

## List do redakcji

Robert M. Proczka

II Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Onkologicznej, II Wydział Lekarski Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Z wielkim zainteresowaniem przeczytałem artykuł *Czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego i jego receptory w ścianie żyłaków kończyn* (R. Kowalewski i wsp.), opublikowany w bieżącym numerze *Acta Angiologica*. Muszę przyznać, że interesując się angiogenezą, zawsze widziałem ten problem w kontekście choroby niedokrwiennej serca i niedokrwienia obwodowego. Nie dostrzegałem natomiast kwestii niedokrwienia tkankowego w żyłakach kończyn dolnych i zakrzepowym zapaleniu żył. Z tym większą ciekawością przeczytałem poświęcony tej tematyce artykuł.

Pod dyskusję chciałbym poddać jednak wnioski wyciągnięte przez autorów. Autorzy artykułu stwierdzają, że „zwiększonej zawartości VEGF-A w ścianie żyłaków można przypisać ważną rolę w patogenezie choroby, ponieważ czynnik ten charakteryzuje się wielokierunkową aktywnością biologiczną (...)”.

W piśmiennictwie rzeczywiście pojawiają się publikacje dowodzące, że naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF) bierze udział w patomechanizmie powstawania żyłaków [1–3]. Warto się jednak zastanowić, czy stymulowana przez tę cytokinę angiogeneza nie jest częścią mechanizmów naprawczych w uszkodzonej i wtórnie niedokrwionej ścianie naczynia żylnego. Podobnie jak dochodzi do gojenia i powstania tkanki bliznowatej w przypadku uszkodzonych tkanek, tak i tu organizm usiłuje naprawić uszkodzoną ścianę żyły.

W przeprowadzonych badaniach autorzy stwierdzają podwyższoną ekspresję VEGFR-2 mRNA w ścianie żyłakowato zmienionych naczyń. Poziom receptorów w ścianie naczynia żylnego wydaje się być dość dobrym wskaźnikiem potwierdzającym aktywność angiogenną w tej ścianie, choć nie wolno zapomnieć, że odpowiedź angiogenna również zależy od rozpuszczalnych form receptorów, które mogą wręcz prowadzić do zatrzymania tego procesu [4, 5]. Aby jednak jednoznacznie wnioskować, że podwyższona ekspresja tego receptora dowodzi jego roli w patogenezie żyłaków, należałoby stwierdzić jego wzmożoną ekspresję u pacjentów jeszcze zdrowych, u których żyłaki dopiero będą powstawać, np. u chorych, u których żyłaki występują rodzinnie.

W przedstawionej pracy autorzy wskazują również na wysoki poziom ekspresji VEGF-A mRNA w ścianie naczynia żylnego. Stężenie VEGF w surowicy jest niejednoznaczny wskaźnik zaawansowania procesów angiogennych. Zdecydowanie precyzyjniejsza jest ocena ekspresji VEGF-A mRNA w ścianie naczynia choć i ta metoda nie jest doskonała, gdyż wydzielany przez makrofagi i inne komórki jednojądrowe VEGF przenika do przestrzeni międzykomórkowych, a następnie poprzez układ limfatyczny może niejako wracać do krwioobiegu [5, 6]. Nic nie stoi na przeszkodzie, aby ponownie łączył się z receptorami na komórkach śródbłonka i wywierał działanie proangiogenne pod warunkiem, że nie zostanie związany z rozpuszczalnymi formami receptorów, pozostając niejako uwięzionym białkiem. W tym miejscu nie wolno zapomnieć, że przecież VEGF ma silne działanie jako czynnik przepuszczalności naczyń (50 tys. razy silniejszy niż histamina) [7]. Obrzęk towarzyszący chorobie żyłakowej jest prawdopodobnie związany z działaniem VEGF.

Autorzy zauważyli również, że u pacjentów z żyłakami i zakrzepicą występuje jednakowo podwyższony poziom ekspresji receptora typu drugiego w stosunku do pacjentów zdrowych. Może to potwierdzać charakter naprawczy zachodzących procesów.

Wniosek mówiący o przeciwwskazaniach do wykorzystania żyłakowato zmienionych żył w przeszczepach naczyniowych jest oczywiście słuszny. Przeszczepienie uszkodzonej, niepełnowartościowej żyły oczywiście łączy się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju dysplazji włóknisto-mięśniowej, ale rozwijająca się dysplazja jest mechanizmem naprawczym, jak gdyby tworzącą się blizną w ścianie uszkodzonego naczynia. Procesy angiogenezy odgrywają istotną rolę w tym procesie, tak samo jak w procesie gojenia ran i można je uznać jako „działanie niepożądane”

Niezadowolające wyniki prób klinicznych poświęconych leczeniu niedokrwienia obwodowego drogą stymulacji angiogenezy pokazują, że wiedza na temat angiogenezy jest niepełna [8]. Pacjenci z objawami niedokrwienia obwodowego nie są bowiem grupą jednorodną, a u podstawy objawów niedokrwienia leżą róż-

ne przyczyny patofizjologiczne. Co więcej, zaburzenia w powstawaniu naczyń krążenia obocznego nie są, jak dotąd myślano, spowodowane jedynie zaburzeniami ilościowymi w zakresie naczyniowych czynników wzrostowych, ale mogą być następstwem nieprawidłowej budowy cytokin proangiogennych lub zaburzeń receptorowych [9]. Coraz częściej zwraca się również uwagę na blokującą rolę rozpuszczalnych form receptorów krążących we krwi [4, 5, 7, 10].

Myślę, że rola cytokin proangiogennych i angiogenezy w patofizjologii rozwoju żylaków i zakrzepicy jest dzisiaj jeszcze nieznana. Przyczyny tej patologii prawdopodobnie są złożone. Angiogeneza niewątpliwie pojawia się jako jeden z procesów przebiegających w tej chorobie. Ale na uznanie tego procesu jako sprawcy zamieszania jest w moim za wcześnie. Potrzebne są dalsze badania!

Pomimo moich uwag i przemyśleń doceniam dużą wartość przeczytanej pracy. Mam nadzieję, że da ona impuls do dalszych badań nad tym problemem.

### Piśmiennictwo

- Hollingsworth SJ, Powell G, Barker SG, Cooper DG (2004) Primary varicose veins: altered transcription of VEGF and its receptors (KDR, flt-1, soluble flt-1) with sapheno-femoral junction incompetence. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 27: 259–268.
- Simovart HE, Aunapuu M, Lieberg J, Roosaar P, Arend A (2010) Age-related changes in apoptosis and expressions of intercellular adhesion molecule-1 and vascular endothelial growth factor receptor type 2 in the wall of varicose veins. *Int Angiol*, 29: 507–513.
- Herouy Y, Kreis S, Mueller T et al (2009) Inhibition of angiogenesis in lipodermatosclerosis: implication for venous ulcer formation. *Int J Mol Med*, 24: 645–651.
- Wu FTH, Stefanini MO, Mac Gabhann F, Popel AS (2009) A compartment model of VEGF distribution in humans in the presence of soluble VEGF receptor-1 acting as a ligand trap. *PLoS ONE*, 4: e51008.
- Galkina E, Ley K (2009) Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Annu Rev Immunol*, 27: 165–197.
- Proczka RM, Białek P, Łebkowski Ł et al (2008) Vascular endothelial growth factor-D (VEGF-D) and VEGF-A in moderate limb ischemia and critical limb ischemia. *Int J Mol Med*, 22 (suppl): S79.
- Proczka R (2004) Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu VEGF w niedokrwieniu kończyn. Praca Doktorska. II WL, Warszawski Uniwersytet Medyczny.
- Congress of American Heart Association (2010). Chicago, November.
- Jaguś P, Proczka R, Joanna Chorostowska-Wynimko et al (2009) Differential regulation of endothelial cells proliferative and proangiogenic activity by sera from patients with lower limb ischemia. *Central Eur J Immunol*, 34: 239–242.
- Bussolati B, Dunk C, Grohman M, Kontos CD, Mason J, Ahmed A (2001) VEGFR-1 modulates VEGF-mediated angiogenesis via nitric oxide. *Am J Pathol*, 159: 993–1008.

Address for correspondence:

Robert M. Proczka

II Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Onkologicznej  
II Wydział Lekarski WUM

ul. Stępińska 19/25, 00-739 Warszawa

tel./fax: (+48 22) 841 15 92, (+48 22) 318 63 91

e-mail: ramjup@poczta.onet.pl