

Przyczyny dysfunkcji śródbłonna w toczeniu rumieniowatym układowym. Markery dysfunkcji śródbłonna

Causes of the endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus. Endothelial dysfunction markers

Kamila Tokarska, Anna Woźniacka

Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE, *systemic lupus erythematosus*) jest przewlekłą, zapalną, autoimmunologiczną chorobą, która przebiega z zajęciem wielu narządów wewnętrznych. Jest związany z przyspieszonym rozwojem miażdżycy oraz zwiększonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych. Dysfunkcja śródbłonna pełni kluczową rolę w inicjowaniu rozwoju arteriosklerozy, jej progresji oraz może służyć jako marker określający ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów chorych na SLE. Istnieje wiele czynników, które poprzez aktywację komórek śródbłonna, upośledzenie zdolności wazodylatacyjnej naczyń oraz zwiększenie adhezji leukocytów mogą doprowadzić do stanu prozakrzepowego organizmu. Do najistotniejszych zalicza się: krążące cytokiny prozapalne, reaktywne formy tlenu, autoprzeciwiata, lipoproteiny o niskiej gęstości, krążące komórki śródbłonna, czynnik von Willebranda oraz czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego. W ramach tej pracy omówiono potencjalne przyczyny dysfunkcji śródbłonna w SLE.

Forum Derm. 2016; 2: 3, 102–104

Słowa kluczowe: toczeń rumieniowaty, śródbłonek naczyń, dysfunkcja śródbłonna

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic, inflammatory autoimmune disease with multiple organ involvement. This entity is associated with accelerated atherosclerosis and increased risk of cardiovascular diseases. Endothelial dysfunction represents a key step in the initiation and maintenance of atherosclerosis and may serve as a marker for future risk of cardiovascular events. Many factors, including circulating inflammatory cytokines, reactive oxygen species, low density lipoprotein, autoantibodies, vascular endothelial growth factor, circulating endothelial cells and von Willebrand factor may activate endothelial cells, leading to impaired vascular relaxation increased leukocyte adhesion, increased endothelial permeability and generation of a pro-thrombotic state. In this paper potential mechanism of endothelial dysfunction in SLE patients were discussed.

Forum Derm. 2016; 2: 3, 102–104

Key words: lupus erythematosus, vascular endothelium, endothelial dysfunction

WPROWADZENIE

Patogeneza toczenia rumieniowatego układowego (SLE, *systemic lupus erythematosus*) nie jest w pełni wyjaśniona. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy za rozwój toczenia odpowiedzialne są zarówno czynniki genetyczne, immunologiczne, jak i środowiskowe [1]. W przebiegu SLE bardzo ważną rolę odgrywa występowanie autoprzeciwiata skierowanych przeciwko własnym komórkom i tkankom organizmu. Tworzą one kompleksy immunologiczne, które odkładając się w ścianach naczyń krwionośnych, powodują ich uszkodzenie, zmiany narządowe i manifestację kliniczną choroby. Procesem zostają często objęte naczynia

krwionośne w obrębie skóry, kłębuszków nerkowych oraz mózgu i przewodu pokarmowego. Przeciwiata te są jednocześnie przydatnym serologicznym wykładnikiem toczącego się procesu chorobowego. Obecne są u 95–100% chorych na SLE. Do najczęściej występujących przeciwiata w przebiegu SLE należą przeciwiata przeciwjądrowe (ANA, *anti-nuclear antibodies*) o typie świecenia homogennym (autoprzeciwiata reagujące ze stałymi i rozpuszczalnymi antygenami jądra komórkowego), anty-dsDNA i anty-Sm (antygen Smith) [3, 4].

Klinicznie uszkodzenie naczyń w przebiegu SLE może manifestować się jako zapalenie skóry, kłębuszkowe zapale-

Adres do korespondencji:

lek. Kamila Tokarska, Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Plac J. Hallera, 90–647 Łódź, e-mail: kamka1990@o2.pl

nie nerek, zaburzenia sercowo-naczyniowe oraz żołądkowo-jelitowe. Przewlekły stan zapalny, toczący się w obrębie naczyń krwionośnych, prowadzi nie tylko do dysfunkcji w obrębie śródbłonka, ale również do przedwczesnych zmian miażdżycowych. Dlatego też znamiennej częściej obserwuje się występowanie powikłań sercowo-naczyniowych w tej grupie pacjentów [5, 6].

W ostatnim czasie coraz większą rolę w patogenezie choroby przypisuje się nieprawidłowej angiogenezie oraz postępującej dysfunkcji komórek śródbłonka [4, 7].

Komórki śródbłonka naczyniowego, oprócz swojej oczywistej roli w transporcie substancji chemicznych oraz w utrzymaniu integralności ścian naczyń, są aktywne biologicznie, biochemicznie oraz immunologicznie. Wielu autorów wyróżnia śródbłonek jako odrębny narząd w organizmie człowieka ze względu na kluczową rolę w wielu procesach biochemicznych oraz aktywność endokrynną [4, 8]. Komórki śródbłonka wydzielają szereg substancji, które są niezbędne w prawidłowym funkcjonowaniu ścian naczyń krwionośnych. Należą do nich: prostacyklina (kluczowy wazodylator, hamuje agregację płytek krwi), tlenek azotu (działa wazodylatoryjnie, hamuje agregację płytek krwi), endotelina (działanie wazokonstrykcyjne), czynnik VIII układu krzepnięcia, czynnik von Willebranda (vWF, *Von Willebrand factor*), trombomodulina (hamuje agregację płytek krwi), selektyna P (aktywuje przyleganie neutrofilii i rozpoczyna proces swoistej odpowiedzi immunologicznej).

Komórki śródbłonka aktywowane są pod wpływem wielorakich bodźców, między innymi: mediatorów zapalenia, zmian wartości ciśnienia krwi oraz zmian prężności tlenu we krwi [9].

Uważa się, że ważnym czynnikiem wpływającym na przebieg choroby jest dysfunkcja śródbłonka naczyń, która rozwija się pod wpływem agregacji kompleksów immunologicznych [1, 5, 7]. Tworzenie oraz odkładanie się kompleksów immunologicznych w śródbłonku powoduje lokalne zapalenie oraz niszczenie, a w efekcie zaburzenie funkcji tych komórek. Różnorodność procesów immunologicznych, które zachodzą w trakcie trwania choroby zmusza do poszukiwania autoprzeciwciał, które mogą przyczynić się do długotrwałego uszkodzenia ściany naczyń.

W surowicy chorych na SLE, oprócz typowych przeciwciał przeciwdrobnoustrojowych, można wykryć również przeciwciała przeciwkardiolipinowe, skierowane przeciwko białku C-reaktywnemu (CRP, *C reactive protein*), oraz przeciwko komórkom śródbłonka naczyniowego (AECA, *antiendothelial cell antibodies*). Uważa się, że AECA występują u ponad 80% pacjentów z SLE [5]. Ich obecność może sprzyjać zapaleniu i zakrzepicy naczyń, oraz może predysponować do toczniowego zapalenia nerek. Komórki AECA indukują proces zapalny i proadhezyjny na drodze zależnej od czynnika NF- κ B (czynnik transkrypcyjny, którego zaburzenia regulacji

często występują w chorobach autoimmunologicznych). Wzrost stężenia AECA wiąże się ze wzrostem aktywności adhezyjnej monocytów oraz zwiększonej ekspresji cząsteczek adhezyjnych, takich jak: selektyna E, ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*) i VCAM (*vascular cell adhesion protein*) oraz interleukin zapalnych (głównie IL-1, IL-6). Komórki AECA przyczyniają się również do wzmożonej produkcji IL-6, zwiększającej stopień naciekania limfocytów w obrębie ściany naczyń. Przyjmuje się również, że AECA jest czułym markerem uszkodzenia naczyń w przebiegu SLE [5, 7].

W surowicy krwi pacjentów chorych na SLE stwierdza się również obecność krążących komórek śródbłonka (CECs, *circulating endothelial cells*), które powstają w wyniku nasilonego złuszczenia [10]. Pojawiają się one we krwi chorych cierpiących z powodu chorób nowotworowych, infekcji, uogólnionych chorób zapalnych czy schorzeń sercowo-naczyniowych. Przyjmuje się, że marker ten nie występuje w surowicy krwi osób zdrowych lub pojawia się w znikomej ilości. Wyniki badań sugerują, że liczba CECs w surowicy krwi koreluje z innymi markerami uszkodzenia śródbłonka (vWF, selektyna E) [10, 11].

W przypadku tocznia liczba CECs we krwi koreluje z aktywnością kliniczną i rośnie w przypadku toczniowego zapalenia nerek oraz swoistych zmian skórnych [10]. Oznaczenie tego wskaźnika jest relatywnie proste, więc może w przyszłości posłużyć jako wykładnik nasilenia SLE.

Przewlekły stan zapalny w przebiegu chorób tkanki łącznej w dużej mierze predysponuje do nieprawidłowej angiogenezy. Proces stymulowany jest przez czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*).

W badaniach *in vitro* wykazano, że VEGF bezpośrednio pobudza mitozę komórek śródbłonka oraz wzmaga nowotworzenie naczyń krwionośnych [8, 4, 12]. Podwyższone stężenie tego czynnika stwierdzono w surowicy pacjentów z aktywną postacią tocznia. Podobnie jak w przypadku wykładników zapalenia, ten czynnik również koreluje z zaawansowaniem i aktywnością choroby [12].

Przez wiele lat witamina D była postrzegana jako czynnik odgrywający kluczową rolę w regulowaniu gospodarki wapniowo-fosforanowej. Powszechny jest pogląd, że zakres jej działania stanowczo wykracza poza działanie endokryne. Dowiedziono znaczenia jej niedoboru w patogenezie wielu chorób, w tym nieswoistych zapaleniach jelit, procesach nowotworowych, schorzeniach układu sercowo-naczyniowego, a także w alergii [14–16]. Misiorowska i wsp. stwierdzili, że prawidłowe stężenie witaminy D w surowicy krwi wpływa na rozwój płodu na wczesnym etapie ciąży, a jej niedobór stanowi czynnik ryzyka stanu przedrzucawkowego oraz cukrzycy ciężarnych [17]. Natomiast Reynolds i wsp. wykazali, że zarówno immunomodulujące, jak i naprawcze działanie witaminy D względem śródbłonka naczyń może

być potwierdzeniem jej etiopatogenetycznej roli w rozwoju wielu chorób [18].

Chorzy na toczeń mają często obniżone stężenie witaminy D w surowicy krwi, zwłaszcza w miesiącach jesienno-zimowych [19, 20]. U niewielkiego odsetka pacjentów obecność przeciwciał skierowanych przeciwko kalcytrioliowi [20].

Śródbłonkowe komórki macierzyste szpiku (EDP, *endothelial progenitor cells*) przez wiele lat były traktowane jako komórki typowe dla okresu prenatalnego. Stanowiły podstawę rozwoju naczyń krwionośnych płodu. Udowodniono i udokumentowano, że komórki te występują również na etapie postnatalnym, ale w dużo mniejszej liczbie [21, 22]. Podejrzewa się, że może istnieć związek pomiędzy niedoborem witaminy D u pacjentów chorych na SLE a nieprawidłową liczbą EDP. Zbyt mała liczba śródbłonkowych komórek macierzystych zaburza procesy naprawcze śródbłonka, który i tak jest już narażony na uszkodzenia. Z badań wynika, iż suplementacja witaminą D u chorych na toczeń usprawniła procesy naprawy śródbłonka oraz zwiększyła lokalne stężenie tlenu azotu, będącego silnym wazodylatatorem [13, 18]. W badaniach dowiedziono, że nie tylko liczba komórek macierzystych wzrosła, ale również poprawiła się ich zdolność do regeneracji. Autorzy sugerują, że być może w przyszłości suplementacja witaminy D może zmniejszyć ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych [13].

PODSUMOWANIE

Analiza danych z piśmiennictwa sugeruje, że nie można wyodrębnić jednego czynnika odpowiedzialnego za dysfunkcję śródbłonka u chorych na toczeń rumieniowaty układowy. Nie ma również jednego markera odzwierciedlającego jego czynność. Złożona i nie w pełni wyjaśniona patogeneza choroby zmusza do dalszych badań nad etiopatogenezą tej wielonarządowej choroby autoimmunologicznej.

PIŚMIENNICTWO

1. Klonowska-Szymczyk A., Robak E. Współczesne poglądy na etiopatogenezę układowego toczenia rumieniowatego. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2011; 65: 683–703.
2. Majdan M. Toczeń rumieniowaty układowy. *Reumatologia* 2012; 50: 103–110.

3. Cozzani E., Drosera M., Gasparini G., Parodi A. Serology of Lupus Erythematosus: Correlation between Immunopathological Features and Clinical Aspects. *Autoimmune Dis.* 2014; 2014: 321359.
4. Robak E., Kierstan M., Kulczycka L., Sysa-Jędrzejowska A. Rola komórek śródbłonka w patogenezie układowego toczenia rumieniowatego. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2007; 61: 413–419.
5. Cieślak P., Hrycek A., Kłuciński P. Uszkodzenie i zapalenie naczyń w toczeniu rumieniowatym układowym. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2008; 118: 57–63.
6. D’Cruz D. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1998; 7: 270–274.
7. Robak E., Kulczycka L., Tomczak J., Sysa-Jędrzejowska A. Rola cytokin angiogennych w patogenezie układowego toczenia rumieniowatego. *Acta Haematologica Polonica* 2006; 37: 1.
8. Obońska K., Grąbczewska Z., Fisz J. Ocena czynności śródbłonka naczyniowego — gdzie jesteśmy, dokąd zmierzamy? *Folia Cardiologica* 2010; 5: 292–297.
9. Tomczyk M., Nowak W., Jaźwa A. Śródbłonek w fizjologii i patogenezie chorób. *Postępy Biochemii* 2013; 59: 357–364.
10. Dec M., Bartoszek E., Mosiewicz J. Krążące komórki śródbłonka jako marker uszkodzenia śródbłonka naczyń. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu* 2015; 21: 113–115.
11. Goon P., Boos C., Stonelake P., Blann A. Detection and quantification of mature circulating endothelial cells using flow cytometry and immunomagnetic beads. A methodological comparison. *Neoplasia* 2009; 11: 771–779.
12. Kuryliszyn-Moskal A., Klimiuk P., Sierakowski S., Ciołkiewicz M. Vascular endothelial growth factor in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity, systemic organ manifestation, and nailfold capillaroscopic abnormalities. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)* 2007; 55: 179–185.
13. Reynolds J., Ray D., Alexander M.Y., Bruce I. Role of vitamin D in endothelial function and endothelial repair in clinically stable systemic lupus erythematosus *Lancet* 2015; 1: 83.
14. Gruber B. The phenomenon of vitamin D. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2015; 69: 127–139.
15. Kaszuba A., Kwieciński J., Korzeniowska K. Vitamin D role in cardiovascular diseases. *Farmacja Współczesna* 2015; 8: 29–35.
16. Pawlak J., Doboszyńska A. Witamina D w chorobach alergicznych *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2014; 68: 1152–1170.
17. Misiorowska J., Misiorowski W. Rola witaminy D w ciąży. *Postępy Nauk Medycznych* 2014; 27: 865–871.
18. Reynolds J.A., Haque S., Williamson K., Ray D.W., Alexander M.Y., Bruce I.N. Vitamin D improves endothelial dysfunction and restores myeloid angiogenic cell function via reduced CXCL-10 expression in systemic lupus erythematosus. *Scientific Reports* 2016; 6: 22341.
19. Bogaczewicz J., Sysa-Jędrzejowska A., Arkuszewska C. i wsp. Potrzeba suplementacji witaminy D u chorych na toczeń rumieniowaty układowy. *Reumatologia* 2008; 46: 223–229.
20. Bogaczewicz J., Sysa-Jędrzejowska A., Ząbek J., Kontny E., Woźniacka A. Autoprzeciwciała przeciwko kalcytrioliowi w toczeniu rumieniowatym układowym — doniesienie wstępne. *Przegl. Dermatol.* 2010; 97: 171–175.
21. Korta K., Kupczyk P., Skóra J. i wsp. Komórki macierzyste i progenitorowe w biostrukturze ścian naczyń krwionośnych. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2013; 67: 982–995.
22. Abedin M., Tintut Y., Demer L. Mesenchymal stem cells and the artery wall. *Circ. Res.* 2004; 95: 671–676.