

Prezentacje polskich uczonych na wiek XXI

Podczas naszego życia, w różnych miejscach organizmu, tworzą się nowe naczynia krwionośne. Doprowadzają krew do uszkodzonych tkanek, choć mogą także „odżywiać” nowotwory. Jednym z regulatorów tych procesów jest enzym, rozkładający pospolity barwnik – hem – zawarty w hemoglobinie. Poniższy artykuł przedstawia oryginalne badania, poszerzające istotnie naszą wiedzę w tym ważnym zagadnieniu.

ANDRZEJ SZCZEKLIK

Angiogeneza – sprawa życia i śmierci

JÓZEF DULAK | ALICJA JÓZKOWICZ

Tworzenie naczyń krwionośnych jest niezbędne dla rozwoju organizmu i kluczowe dla prawidłowego przebiegu procesów naprawczych, takich jak gojenie ran. Wiele zjawisk patologicznych, np. niedokrwienie mięśnia sercowego, związanych jest ze złą kondycją naczyń krwionośnych lub niedostatecznym ukrwieniem tkanki. Z drugiej strony, nadmierne unaczynienie towarzyszy wielu chorobom, spośród których najważniejsze to nowotwory.

Naczynia krwionośne powstają na drodze waskulogenezy i angiogenezy. Waskulogeneza to powstawanie naczyń *de novo* z komórek macierzystych, natomiast angiogeneza to powstawanie nowych naczyń z już istniejących kapilar. Do niedawna uważano, że waskulogeneza ograniczona jest jedynie do okresu rozwoju embrionalnego, ale ostatnie badania sugerują, iż tzw. waskulogeneza postnatalna z komórek progenitorowych pochodzenia szpikowego może przyczyniać się do tworzenia naczyń krwionośnych w procesach fizjologicznych (np. dojrzewanie oocytów w jajniku), naprawczych (gojenie ran) oraz patologicznych (np. wzrost naczyń w nowotworach).

Molekularne mechanizmy tworzenia naczyń krwionośnych są bardzo intensywnie badane i przyczyniły się do opracowania nowych sposobów terapii. Polegają one w pierwszej kolejności na hamowaniu aktywności głównego mediatora tych procesów, czyli VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor* – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń), i przynoszą już efekty, przedłużając życie pacjentów chorych na nowotwory czy chroniąc przed utratą wzroku ludzi cierpiących na zwiąany z wiekiem zanik plamki żółtej. Istotną rolę w powstawaniu naczyń pełni także wiele innych cytokin, między innymi czynnik pochodzenia stromalnego (SDF-1).

Powstawanie nowych naczyń krwionośnych w trakcie procesów naprawczych czy chorobowych związane jest często z zaburzeniami w homeostazie powodującymi stres oksydacyjny. U jego podstaw leży niedotlenienie komórek, np. w guzie nowotworowym, prowadzące do zwiększonej syntezy reaktywnych form tlenu. W takich warunkach kluczowe znaczenie mają geny antyoksydacyjne, wśród nich oksygenaza hemowa-1 (HO-1).

Rola HO-1 w regulacji syntezy i aktywności VEGF

HO-1 to enzym rozkładający hem do jonów żelaza, tlenku węgla i biliwerdyny, redukowanej następnie do bilirubiny poprzez reduktazę biliwerdyny. Produkty HO-1 chronią przed szkodliwymi skutkami stresu oksydacyjnego. Szczególne znaczenie HO-1 ma w komórkach śródbłonna [1]. W ścianie naczynia, HO-1 pełni rolę ochronną poprzez redukcję ekspresji cząsteczek adhezyjnych, hamowanie proliferacji komórek mięśni gładkich, zapobieganie apoptozie komórek śródbłonna oraz ograniczanie obkurczania ściany naczyń.

Okazuje się ponadto, że znaczenie dla funkcji naczyń ma zarówno efekt antyoksydacyjny HO-1 jak i jej udział w regulacji syntezy i aktywności czynników angiogennych. Wyniki naszych badań prowadzonych od ponad

dziesięciu lat potwierdziły rolę HO-1 w regulacji syntezy VEGF [2–5]. Istnienia takich zależności dowiodły m.in. doświadczenia wykonane na komórkach pochodzących od myszy z wyłączonym genem HO-1 [4]. Obserwowaliśmy w nich także upośledzenie produkcji VEGF i proliferacji śródbłonna w odpowiedzi na VEGF, co oznacza, że HO-1 ma znaczenie zarówno w regulacji syntezy jak i aktywności VEGF. Wykazaliśmy ponadto, że regulacja ekspresji VEGF przez HO-1 zachodzi na poziomie transkrypcji, a produktem aktywności HO-1 odpowiedzialnym za indukcję ekspresji VEGF jest CO (w komórkach śródbłonna i komórkach mięśni gładkich) lub biliwerdyna (w keratynocytach).

Rola HO-1 w angiogenezie i waskulogenezie indukowanej przez SDF-1

W badaniach realizowanych we współpracy z zespołem prof. Anupama Agarwala z University of Alabama w Birmingham, USA, pokazaliśmy, że HO-1 jest indukowana w komórkach śródbłonna poddanych działaniu SDF-1 [6]. Zahamowanie aktywności HO-1 lub jej brak na skutek genetycznego nokautu upośledzał procesy migracji komórek, hamując powstawanie nowych naczyń krwionośnych na drodze angiogenezy. Co istotne, brak produkowanego przez HO-1 tlenku węgla wpływał także na funkcje wywodzących się ze szpiku komórek progenitorowych śródbłonna, upośledzając ich indukowaną przez SDF-1 migrację i powstawanie nowych naczyń krwionośnych na drodze neowaskulogenezy. Co istotne, efekt HO-1 w indukowanej przez SDF-1 angiogenezie jest niezależny od VEGF, wskazując na istnienie odmiennego, nieznanego dotychczas mechanizmu działania HO-1 w tych procesach.

Rola HO-1 w zależnym od neowaskularyzacji gojeniu ran

We wspomnianej publikacji [6] wykazaliśmy ponadto, że proces gojenia ran jest upośledzony u myszy z wyłączonym genem HO-1. Zarazem mniejsza liczba naczyń krwionośnych w skórze zwierząt pozbawionych aktywnego genu HO-1 wskazywała ponownie na rolę zależnej od HO-1 angiogenezy. Hipotezę tę potwierdziliśmy w badaniach, które zostały opublikowane w roku 2009 [7]. Wykorzystując kilka modeli zwierzęcych, m.in. stworzone przez nasz zespół myszy transgeniczne z nadekspresją HO-1 w skórze, wykazaliśmy, że istotnie procesy gojenia ran zależą od aktywności HO-1. Farmakologiczne zahamowanie tej aktywności upośledzało bowiem regenerację naskórka i tworzenie naczyń krwionośnych, podobnie jak działało się w przypadku braku aktywnego genu HO-1, natomiast nadekspresja HO-1 w keratynocytach przyspieszała gojenie w sposób zależny od nasilonej angiogenezy. Co istotne, pokazaliśmy, że upośledzone gojenie ran u myszy z genetycznie uwarunkowaną cukrzycą typu II (myszy db/db z mutacją genu receptora

(dokończenie – str. 3)