

## Angiogenina – nowy kierunek badań w chorobie niedokrwiennej serca?

Angiogenin – new important parameter in the assessment of ischaemic heart disease?

Janusz Siebert, Magdalena Reiwer-Gostomska

Międzyuczelniane Uniwersyteckie Centrum Kardiologii, Akademia Medyczna, Gdańsk

Kardiologia Pol 2006; 64: 899-900

Angiogenezę można zdefiniować jako proces prowadzący do powstawania nowych naczyń z już istniejących, poprzez ich rozgałęzianie i wydłużanie. Naczynia włosowate składają się z komórek endotelialnych i perycytów. Oba te rodzaje komórek zawierają całą informację genetyczną niezbędną do tworzenia nowych odgałęzień [2]. Budowanie nowych kapilar to proces wieloetapowy. Początkowo dochodzi do wzrostu przepuszczalności naczyń krwionośnego, następnie do degradacji jego błony podstawnej, migracji, adhezji i proliferacji komórek endotelialnych, a w efekcie do wytworzenia i dojrzewania nowej, trójwymiarowej struktury, której zadaniem jest dostarczanie krwi do tkanek [1].

Angiogeneza pozapłodowa może być procesem zarówno pozytywnym, jak i negatywnym. Odpowiada np. za tworzenie bardzo pożądanego krążenia obocznego w niedokrwionym mięśniu sercowym, gojenie ran i zarastanie się złamań [3]. Z drugiej strony nowe naczynia krwionośne w określonych przypadkach dostarczają substancji odżywczych guzom nowotworowym i przerzutowym.

Istnieje wiele czynników modulujących proces angiogenezy. Każdy jej etap może być odpowiednio stymulowany. Czynniki te można zasadniczo podzielić na 3 podstawowe grupy: mechaniczne, chemiczne i molekularne [1].

Do czynników mechanicznych zaliczamy np. wzrost przepływu krwi przez daną tkankę podczas wysiłku fizycznego, hipertensję lub pod wpływem leków.

Chemicznym stymulatorem wzrostu naczyń jest hipoksja. Lee i wsp. odkryli, że w odpowiedzi na niedokrwienie wzrasta poziom minimalny HIF (*hypoxia-inducible factor*), który jest niezbędny do komórkowej odpowiedzi na niedobór tlenu [4]. Chung i wsp. przeprowadzili badanie, w którym udowodnili, że poziom czynników angiogennych, a tym samym rozwój krążenia obocznego, jest wyższy u chorych z przewlekłą niedokrwinną chorobą serca w porównaniu z grupą osób, u których incydent wieńcowy wystąpił po raz pierwszy [5].

Wiele badań wskazuje na to, że stan zapalny także może przyczyniać się do tworzenia nowych naczyń. Napływ komórek zapalnych, takich jak makrofagi, monocyty i płytki, prowadzi do uwolnienia licznych cytokin, które pobudzają uwalnianie czynników proangiogennych [1].

Drugą istotną grupą substancji mających wpływ na angiogenezę są czynniki wzrostu naczyń. Ich istnienie odkryto po raz pierwszy w latach 70. XX wieku, kiedy zauważono, że pewne czynniki nowotworowe wpływają mitogenicznie na komórki endotelialne [6]. Od tego czasu poznano wiele innych czynników proangiogennych naczyniowo: śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF), zasadowy i kwaśny czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF i aFGF), śródbłonkowy czynnik wzrostu pochodzący z płytek, angiogeninę, Il-8, heparynę, TGF- $\alpha$  i TGF- $\beta$ , PGE1, PGE2, IGF-1 i inne.

Czynniki angiogenne są obecne w zdrowym organizmie, ale tworzenie nowych naczyń odbywa się tylko w uzasadnionych przypadkach.

---

### Adres do korespondencji:

Janusz Siebert, Międzyuczelniane Uniwersyteckie Centrum Kardiologii, ul. Dębinki 2, 80-211 Gdańsk, tel.: +48 58 349 15 75, faks: +48 58 349 15 76, e-mail: jsiebert@mag.gda.pl

Praca wpłynęła: 29.03.2006. Zaakceptowana do druku: 5.04.2006.

Schaper i wsp. zauważyli, że infuzja czynników wzrostu do zdrowego mięśnia sercowego nie pobudza angiogenezy, prawdopodobnie z powodu nieobecności receptorów dla tych substancji [7]. Ponadto odkryto szereg inhibitorów angiogenezy, takich jak: interferon  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , Il-1, Il-10, Il-12, trombospondyna, czynnik nekrozy nowotworów, angiostatyna, niektóre antybiotyki i niesteroidowe leki przeciwzapalne. W stanie zdrowia pozostają one w równowadze z czynnikami proangiogennymi. U osób z chorobą niedokrwienną serca, które rozwinęły krążenie oboczne, poziom inhibitorów angiogenezy jest jednak o 40% niższy niż u osób bez kolaterali naczyń sercowych [8].

Wynika z tego, że do wzrostu nowego naczynia niezbędne są: czynniki angiogenne, odpowiednia liczba receptorów oraz redukcja poziomu inhibitorów angiogenezy.

Jednym z obiecujących czynników wzrostu naczyń jest angiogenina. To 14-kDa białko wyizolowano po raz pierwszy z gruczolakoraka jelita grubego, potem odkryto jego obecność w surowicy krwi [9]. Cechą wyróżniającą angiogeninę spośród innych czynników wzrostu naczyń jest to, że należy do rodziny rybonukleaz [10]. mRNA angiogeniny jest powszechnie wykrywane zarówno w komórkach zdrowych, jak i w nowotworowych. Fakt ten może świadczyć o jej istotnej roli w angiogenezie płodowej, nowotworowej, zapalnej i immunologicznej [9]. Poziom tego białka w surowicy waha się od 250 do 360 ng/ml i jest ściśle regulowany [10].

Białko to łączy się z komórkami endotelialnymi poprzez aktynę [11]. Następnie jest transportowane z powierzchni komórki do jądra [12]. Hu i wsp. zauważyli, że dzięki zmianie fenotypu zwiększa się inwazyjność komórek endotelialnych. Kompleks angiogenina-aktyna powoduje aktywację kilku kaskad proteaz (m.in. proteazy serynowej plazminy i metaloproteinaz). Umożliwia to degradację błony podstawnej naczynia i przenikanie oraz migrację komórek endotelialnych do tkanki okolonaczyniowej [9]. Soncin odkrył ponadto, że angiogenina służy również jako molekula adhezyjna dla wyżej wspomnianych komórek [13].

Pozytywny efekt leczenia choroby niedokrwiennej serca można uzyskać poprzez redukcję czynników ryzyka, farmakoterapię, inwazyjnie poprzez przezskórną angioplastykę wieńcową i pomostowanie tętnic wieńcowych. Istnieje jednak grupa chorych, u których pomimo optymalnego leczenia nie odnotowuje się poprawy, choć wykorzystano wszystkie możliwości rewaskularyzacji. Z myślą o tych właśnie chorych wiele ośrodków prowadzi badania nad alternatywną formą przywracania unaczynienia wieńcowego. Rola krążenia obocznego w ograniczaniu niedokrwie-

nia i zawału jest ogromna. Charney i Cohen obserwowali chorych poddanych angioplastyce naczyń wieńcowych. Przejściowe niedokrwienie mięśnia sercowego lepiej tolerowali chorzy posiadający kolaterale naczyń wieńcowych. Obserwowano u nich między innymi mniejsze zmiany odcinka ST i mniejszą produkcję mleczanów. Krążenie oboczne zmniejszyło również ryzyko zawału śródoperacyjnego i śmierci podczas pomostowania tętnic wieńcowych [14].

Skuteczna angiogeneza terapeutyczna otworzy nowe możliwości leczenia pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

Z klinicznego punktu widzenia wiedza o angiogeninie jest niezwykle cenna z co najmniej dwóch powodów. Po pierwsze, prowadzone obecnie badania jej poziomu u osób chorych na chorobę niedokrwienną serca mogą dostarczyć informacji o tworzącym się, bardzo pożądanym krążeniu obocznym w mięśniu sercowym. Z drugiej strony, terapia anti-angiogeninowa może w przyszłości odegrać istotną rolę w leczeniu nowotworów, zapalenia stawów, łuszczycy i retinopatii cukrzycowej.

#### Piśmiennictwo

1. Tabibiazar R, Rockson SG. Angiogenesis and the ischaemic heart. *Eur Heart J* 2001; 22: 903-18.
2. Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem* 1992; 267: 10931-4.
3. Majno G. Chronic inflammation: links with angiogenesis and wound healing. *Am J Pathol* 1998; 153: 1035-9.
4. Lee SH, Wolf PL, Escudero R, et al. Early expression of angiogenesis factors in acute myocardial ischemia and infarction. *N Engl J Med* 2000; 342: 626-33.
5. Chung NA, Lydakis C, Belgore F. Angiogenesis in myocardial infarction. An acute or chronic process? *Eur Heart J* 2002; 23: 1604-8.
6. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182-6.
7. Schaper W, Ito WD. Molecular mechanisms of coronary collateral vessel growth. *Circ Res* 1996; 79: 911-9.
8. Panchal VR, Rehman J, Nguyen AT, et al. Reduced pericardial levels of endostatin correlate with collateral development in patients with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1383-7.
9. Hu G, Riordan JF, Vallee BL. Angiogenin promotes invasiveness of cultured endothelial cells by stimulation of cell-associated proteolytic activities. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 12096-100.
10. Hu GF. Neomycin inhibits angiogenin-induced angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 9791-5.
11. Hu GF, Strydom DJ, Fett JW, et al. Actin is a binding protein for angiogenin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1217-21.
12. Moroianu J, Riordan JF. Nuclear translocation of angiogenin in proliferating endothelial cells is essential to its angiogenic activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 1677-81.
13. Soncin F. Angiogenin supports endothelial and fibroblast cell adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 2232-6.
14. Charney R, Cohen M. The role of the coronary collateral circulation in limiting myocardial ischemia and infarct size. *Am Heart J* 1993; 126: 937-45.