

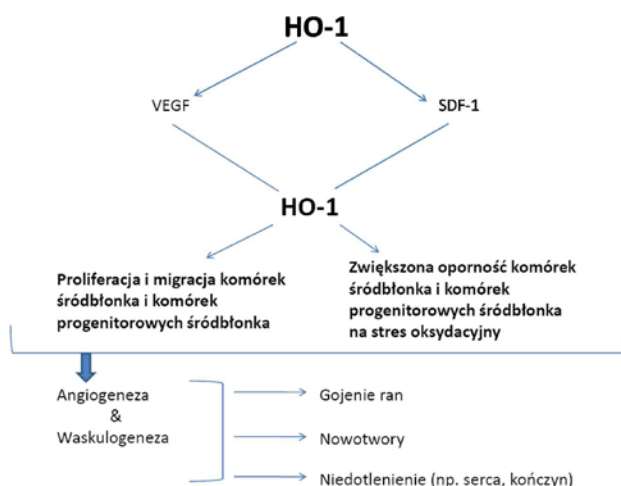
## Angiogeneza ...

dokończenie ze str. 2

leptyny) związane jest z opóźnioną indukcją ekspresji HO-1 w skórze i słabszym unaczynieniem. Proces ten odwróciliśmy poprzez zastosowanie terapii genowej z wykorzystaniem wektorów adenowirusowych niosących gen szczurzej HO-1.

### Rola HO-1 we wroście nowotworów

W roku 2004 postawiliśmy hipotezę, iż HO-1 może odgrywać także rolę we wroście nowotworów, rozwoju unaczynienia guza i oporności nowotworów na terapię. W realizowanych w następnych latach badaniach uzyskaliśmy wyniki potwierdzające te przypuszczenia. M.in. w pracy opublikowanej w *American Journal of Pathology* wykazaliśmy, iż wzrost czerniaka mysiego B16(F10) jest przyspieszony w przypadku zwiększonej ekspresji HO-1: komórki takie charakteryzują się nasiloną proliferacją, zwiększonym potencjałem angiogennym oraz większą zdolnością tworzenia przerzutów, co prowadzi do skrócenia czasu przeżycia myszy. Unaczynienie w guzach nowotworowych z nadekspresją HO-1 było silniejsze i towarzyszyła mu zwiększona ekspresja nie tylko VEGF, ale również innych czynników proangiogennych [8]. Kolejne prace zrealizowane w ramach tego projektu we współpracy z zespołem prof. Jakuba Gołęba z Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pokazały znaczenie HO-1 w zwiększonej oporności nowotworów na terapię [9,10].



Ryc. 1

### Podsumowanie

Badania realizowane przez nasz zespół doprowadziły do wykazania istotnej roli HO-1 w procesach tworzenia naczyń i odkrycia nowych szlaków angiogenezy i waskulogenezy, w których ten enzym jest zaangażowany (Ryc. 1). Doświadczenia te wykazały kluczową rolę HO-1 w zależnej od VEGF i SDF-1 proliferacji komórek śródbłonna i komórek progenitorowych. Mechanizmy te mają istotne znaczenie w procesach gojenia ran i wroście nowotworów, a także w angiogenezie wywołanej niedotlenieniem tkanek. Do roli HO-1 w procesach neowaskularyzacji przyczyniają się zapewne także cytoprotekcyjne i antyoksydacyjne właściwości tego enzymu. Można przypuszczać, że opisane wyżej mechanizmy będą mogły być wykorzystane do opracowania nowych sposobów terapii chorób, w których powstawanie naczyń jest nadmierne lub upośledzone. W najbliższych latach wiedzę o odkrytych procesach molekularnych wykorzystamy w badaniach nad funkcją i możliwościami terapeutycznego zastosowania komórek macierzystych wywodzących się ze szpiku kostnego.



Pracownicy Zakładu Biotechnologii Medycznej UJ

### Podziękowania

Serdecznie dziękujemy wszystkim naszym współpracownikom, doktorantom i studentom, w szczególności dr Agnieszce Łobodzie, dr Agnieszce Jaźwie, dr Halinie Waś, mgr Annie Grochot-Pręczonek i wielu innym, wymienionym jako współautorzy cytowanych poniżej publikacji.

JÓZEF DULAK i ALICJA JÓZKOWICZ

Zakład Biotechnologii Medycznej  
Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ,  
email: [jozef.dulak@uj.edu.pl](mailto:jozef.dulak@uj.edu.pl)  
<http://biotka.mol.uj.edu.pl/zbm>

### Referencje

- Dulak J, Loboda A, Jozkowicz A. Role of heme oxygenase-1 in vascular function and disease. *Current Opinion Lipidol*, 2008 Oct;19(5):505-12.
- Dulak J, Jozkowicz A, Foresti R, Kasza A, Frick M, Huk I, Green CJ, Pachinger O, Weidinger F, Motterlini R (2002) Heme oxygenase activity modulates vascular endothelial growth factor synthesis in vascular smooth muscle cells. *Antioxid Redox Signal* 4:229-240.
- Dulak J, Deshane J, Jozkowicz A, Agarwal A (2008) Heme oxygenase-1 and carbon monoxide in vascular pathobiology. *Focus on angiogenesis. Circulation* 117:231-241.
- Cisowski J, Loboda A, Jozkowicz A, Chen S, Agarwal A, Dulak J (2005) Role of heme oxygenase-1 in hydrogen peroxide-induced VEGF synthesis: effect of HO-1 knockout. *Biochem Biophys Res Commun* 326:670-676.
- Jazwa A, Loboda A, Golda S, Cisowski J, Szlag M, Zagorska A, Sroczyńska P, Drukala J, Jozkowicz A, Dulak J (2006) Effect of heme oxygenase-1 on VEGF synthesis and angiogenic potency of human keratinocytes. *Free Radical Biol Med* 40:1250-1263.
- Deshane J, Chen S, Caballero S, Grochot-Pręczonek A, Was H, Li Calzi S, Lach R, Hock TD, Chen B, Hill-Kapturczak N, Siegal GP, Dulak J, Jozkowicz A, Grant MB, Agarwal A (2007) Stromal cell-derived factor 1 promotes angiogenesis via a heme oxygenase 1-dependent mechanism. *J Exp Med* 204:605-618.
- Grochot-Pręczonek A, Lach R, Mis J, Skrzypek K, Gozdecka M, Sroczyńska P, Dubiel M, Rutkowski A, Kozakowska M, Zagorska A, Walczynski J, Was H, Kotlinowski J, Drukala J, Kurowski K, Kieda C, Herault Y, Dulak J, Jozkowicz A. (2009) Heme oxygenase-1 accelerates cutaneous wound healing in mice. *PLoS ONE* 4(6): e5803. doi:10.1371/journal.pone.0005803.
- Was H, Cichon T, Smolarczyk R, Rudnicka D, Stopa M, Chevalier C, Leger JJ, Lackowska B, Grochot A, Bojkowska K, Ratajska A, Kieda C, Szala S, Dulak J, Jozkowicz A (2006). Overexpression of heme oxygenase-1 in murine melanoma: increased proliferation and viability of tumor cells, decreased survival of mice. *Amer J Pathol*, 2006, 169: 2181-98.
- Nowis D, Bugajski M, Winiarska M, Bil J, Szoklaska A, Salwa P, Issat T, Was H, Jozkowicz A, Dulak J, Stokłosa T, Golab J. Zinc protoporphyrin IX, a heme oxygenase-1 inhibitor, demonstrates potent antitumor effects but is unable to potentiate antitumor effects of chemotherapeutics in mice. *BMC Cancer*, 2008;8:197 doi:10.1186/1471-2407-8-197.
- Nowis D, Legat M, Grzela T, Niderla J, Wilczek E, Wilczynski GM, Godkowska E, Mrowka P, Issat T, Makowski M, Dulak J, Jozkowicz A, Was H, Adamek M, Wrzosek A, Nazarewski S, Stokłosa T, Jakobiśiak M, Golab J. Heme oxygenase-1 (HO-1) protects tumor cells against photodynamic therapy-mediated cytotoxicity. *Oncogene*, 2006; 25: 3365-74.