signalling*, 13, 23-27, 2001.
- Bibikova A, Belkin V, Oron U : Enhancement of angiogenesis in regenerating gastrocnemius muscle of the toad (*Bufo viridis*) by low-energy laser irradiation, *Anatomy and Embryology*, 190(6), 597-602, 1994.
- Blatt NB, Glick GD : Signaling pathways and effector mechanisms pre-programmed cell death, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 9, 1371-1384, 2001.
- Bouloumi A, Schini-Kerth VB, Busse R : Vascular endothelial growth factor up-regulates nitric oxide synthase expression in endothelial cells, *Cardiovascular Research*, 41, 773-780, 1999.
- Brooks PC : Role of integrins in angiogenesis, *European Journal of Cancer*, 32A(14), 2423-2429, 1996.
- Carmeliet P, Jain RK : Angiogenesis in cancer and other disease, *Nature*, 407, 249-257, 2000.
- Cheng N, Brantley DM, Chen J : The ephrins and Eph receptors in angiogenesis, *Cytokine & Growth Factor Review*, 205, 1-10, 2001.
- Conway EM, Collen D, Carmeliet P : Molecular mechanisms of blood vessel growth, *Cardiovascular Research*, 49, 507-521, 2001.
- Cox G, Jones JL, Andi A et al : Bcl-2 is an independent prognostic factor and adds to a biological model for predicting outcome in operable non-small cell lung cancer, *Lung Cancer*, 34, 417-426, 2001.
- Dougher-Vermazen M, Hulmes JD, Bohlen P et al : Biological activity and phosphorylation sites of the bacterially expressed cytosolic domain of the KDR VEGF-receptor, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 205(1), 728-738, 1994.
- Eliceiri BP : Integrin and growth factor receptor crosstalk, *Circular Research*, 89(12), 1104-1110, 2001.
- Ferrara N : Vascular endothelial growth factor, *European Journal of Cancer*, 32, 2413-2422, 1996.
- Fontanini G, Boldrini L, Vignati S et al : Bcl2 and p53 regulate vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated angiogenesis in non-small cell lung carcinoma, *European Journal of Cancer*, 34(5), 718-723, 1998.
- Gavin TP, Wagner PD : Effect of short-term exercise training on angiogenic growth factor gene responses in rats, *Journal of Applied Physiology*, 90(4), 1219-1226, 2001.
- Guo D, Jia Q, Song HY et al : Vascular endothelial cell growth factor promotes tyrosine phosphorylation of mediators of signal transduction that contain SH2 domains, *Journal of Biological Chemistry*, 270, 6729-6733, 1995.
- Gustafsson T, Bodin K, Sylven C et al : Increased expression of VEGF following exercise training in patients with heart failure, *European Journal of Clinical Investigation*, 31(4), 362-336, 2001.
- Hang J, Kong L, Gu JW et al : VEGF gene expression is upregulated in electrically stimulated rat skeletal muscle, *The American Journal of Physiology*, 269(5), H1827-H1831, 1995.
- Hata S, Fukuo K, Morimoto S et al : Vascular smooth muscle maintains the levels of Bcl-2

- in endothelial cells, *Atherosclerosis*, 154, 309-316, 2001.
- Hirabayashi T, Shimizu T : Localization and regulation of cytosolic phospholipase A2, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1488, 124-138, 2000.
- Horton MA : The  $\alpha v \beta 3$  integrin "vitronectin receptor" , *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 29(5), 721-725, 1997.
- Jeltsch M, Kaipainen A, Joukov V et al : Hyperplasia of lymphatic vessels in VEGF-C transgenic mice, *Science*, 276, 1423-1425, 1997.
- Jin K, Mao XO, Bateur SP et al : Caspase-3 and the regulation of hypoxic neuronal death by vascular endothelial growth factor, *Neuroscience*, 108(2), 351-358, 2001.
- Jin KL, Mao XO, Nagayama T et al : Induction of vascular endothelial growth factor receptors and phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signaling by global cerebral ischemia in the rat, *Neuroscience*, 100(4), 713-717, 2000.
- Khanna A, Shankar LR, Keelan MH et al : Augmentation of the expression of proangiogenic genes in cardiomyocytes with low dose laser irradiation in vitro, *Cardiovascular Radiation Medicine*, 1(3), 265-269, 1999.
- Kroll J, Waltenberger J : A novel function of the vascular endothelial growth factor receptor-2(KDR): rapid release of nitric oxide in response to VEGF-A stimulation in endothelial cell, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 265, 636-639, 1999.
- Li X, Eriksson U : Novel VEGF family members: VEGF-B, VEGF-C and VEGF-D, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 33, 421-426, 2001.
- Maglione D, Guerriero V, Viglietto G et al : Two alternative mRNAs coding for the angiogenic factor, placenta growth factor(PlGF), are transcribed from a single gene of chromosome 14, *Oncogene*, 8(4), 925-931, 1993.
- Morcos NC, Zaldivar F, lo Hsueh M et al : Bovine coronary artery endothelium: culture, characterization, angiogenesis and sensitivity to laser photodynamic treatment modalities, *Journal of Clinical & Laboratory Immunology*, 34(3), 99-106, 1991.
- Nor JE, Christensen J, Mooney DJ et al : Vascular endothelial growth factor(VEGF)-mediated angiogenesis is associated with enhanced endothelial cell survival and induction of Bcl-2 expression, *American Journal of Pathology*, 154(2), 375-384, 1999.
- Olofsson B, Pajusola K, von Euler G et al : Genomic organization of the mouse and human genes for vascular endothelial growth factor B(VEGF-B) and characterization of a second splice isoform, *Journal of Biological Chemistry*, 271, 19301-19307, 1996.
- Petrova TV, Makinen T, Alitalo K : Signaling via vascular endothelial growth factor receptors, *Experimental Cell Research*, 253, 117-130, 1999.
- Reher P, Doan N, Bradnock B et al : Effect of ultrasound on the production of IL-8, basic FGF and VEGF, *Cytokine*, 11(6), 416-423, 1999.
- Richardson RS, Wagner H, Mudaliar SR et al : Exercise adaptation attenuates VEGF gene expression in human skeletal muscle, *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 279(2), H772-H778, 2000.
- Risau W : Mechanisms of angiogenesis, *Nature*, 386(17), 671-674, 1997.
- Sato Y : Molecular mechanism of angiogenesis transcription factors and their therapeutic relevance, *Pharmacology & Therapeutics*, 87, 51-60, 2000.
- Schlaepfer DD, Hauck CR, Sieg DJ : Signaling

- through focal adhesion kinase, *Progress in Biophysics & Molecular Biology*, 71, 435-478, 1999.
- Schaller MD : Biochemical signals and biological responses elicited by the focal adhesion kinase, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1540, 1-21, 2001.
- Schmitz U, Berk BC : Angiotensin II signal transduction stimulation of multiple mitogen-activated protein kinase pathways, *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 8(7), 261-266, 1997.
- Selles J, Plouin N, Alvares C et al : Nongenomic action of progesterone in rat aorta: Role of nitric oxide and prostaglandins, *Cellular Signalling*, 14, 431-436, 2002.
- Servos S, Zachary I, Martin JF : VEGF modulates NO production: the basis of a cytoprotective effect?, *Cardiovascular Research*, 41, 509-510, 1999.
- Shen BQ, Lee DY, Zioncheck TF : Vascular endothelial growth factor governs endothelial nitric-oxide synthase expression via a KDR/Flk-1 receptor and protein kinase C signaling pathway, *Journal of Biological Chemistry*, 274(46), 33057-33063, 1999.
- Sweatt JD : The neuronal MAP kinase cascade: a biochemical signal integration system subserving synaptic plasticity and memory, *Journal of Neurochemistry*, 76, 1-10, 2001.
- Tran J, Rak J, Sheehan C et al : Marked induction of the IAP family antiapoptotic proteins survivin and XIAP by VEGF in vascular endothelial cells, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 264(2), 781-788, 1999.
- Vesely DL : Signal transduction: activation of the guanylate cyclase-cyclic guanosine-3', 5' monophosphate system by hormones and free radicals, *American Journal of Medicine Science*, 314(5), 311-323, 1997.
- Waltenberger J, Claesson-Welsh L, Siegbahn A et al : Different signal transduction properties of KDR and Flt-1, two receptors of vascular endothelial growth factor, *Journal of Biological Chemistry*, 269, 26988-26995, 1994.
- Widegren U, Ryder JW, Zierath JR : Mitogen-activated protein kinase signal transduction in skeletal muscle: effects of exercise and muscle contraction, *Acta Physiologica Scandinavica*, 172(3), 227-238, 2001.
- Wheeler-Jones C, Abu-Ghazaleh R, Cospedal R et al : Vascular endothelial growth factor stimulates prostacyclin production and activation of cytosolic phospholipase A2 in endothelial cells via p42/p44 mitogen-activated protein kinase, *FEBS Letters*, 420, 28-32, 1997.
- Yaakobi T, Shoshany Y, Levkovitz S et al : Long-term effect of low energy laser irradiation on infarction and reperfusion injury in the rat heart, *Journal of Applied Physiology*, 90(6), 2411-2419, 2001.
- Young SR, Dyson M : The effect of therapeutic ultrasound on angiogenesis, *Ultrasound in Medicine & Biology*, 16(3), 261-269, 1990.
- Zachary I, Gliki G : Signaling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family, *Cardiovascular Research*, 49, 568-581, 2001.
- Zhang Z, Chopp M : Vascular endothelial growth factor and angiopoietins in focal cerebral ischemia, *Trends of Cardiovascular Medicine*, 12, 62-66, 2002.
- Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q et al : Bone marrow-derived endothelial progenitor cells participate in cerebral neovascularization after focal cerebral ischemia in the adult mouse, *Circulation Research*, 90(3), 284-288, 2002.