



Wpływ kortykosteroidów na angiogenezę w mięśniu sercowym

Corticosteroids influence on angiogenesis in heart muscle

Jadwiga Joško¹, Katarzyna Ratman², Rajmund M. Ratman³

¹Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katedra i Zakład Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Zabrze

²Oddział Wewnętrzny I, Szpital Rejonowy, Zabrze

³Katedra i Oddział Kliniczny Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Urazów Klatki Piersiowej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 4, Bytom

Streszczenie

Angiogeneza, która zachodzi w mięśniu sercowym, umożliwia zaopatrzenie w tlen i składniki odżywcze niedokrwionych fragmenców miokardium. Ten naturalnie zachodzący proces wykorzystuje się w leczeniu pacjentów głównie z chorobą wieńcową, czemu towarzyszy termin angiogenezy terapeutycznej. Upatruje się w nim szansę skutecznej terapii szczególnie dla tych chorych, u których leczenie zachowawcze nie przynosi satysfakcjonujących efektów i których równocześnie wyłączone z leczenia zabiegowego, jak przeszćorna interwencja wieńcowa czy transplantacja pomostów tętnic wieńcowych.

Celem angiogenezy terapeutycznej jest stymulowanie wzrostu nowych naczyń krwionośnych w sercu i przez to poprawienie perfuzji i funkcji mięśnia sercowego.

Korzystny wpływ angiogenezy na mięsień sercowy jest jednak zakłócony w tych przypadkach, kiedy z powodu innych, towarzyszących chorób pacjenci muszą stosować glikokortykosteroidy.

Kortykosteroidy hamują angiogenezę, działając na poziomie komórkowym i tkankowym. Zmniejszają ekspresję genów kodujących czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) oraz ekspresję genu indukowanej syntezy tlenku azotu (iNOS, *inducible nitric oxide synthase*). Hamują aktywność czynników transkrypcyjnych AP-1 i NFκB. Przyczyniają się do degradacji macierzy okołonaczyniowej, hamują migrację makrofagów oraz syntezę NO i interleukin. Powyższe działania wpływają na zmniejszenie liczby nowo powstałych naczyń krwionośnych w niedokrwionym mięśniu sercowym, a w konsekwencji na gorsze unaczynienie i postępujące niedotlenienie.

(*Endokrynol Pol* 2007; 58 (5): 436–439)

Słowa kluczowe: kortykosteroidy, angiogeneza, mięsień sercowy

Abstract

The process of angiogenesis in a heart muscle is a way of providing the ischaemic myocardium with oxygen and nutritive ingredients. This natural process called therapeutic angiogenesis has been tried in the treatment of patients with coronary artery disease mainly. It has been seen as a chance of an effective beneficial therapy particularly in these patients for whom pharmacological treatment is not sufficient and who are disqualified for operative methods such as the percutaneous coronary angioplasty, or coronary bypass transplantation.

The goal of therapeutic angiogenesis is to stimulate the growth of new capillaries in a heart and, as a result, to improve the perfusion and function of a heart muscle.

The positive impact of the angiogenesis in a heart muscle is impeded in patients using corticosteroids in treatment for other illnesses. Corticosteroids inhibit the angiogenesis process on a cellular and tissue level. They decrease gene expression for VEGF, iNOS, inhibit the activity of transcriptive factors for AP-1 and NFκB. Corticosteroids cause the degradation of



Dr hab. med. Jadwiga Joško
Katedra i Zakład Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej
w Zabrze Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach
ul. Jordana 19, 41-808 Zabrze
tel./faks: 032 272 28 47
e-mail: jjosko@slam.katowice.pl

a pericellular matrix, inhibit the migration of macrophages and inhibit the synthesis of NO and interleukin. These activities of corticosteroids decrease the number of new vessels in a ischaemic miocardium and, consequently, worsen vascularization and progressive hypoxia.

(Pol J Endocrinol 2007; 58 (5): 436–439)

Key words: corticosteroids, angiogenesis, heart muscle

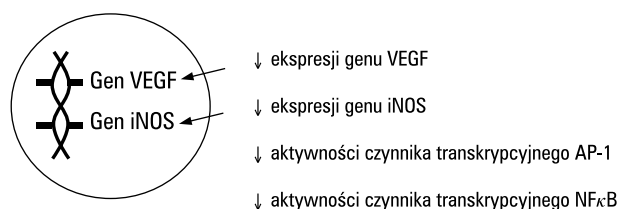
Angiogeneza to proces powstawania nowych naczyń z istniejącej już sieci naczyń włosowatych. Głównym bodźcem, pod wpływem którego dochodzi do angiogenezy, jest niedokrwienie. Angiogeneza jest procesem złożonym, wieloetapowym, stymulowanym bądź hamowanym przez wiele współdziałających ze sobą czynników, które działają mitogenicznie, zwiększając liczbę podziałów komórek śródbłonna, i chemotaktycznie, przyciągając migrujący śródbłonek do obszarów niedokrwienia. Kluczową rolę w procesie angiogenezy odgrywa naczyniowy czynnik wzrostu śródbłonna (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), białko występujące w postaci dziesięciu izoform: VEGF 121, VEGF 145, VEGF 148, VEGF 165, VEGF 165b, VEGF 183, VEGF 189, VEGF 206, VEGF-B167, VEGF-B186 [1–3]. Oddziałują one poprzez wiązanie ze swoistymi receptorami kinazy tyrozynowej, zlokalizowanymi głównie na komórkach endotelium. Wśród nich wyróżniamy: VEGFR1 (Flt-1), VEGFR2 (Flk-KDR) i VEGFR3 (Flt-4). Pobudzenie VEGFR1 i VEGFR2 prowadzi do stymulacji angiogenezy [1].

Angiogeneza zachodząca w mięśniu sercowym stwarza drogę zaopatrzenia w tlen i składniki odżywcze niedokrwionych fragmentów miokardium. Ten naturalnie zachodzący proces wykorzystuje się w leczeniu pacjentów głównie z chorobą wieńcową, czemu towarzyszy termin angiogenezy terapeutycznej. Upatruje się w nim szansę skutecznej terapii dla chorych, u których leczenie zachowawcze nie przynosi satysfakcjonujących efektów i którzy zostali równocześnie wyłączeni z leczenia zabiegowego, jak przeszczepiona interwencja wieńcowa czy też transplantacja pomostów tętnic wieńcowych [4–9].

Celem angiogenezy terapeutycznej jest stymulowanie wzrostu nowych naczyń krwionośnych w sercu i poprzez to poprawienie perfuzji i funkcji mięśnia sercowego.

W badaniach *in vivo*, w tym również w fazie klinicznej, udowodniono już korzystny i skuteczny efekt tej obiecującej metody leczenia. Wyraża się on nie tylko wzrostem gęstości naczyń w niedokrwionych wcześniej obszarach mięśnia sercowego, ale również poprawą funkcji lewej komory serca [10–15].

Należy zwrócić uwagę na fakt, że niektóre substancje chemiczne, w tym leki, nie są obojętne pod wzglę-



Rycina 1. Wpływ kortykosteroidów na angiogenezę na poziomie komórkowym

Figure 1. Corticosteroids influence on angiogenesis at the cell level

dem wpływu na prawidłowość przebiegu procesu powstawania naczyń kapilarnych. W dostępnej literaturze jest niewiele wiadomości dotyczących mechanizmu oddziaływania kortykosteroidów na angiogenezę. Przedstawione dane dotyczą pośredniego związku i są zaczerpnięte z literatury oraz prac o charakterze doświadczalnym, dotyczącym doświadczeń przeprowadzonych *in vitro* i *in vivo*, w tym również doświadczeń w fazie klinicznej.

Kortykosteroidy wpływają na proces angiogenezy już na etapie jądra komórkowego (ryc. 1). Hamują ekspresję genu kodującego naczyniowy czynnik wzrostu śródbłonna (VEGF) oraz hamują ekspresję genu indukowanej syntazy tlenku azotu (iNOS, *inducible nitric oxide synthase*).

Konsekwencją zmniejszonej ekspresji syntazy tlenku azotu jest zmniejszenie syntezy, a następnie stężenia NO. Tlenek azotu jest również istotnym czynnikiem koordynującym przebieg powstawania nowych naczyń kapilarnych. Już w początkowych etapach procesu powoduje rozszerzenie naczyń i wzmacnia proliferację niezbędną do dalszego przebiegu procesu i migrację komórek śródbłonna [16]. Wpływa również na czynniki transkrypcyjne, wykazując w ten sposób pośrednie działanie aktywujące ekspresję genu VEGF [2].

Kortykosteroidy hamują aktywność aktywatora proteiny-1 (AP-1) oraz czynnika jądrowego NFκB [17, 18], przez co również wpływają na angiogenezę. Zmniejszenie aktywności AP-1 jest powodem zmniejszenia ekspresji genu VEGF [19]. Podobne efekty wykazuje czynnik jądrowy NFκB, określane jako czynnik, który wywierają ważny, naprawczy wpływ na proces prze-

↓ degradacji macierzy okołonaczyniowej jako następstwo ↓ aktywności metaloproteinazy-2 i metaloproteinazy-9 (w miejscu powstającej kapilary)
↓ migracji makrofagów/monocytów i wydzielanych przez nie mediatorów reakcji zapalnej
↓ syntezy TNF- α , NO, IL-1, IL-6
↓ namnażania i migracji komórek endotelialnych
↓ procesu powstawania światła nowej kapilary
↓ powstawania macierzy okołokomórkowej (w miejscu powstałej kapilary)

Rycina 2. Wpływ kortykosteroidów na angiogenezę na poziomie tkankowym

Figure 2. Corticosteroids influence on angiogenesis of the tissue level

budowy uszkodzonego miokardium [20]. Tkanka miokardium u pacjentów z chorobą serca o różnej etiologii wykazuje aktywację Nf κ B [21] i zwiększoną, regulowaną przez ten czynnik, ekspresję genów indukowanej cyklo-oxygenazy, indukowanej syntazy NO, TNF- α , a także molekuł adhezji leukocytów [21–24]. Efektem hamowania Nf κ B przez kortykosteroidy jest zatem nie tylko zmniejszenie syntezy VEGF i hamowanie procesów stymulowanych przez ten czynnik, ale również hamowanie reakcji zapalnej, będącej jednym z tych mechanizmów, które stymulują w sposób istotny proces angiogenezy.

Ważnym elementem hamującego mechanizmu działania steroidów na proces angiogenezy jest również ich zdolność do nasilenia stopnia transkrypcji genów odpowiedzialnych za syntezę swoistej endonukleazy. Wzrost syntezy swoistej endonukleazy pod wpływem steroidów przyspiesza apoptozę komórek zapalnych [25, 26].

Oddziaływanie kortykosteroidów na proces powstawania naczyń kapilarnych obserwuje się nie tylko na poziomie komórkowym, ale także na poziomie tkankowym (ryc. 2). Jednym z etapów angiogenezy na poziomie tkankowym jest degeneracja macierzy okołonaczyniowej i utworzenie wolnej przestrzeni w miejscu powstającej kapilary dla namnażających się i napływających komórek endotelialnych.

W degeneracji macierzy okołonaczyniowej uczestniczą metaloproteinazy [23]. Aktywność metaloproteinazy-2 oraz metaloproteinazy-9 zmniejsza się w istotny sposób pod wpływem kortykosteroidów, czego efektem może być hamowanie powstawania kapilar [26].

Należy także podkreślić rolę, jaką odgrywają komórki i czynniki biorące udział w reakcji zapalnej na etapie tkankowym procesu angiogenezy. Zaobserwowano dodatnią korelację pomiędzy powstawaniem nowych kapilar a naciekaniem makrofagów/monocytów [27] oraz stymulującą rolę wydzielanych przez nie substan-

cji na proces angiogenezy [28, 29]. Wśród tych ostatnich należy wymienić czynnik wzrostu fibroblastów (FGF- β , *fibroblast growth factor*), IL-1 β , IL-6, TNF- α , NO [19, 30]. Czynnik wzrostu fibroblastów wpływa na wzrost ekspresji VEGF na poziomie transkrypcyjnym i posttranskrypcyjnym [29]. Wydzielany przez makrofagi TGF- α stymuluje ekspresję genu VEGF, a TGF- β indukuje aktywność promotora VEGF [19]. Kortykosteroidy natomiast wywierają hamujący wpływ na migrację makrofagów, co więcej, hamują transkrypcję cytokin, takich jak TNF- α , oraz interleukin IL-1, IL-6 [30].

Kortykosteroidy spowalniają także istotnie zarówno namnażanie się komórek endotelialnych, jak i ich migrację w miejsce powstającego naczynia włosowatego [31].

W końcowych etapach angiogenezy kortykosteroidy pośrednio hamują proces powstawania światła kapilar i wytwarzania macierzy okołonaczyniowej stanowiącej niejako rusztowanie dla nowo powstałych naczyń włosowatych. Oba wymienione procesy są skoordynowane przez VEGF [26].

Ciekawe są spostrzeżenia mówiące o tym, że zmniejszenie stężenia hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), wywoływane doświadczenie przez deksametazon, powoduje nie tylko zmniejszenie ekspresji VEGF 189 mRNA, ale również zmniejszenie ekspresji receptora VEGF — Flk-1/KDR. Dzienna iniekcja ACTH przywraca z kolei transkrypcję dla Flk-1/KDR, jak również stężenie VEGF i osoczowego kortykosteronu do poziomu kontrolnego [32]. Zjawisko hamowania angiogenezy przez kortykosteroidy może mieć zatem złożony mechanizm i dotyczyć nie tylko oddziaływania samych hormonów kortykosteroidowych przyjmowanych przez pacjentów, ale także być w części spowodowane hamującym wpływem, wywieranym przez nie na oś przysadkową, związaną ze zmniejszeniem stężenia ACTH.

Podsumowanie

Analizując wszelkie doniesienia i efekty badań dotyczących wpływu kortykosteroidów na proces angiogenezy, nie sposób nie zauważyć podobnych spostrzeżeń, potwierdzanych hipotez i zgodnych wniosków wyciąganych przez autorów różnych doświadczeń i prac. Ogólnie panuje zgodność co do stwierdzenia hamującego wpływu kortykosteroidów na proces angiogenezy. W przypadku pacjentów z chorobą wieńcową, u których wdraża się i unowocześnia nowe metody terapii mającej na celu poprawę ukrwienia mięśnia sercowego oraz jego funkcji, hamujący wpływ, jaki wywierają kortykosteroidy na proces angiogenezy w miokardium, jest zdecydowanie niekorzystny.

Nie można jednak traktować jednoznacznie negatywnie wpływu kortykosteroidów na angiogenezę, gdyż z drugiej strony należy zdawać sobie sprawę z korzystnego, a często decydującego o przeżyciu pacjentów wpływu, jaki hormony te wywierają u chorych z towarzyszącą astmą czy sarkoidozą.

Piśmiennictwo

- Michalski B, Skorupa A, Zieliński T i wsp. Terapia antyangiogenna — Leczenie na miarę. *Gin Onkol* 2006; supl. 1: 12.
- Joško J, Mazurek M. Transcription factors having impact on vascular endothelial growth factor (VEGF) gene expression in angiogenesis. *Med Sci Monit* 2004; 10: RA 89–98.
- Lahm RJ, Simons M, Sellke F. Gene transfer for angiogenesis in coronary artery disease. *Ann Rev Med* 2001; 52: 485–502.
- Sellke FW, Ruel M. Vascular growth factor and angiogenesis in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: S685–S690.
- Syed IS, Sanborn TA, Rosengart TK. Therapeutic angiogenesis: a biologic bypass. *Cardiology* 2004; 101: 131–143.
- Durairaj A, Mehra A, Singh RP i wsp. Therapeutic angiogenesis. *Cardiol Rev* 2000; 8: 279–287.
- Witkowski A, Rużyło W. Terapeutyczna angiogeneza. Nowe możliwości leczenia choroby niedokrwiennej serca. *Kardiol Pol* 2003; 58: 328–331.
- Aoki M, Morishita R, Ogihara T. Gene therapy for arteriosclerotic diseases. *Nippon Rinsho* 2001; 59: 43–52.
- Li TS, Hamano K, Hirata K i wsp. The safety and feasibility of the local implantation of autologous bone marrow cells for ischemic heart disease. *J Card Surg* 2003; supl. 2: S69–S75.
- Khan TA, Sellke FW, Laham RJ. Therapeutic angiogenesis: protein-based therapy for coronary artery disease. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 219–226.
- Pecher P, Schumacher BA. Angiogenesis in ischemic human myocardium: clinical results after 3 years. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1414–1419.
- Udelson JE, Dilsizian V, Laham RJ i wsp. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 improves stress and rest myocardial perfusion abnormalities in patients with severe symptomatic chronic coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 1605–1610.
- Kolsut P, Malecki M, Zelazny P i wsp. Gene therapy of coronary artery disease with phVEGF(165) — early outcome. *Kardiol Pol* 2003; 59: 373–384.
- Kusamanto YH, Hospers GA, Mulder NH i wsp. Therapeutic angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral and coronary artery disease: a review. *Int J Cardiovasc Intervent* 2003; 5: 27–34.
- Sarkar N, Ruck A, Kallner G i wsp. Effects of intramyocardial injection of ph VEGF-165 as sole therapy in patients with refractory coronary artery disease — 12 month follow up: angiogenic gene therapy. *J Intern Med* 2001; 250: 373–381.
- Fam NP, Verma S, Kutryk M i wsp. Clinician Guide to Angiogenesis. *Circulation* 2003; 108: 2613–2618.
- Barnes PJ, Adcock IM. Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14: 436–441.
- Frantz S, Kelly RA, Bourcier T. Role of TLR-2 in the activation of nuclear factor-kappa-B by oxidative stress in cardiac myocytes. *J Biol Chem* 2001; 276: 5197–5203.
- Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK i wsp. Role of transcriptional activation of I kappa B alpha in mediation of immunosuppression by glucocorticosteroids. *Science* 1995; 270: 283–286.
- Wong SC, Fukuchi M, Melnyk P i wsp. Induction of cyclooxygenase-2 and activation of nuclear factor kappa B in myocardium of patients with congestive heart failure. *Circulation* 1998; 98: 100–103.
- Haywood GA, Tsao PS, von der Leyen HE i wsp. Expression of inducible nitric oxide synthase in human heart failure. *Circulation* 1996; 93: 1087–1094.
- Devaux B, Scholz D, Hirche A i wsp. Upregulation of cell adhesion molecules and the presence of low-graded inflammation in human chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 470–479.
- Kalra D, Baumgarten G, Dibbs Z i wsp. Nitric oxide provokes tumor necrosis factor-alpha expression in adult feline myocardium through a cGMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1302–1307.
- Owens GP, Hahn WE, Coehn JJ. Identification of mRNAs associated with programmed cell death in immature thymocytes. *Mol Cell Biol* 1991; 11: 4177–4188.
- Borson DB, Jew S, Gruenert DC. Glucocorticosteroids induce neutral endopeptidase in transformed human trachea epithelial cells. *Am J Physiol* 1991; 260: L83–L89.
- Kinnaird T, Stabile E, Epstein SE i wsp. Current perspectives in therapeutic myocardial angiogenesis. *J Interv Cardiol* 2003; 16: 289–297.
- Trzebski A. *Fizjologia krążenia krwi*. W: Traczyk W, Trzebski A (red.). *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001; 540–541.
- Heilmann C, Beyersdorf F, Lutter G. Collateral growth: cells arrive at the construction site. *Cardiovasc Surg* 2002; 10: 570–578.
- Juan-Babot JO, Martinaez-Gonzales J, Berrozpe M i wsp. Neovascularisation in human coronary arteries with lesions of different severity. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 978–986.
- Rogala B. Mechanizm działania kortykosteroidów. *Wiadomości Lekarskie* 1998; LI, supl. 1: 28–31.
- Jung SP, Siegrist B, Wade MR i wsp. Inhibition of human angiogenesis with heparin and hydrocortisone. *Angiogenesis* 2001; 4: 175–186.
- Mallet C, Feraud O, Onengue-Mbele G i wsp. Differential expression of VEGF receptors in adrenal atrophy induced by dexamethazone: a protective role of ACTH. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: E156–E167.