

Aktualne poglądy na temat profilaktyki i leczenia miażdżycy

Prof. zw. dr hab. n. farm. Marek Naruszewicz
Katedra Farmakologii i Molekularnych Podstaw Fitoterapii
Warszawski Uniwersytet Medyczny



Wpływ czynników ryzyka i terapii na śródbłonkowe komórki macierzyste

Podstawowym zadaniem współczesnej kardiologii, która dysponuje obecnie szerokim zakresem możliwości diagnostycznych, jest wczesne wykrywanie zmian prowadzących do dysfunkcji śródbłonka oraz wdrażanie metod mających na celu przywrócenie jego prawidłowego działania. Udowodniono bowiem, że śródbłonek naczyniowy nie tylko posiada funkcję rozkurczową, ale także spełnia rolę przeciwzapalną, przeciwplateletową, która w dużej mierze uwarunkowana jest produkcją bioaktywnego tlenu azotu (NO). Natomiast na upośledzenie produkcji NO w ścianie naczynia tętniczego wpływa głównie stres oksydacyjny, będący następstwem działania chorób metabolicznych o podłożu środowiskowym. Zwiększona produkcja wolnych rodników tlenowych, generowanych pod wpływem angiotensyny II czy też substancji wydzielanych w nadmiarze przez wisceralną tkankę tłuszczową np. leptyny czy niedawno odkrytej wistatyny, może nie tylko ograniczać naczynioochronne działanie NO, ale także przyspieszać procesy apoptozy komórek śródbłonka.

Z kolei nekrozę tych komórek mogą wywoływać wolne kwasy tłuszczowe, wykazujące się wysoką lipotoksycznością i ich obecność w krążeniu jest typowa dla osób z zespołem metabolicznym. Stąd pojawił się nowy temat w kardiologii, dotyczący procesów regeneracyjnych uszkodzonej ściany naczynia, z udziałem komórek macierzystych śródbłonka EPC, pochodzących zarówno ze szpiku, jak też z tkanki tłuszczowej oraz obwodowych komórek jednojądrzastych.

Powstaje jednak ważne pytanie – czy w chwili obecnej posiadamy możliwości oceny stopnia regeneracji śródbłonka naczyniowego *in vivo* z udziałem EPC, szczególnie u osób z miażdżycą symptomatyczną we wczesnych fazach jej rozwoju. Chodzi nam szczególnie o metody nieinwazyjne, które można stosować po odpowiedniej walidacji nie tylko w warunkach klinicznych. Duże nadzieje pod tym względem wiązane są z testami czynnościowymi opartymi o pomiar zdolności rozkurczowej naczyń oraz oceny ich sztywności, poprzez badanie prędkości fali tętna i jego ciśnienia. Również ultrasonografia tętnicy szyjnej jest coraz częściej wykorzystywaną obecnie metodą diagnostyki progresji miażdżycy, ze względu na fakt dobrej korelacji z podobnymi zmianami w naczyniach wieńcowych. Nawet badania u dzieci i młodzieży z kilkoma czynnikami ryzyka wskazują, że wzrost grubości kompleksu błona środkowa – błona wewnętrzna tętnicy szyjnej wewnętrznej jest ważnym markerem występowania zagrożenia chorobą niedokrwienną serca w przyszłości.

EPC – śródbłonkowe komórki macierzyste

Ponieważ śródbłonkowe komórki macierzyste wydają się być brakującym ogniwem w zrozumieniu procesów prowadzących do rozwoju miażdżycy i chorób układu sercowo-naczyniowego, nie możemy już nie dostrzegać ich istotnego wpływu na zdrowie człowieka. Jest to nowy impuls do poznania biologicznych mechanizmów wpływających na EPC, w tym także leków.

Proces mobilizacji EPC jest pierwszą fazą biologicznej aktywności tych komórek, stanowiących nawet do 25% wszystkich komórek śródbłonka. Jest to więc na tyle znacząca ilość, że zmniejszenie liczby EPC w układzie krążenia może mieć poważne konsekwencje zdrowotne. Faktycznie wiemy już, że istnieje odwrotna

korelacja pomiędzy czynnikami ryzyka miażdżycy, a liczbą EPC i ich aktywnością w procesach odtwarzania prawidłowej funkcji śródbłonna. Do czynników ryzyka, które szczególnie uszkadzają EPC, należy palenie tytoniu. Wykazano bowiem, że u przewlekłych palaczy liczba EPC może być obniżona nawet o 50%, a ich zdolność do inkorporacji do ściany naczynia tętniczego jest również zredukowana o około 40%.

Czynniki ryzyka rozwoju chorób układu krążenia

Nadciśnienie tętnicze to jeden z najczęściej obecnie występujących czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, stąd wiele badań koncentruje się nad jego wpływem na EPC. Szczególną rolę przypisuje się tu angiotensynie II (Ang II), która poprzez indukowanie stresu oksydacyjnego ma zdolność hamowania aktywności telomerazy w EPC. Przyspiesza to proces ich „starzenia się” oraz apoptozę u osób z nadciśnieniem tętniczym. Często dochodzi też do wzrostu stężenia homocysteiny i asymetrycznej dwumetylo-argininy (ADMA). Te aminokwasy, redukując aktywność syntazy tlenu azotu, upośledzają znaczną część biologicznych funkcji wspomnianych komórek, począwszy od ich mobilizacji ze szpiku aż po aktywność angiogenną.

Cukrzyca typu 2 zwiększa prawie 3-krotnie ryzyko choroby niedokrwiennej serca i prawdopodobnie jest to także następstwem dysfunkcji EPC. Wykazano bowiem, że istnieje odwrotna korelacja pomiędzy glikowaną hemoglobiiną A1c, a spadkiem mobilizacji EPC na skutek hamowania w tych komórkach produkcji NO i zmniejszenia aktywności metalloproteinazy 9. Jak ostatnio wykazano, podstawę tego mechanizmu stanowi zależna od stężenia glukozy, zwiększona fosforylacja p38-kinazy MAP (kinaza aktywowana mitogenem) w EPC. Natomiast jej hamowanie powoduje wzrost liczby EPC w warunkach *ex vivo*. Tak więc prawidłowa kontrola stężenia glukozy we krwi jest warunkiem niezbędnym dla utrzymania na pożądanym poziomie procesów rewaskularyzacji śródbłonna naczyniowego, przewlekle uszkodzonego przez cukrzycę. Stwierdzono, że u zwierząt z eksperymentalną cukrzycą przeszczep EPC od normoglikemicznych dawców przywracał krążenie w kończynach tylnych, uszkodzonych makroangiopatią.

Stosunkowo mało danych posiadamy na temat wpływu hipercholesterolemii i innych zaburzeń lipidowych na EPC. Aktualne badania potwierdzają, że mimo braku wpływu podwyższonego stężenia cholesterolu na liczbę EPC, ich funkcja proliferacyjna oraz zdolność do produkcji NO pod wpływem bradykininy i acetylocholinoliny jest zaburzona. Przypisuje się to blokowaniu przez wysokie stężenie cholesterolu wewnętrznych kanałów potasowych. Wstępne obserwacje potwierdzają, że tzw. „remnanty” chylomikronów i frakcji VLDL powstające w wyniku lipemii popokarmowej, mogą również wpływać na funkcję EPC.

Wykrycie receptorów leptynowych na powierzchni EPC i fakt, że leptyna w stężeniach fizjologicznych pobudza neowaskularyzację, spowodowały pytanie o rolę nadwagi i otyłości w tym procesie. Okazało się, że w przypadkach hyperleptynemii towarzyszącej wzrostowi BMI, o prawie 50% obniża się aktywność migracyjna EPC oraz ich zdolność do tworzenia kapilar *in vitro*.

Swoistą klamrą, która łączy omówione czynniki ryzyka miażdżycy i ich negatywny wpływ na EPC, jest przewlekły stan zapalny i towarzyszący mu wzrost syntezy białka ostrej fazy (CRP). Jeśli bowiem stężenie CRP przekracza 1,5 mg/l, to mimo zwiększonej mobilizacji EPC wywołanej ostrym niedokrwieniem, któremu towarzyszy wzrost VEGF, regeneracja śródbłonna jest zaburzona. Z takim mechanizmem spotykamy się u pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową i z niewydolnością serca w klasie III oraz IV NYHA, u których podwyższone stężenie CRP znacząco obniża ekspresję mRNA eNOS w EPC oraz nasila apoptozę tych komórek. Ostatnio wykazaliśmy, że podwyższone stężenie homocysteiny i CRP u pacjentów z niewydolnością krążenia podwyższa prawie dwukrotnie śmiertelność w tej grupie osób w porównaniu z tymi, u których te parametry są znacznie niższe. To zdaje się potwierdzać, że przywrócenie zdolności EPC do neowaskularyzacji i reendotelizacji w tej specyficznej grupie jest ważnym celem terapeutycznym.

Macierzyste komórki śródbłónka jako cel terapeutyczny

Z punktu widzenia profilaktyki kardiologicznej najbardziej zalecaną i bezpieczną metodą pozwalającą na wzrost EPC (poza obniżeniem poziomu czynników ryzyka) jest **kontrolowana aktywność fizyczna**. Wykazano bowiem jednoznacznie, że u młodych zdrowych mężczyzn następuje prawie dwukrotny wzrost EPC po 30-minutowym umiarkowanym wysiłku (68% VO₂ max). Również u osób starszych z udokumentowaną niedokrwinną chorobą serca obserwowano po 4. tygodniach treningu znamiennego wzrost liczby EPC. Jednocześnie EPC po treningu wykazywały większą zdolność migracyjną oraz wyższy potencjał do tworzenia kolonii. Niezwykle istotnym dla bezpieczeństwa mobilizacji EPC pod wpływem wysiłku fizycznego jest fakt, że nie jest on związany ze wzrostem poziomu VEGF, który jest czynnikiem proangiogennym, ale z podwyższeniem ekspresji eNOS w komórkach macierzystych.

Wśród leków kardiologicznych najsilniejszy, bo porównywalny z VEGF wpływ na funkcje EPC wykazują **statyny**. Jest to kolejny plejotropowy wpływ tych leków, niezależny od obniżania stężenia cholesterolu LDL. Podstawowy efekt, jaki statyny wywierają na EPC, to pobudzenie ich proliferacji poprzez system aktywujący geny regulujące cykle komórkowe. Dodatkowo wykazano, że statyny podawane przewlekłe posiadają wybiórczy wpływ na mobilizację tzw. „późnych” form EPC, odpowiedzialnych za neowaskularyzację. Poprzez aktywację wewnątrzkomórkowego szlaku sygnałowego p13-kinazy/Akt statyny nie tylko powodują zwiększoną mobilizację EPC, ale także zwiększają ich adhezję do ściany naczynia, poprzez nasilenie produkcji integrzyn. Opisany jest również dawkozależny wpływ statyn na hamowanie procesu „starzenia się” EPC.

Ze względu na bardzo silny wpływ tej grupy leków na praktycznie wszystkie zasadnicze funkcje EPC preparaty te mogą szczególnie aktywnie pobudzać proces angiogenezy. Jest to związane z faktem, że statyny zwiększają liczbę „późnych” form EPC. Przyczynia się to także do pobudzenia ich aktywności parakrynej, tj. zwiększonej produkcji czynników wzrostu i cytokin. W konsekwencji może to indukować u niektórych pacjentów restenozę w stentach, a także zwiększać ryzyko patologicznej angiogenezy w niezdiagnozowanych wcześniej nowotworach. Dlatego też u osób starszych i z rodzinną historią chorób nowotworowych stosowanie wysokich dawek statyn powinno być ograniczone.

Do leków o potwierdzonej skuteczności, które działają głównie na aktywność telomerazy w EPC i zabezpieczają je przed przedwczesną apoptozą indukowaną przez Ang II, należą **sartany**. Również powszechnie stosowany inhibitor konwertazy angiotensyny – **ramipryl** zwiększa biologiczną aktywność EPC u pacjentów z niedokrwinną chorobą serca.

Wstępne badania kliniczne u pacjentów z typem 2 cukrzycy i niedokrwinną chorobą serca wskazują na potencjalnie pozytywny wpływ **rosiglitazonu** – agonisty peroksyzomalnych proliferatorów receptorów jądrowych (PPAR γ), na upośledzoną funkcję EPC. Prawdopodobnie jest to także efekt pośredni związany z obniżeniem poziomu CRP pod wpływem tego leku.

Wśród leków pochodzenia naturalnego szczególne zainteresowanie wzbudzają surowce zawierające **flawonoidy**. Poprzez obniżenie poziomu stresu oksydacyjnego mogą one wpływać na mobilizację oraz zahamowanie procesów apoptozy w EPC. Takie działanie opisano dla ekstraktu z *Ginkgo biloba*, natomiast w trakcie badań przez nasz zespół jest wyciąg z aronii (*Aronia melanocarpa*). Wstępne wyniki wskazują, że mieszanina antocyjanów i katechin zawarta w owocach aronii wpływa na wzrost aktywności telomerazy w EPC, w warunkach *in vitro* i *in vivo* u pacjentów po przebytych zawale serca. Może to być efekt bezpośredniego działania flawonoidów na EPC poprzez p13-kinazę/Akt, a także skutek znamiennego obniżenia poziomu ox-LDL i CRP w osoczu leczonych pacjentów.

Pewien niepokój może wzbudzać fakt, że stosowana szeroko w kardiologii kwas acetylosalicylowy oraz antybiotyk rapamecyna, którą pokrywane są stenty, mogą mieć negatywny wpływ na EPC. Jest to szczególnie uzasadnione w przypadku stentów uwalniających sirolimus, gdyż u pacjentów, którym je implantowano śmierć lub pełnościenny zawał serca występowały częściej w porównaniu z pacjentami, u których zastosowano stenty metalowe. Okazało się, że sirolimus w sposób dawkozależny nasila proces „starzenia się” EPC poprzez hamowanie aktywności telomerazy. To zaburza proces reendotelizacji ściany naczynia w miejscu implantacji stentu, co w konsekwencji może zwiększać ryzyko zakrzepicy. Stąd potrzeba stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej przez minimum 12 miesięcy po implatacji stentu pokrywanego sirolimusem. Z reguły ci „stentowani” pacjenci są już na wysokich dawkach statyn, jednak nie zabezpiecza ich to przed upośledzeniem reendotelizacji. Dalsze działania powstrzymujące „starzenie się” EPC powinny zostać poddane badaniom.

Podsumowanie

Śródbłonkowe komórki macierzyste wydają się być brakującym ogniwem w zrozumieniu mechanizmów progresji miażdżycy, gdyż mogą mieć istotny wpływ na odbudowę ściany naczynia uszkodzonej działaniem powszechnie występujących czynników ryzyka. Wprawdzie nasza wiedza na ich temat jest w dalszym ciągu ograniczona, jednak nie możemy ignorować dostępnych danych wskazujących, że istnieją proste metody wpływania na poprawę funkcji EPC. Pozytywnym przykładem jest tu aktywność fizyczna oraz systematyczne leczenie czynników ryzyka, przy zastosowaniu znanych leków kardiologicznych. Intensywnie prowadzone są również badania metod bazujących na autologicznych przeszczepach EPC. Ich wstępne wyniki są zachęcające. Jednak takie postępowanie powinno być zarezerwowane dla pacjentów, u których miażdżycza spowodowała nieodwracalne zmiany uszkadzając serce, nerki, mózg.