

Rola naprężeń ścinających i mechanotransdukcji w procesie miażdżycowym

Role of shear stress and endothelial mechanotransduction in atherogenesis

Jarosław Wasilewski¹, Tomasz Kiljański², Karol Miszański-Jamka³

¹III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

²Wydział Inżynierii Procesowej i Ochrony Środowiska, Politechnika Łódzka, Łódź

³Oddział Kliniczny Kardiologii, Katedra Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

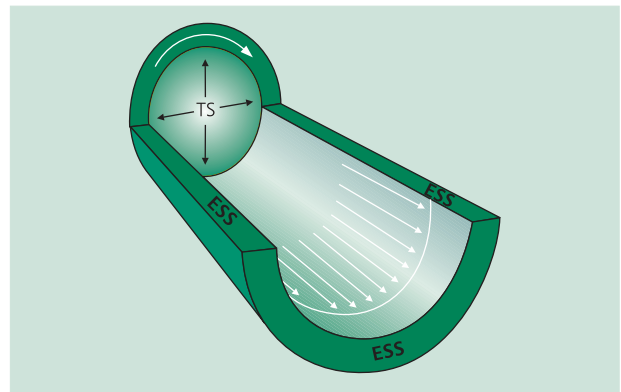
WSTĘP

Pomiędzy krwią a ścianą naczynia zachodzi nieprzerwana interakcja, zależna od ciśnienia tętniczego i zmiennej prędkości przepływu związanej z cyklicznością pracy serca. Z przepływem wiążą się naprężenia ścinające działające na komórki śródbłonna. Odpowiedzią naczynia na nieprawidłowe naprężenia ścinające jest zmiana architektury śródbłonna i zaburzenia jego czynności. Za pośrednictwem mechanoreceptorów i układów przekąźnikowych sygnały mechaniczne zostają przetworzone w sygnały biologiczne, których efektem jest ekspresja lub zahamowanie pewnych genów i produkcja lub zahamowanie wytwarzania określonych białek. W niniejszym artykule omówiono wpływ naprężeń ścinających na funkcję śródbłonna naczyniowego i udział zjawiska mechanotransdukcji w procesie miażdżycowym.

NAPRĘŻENIA ŚCINAJĄCE I ROZCIĄGAJĄCE

Podczas przepływu krwi naprężenie ścinające (styczne) powstaje nie tylko między kolejnymi warstwami cieczy, ale także przy ścianie naczynia. Dlatego też na śródbłonek naczyniowy działa siła styczna, zgodna z kierunkiem przepływu. Określa się ją jako śródbłonne lub ściennie naprężenie ścinające (ESS, *endothelial shear stress* lub WSS, *wall shear stress*) (ryc. 1). Biomechaniczne znaczenie naprężeń ścinających wyznacza właściwość śródbłonna, który potrafi „odczytać” profil przepływu i rozkład naprężeń ścinających w przekroju poprzecznym naczynia. Jeżeli przepływ jest jednostajny, a profil przepływu paraboliczny, to naprężenie ścinające można wyrazić iloczynem gradientu prędkości i lepkości cieczy [1–5].

W powstawaniu zmian miażdżycowych istotną rolę odgrywają małe ($4\text{--}6\text{ dyn/cm}^2$) i oscylacyjne ($\pm 4\text{ dyn/cm}^2$) na-



Rycina 1. Naprężenie rozciągające i ścinające. Na ścianę naczynia działają dwie siły biomechaniczne. Jedną jest naprężenie rozciągające (TS, *tensile stress*) generowane przez ciśnienie tętnicze, drugą naprężenie ścinające (ESS, *endothelial shear stress*) związane z lepkiem przepływem krwi, które w znacznie większym stopniu wpływa na fenotyp śródbłonna, choć jego wartość jest znacznie mniejsza niż TS

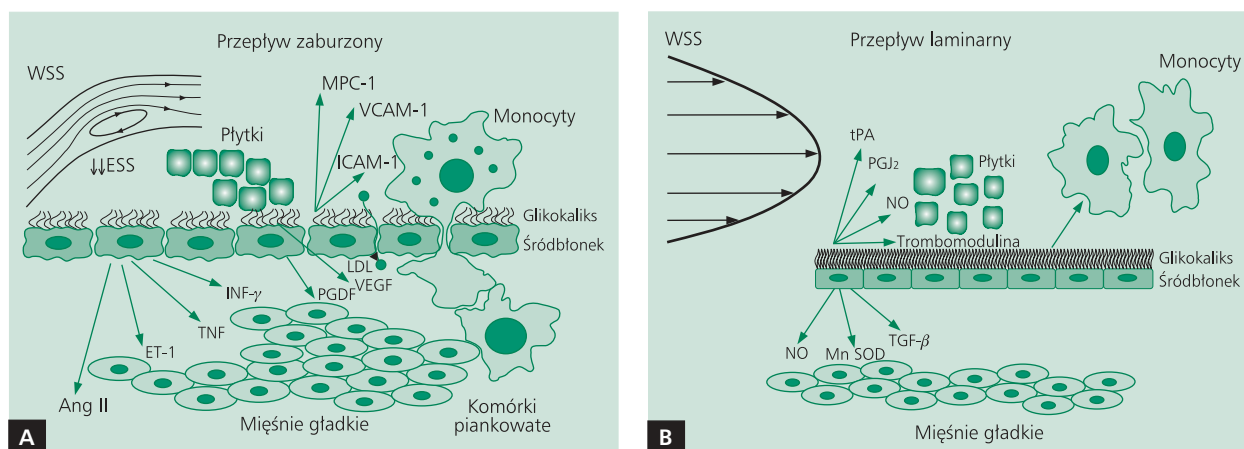
prężenia ścinające. Wektor nieoscylacyjnych naprężeń ścinających ma ten sam zwrot w obu fazach pracy serca. Z reguły małe, nieoscylacyjne naprężenia ścinające powstają na wewnętrznych krzywiznach naczyń, gdzie prędkość przepływu jest mniejsza niż na ścianie przeciwległej, a profil przepływu staje się osiowo niesymetryczny (choć w pewnych warunkach oderwanie warstwy przyściennej i przepływ wsteczny mogą pojawiać się również na krzywiznach wewnętrznych). Wektor oscylacyjnych naprężeń ścinających jest zgodny z kierunkiem przepływu w jednej fazie pracy serca,

Adres do korespondencji:

dr n. med. Jarosław Wasilewski, III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. Szpitalna 2, 41–800 Zabrze, e-mail: jaroslaw-wasilewski@wp.pl

Praca wpłynęła: 09.12.2010 r. Zaakceptowana do druku: 22.12.2010 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne



Rycina 2. Rycina ilustruje oddziaływanie profilu prędkości przepływu i jego pochodnej — naprężenia ścinającego na czynność śródbłonka. Małe lub oscylacyjne naprężenia ścinające (**A**) powodują utratę integralności endotelium. Następuje rozszczelnienie połączeń międzykomórkowych i dochodzi do sćięczenia glikokaliksów. W ten sposób powstają kanały, poprzez które frakcje lipidowe oraz elementy morfotyczne krwi i fibrynogen mogą migrować do błony wewnętrznej. Komórki endotelium przybierają fenotyp prozapalny i nasila się ekspresja czynników uczestniczących w procesie aterogenezy. Zjawiska te odgrywają istotną rolę w formowaniu się blaszek miażdżycowych. Fizjologiczne naprężenia ścinające i przepływ laminarny (**B**) sprzyjają uwalnianiu czynników wazodylatacyjnych, przeciwzakrzepowych, hamujących migrację leukocytów i proliferację mięśni gładkich

natomiast w innej przybiera zwrot przeciwny. Oscylacyjne naprężenia ścinające formują się przy bocznych ścianach bifurkacji, w pobliżu odejścia gałęzi bocznych, a także tuż poniżej zawężającej światło naczynia zmiany miażdżycowej. Miarą nasilenia oscylacji przepływu jest wskaźnik naprężenia oscylacyjnego (OSI, *oscillating shear index*). Charakteryzuje on czas zalegania krwi (*residence time*) przy ścianie naczynia w obszarach przepływów zaburzonych (*disturbed flow*).

MECHANOTRANSDUKCJA

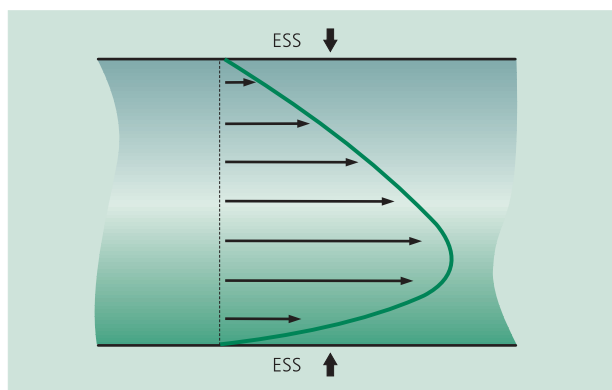
Działem nauki zajmującym się badaniem sił związanych z biologiczną odpowiedzią ściany naczynia na przepływ jest mechanobiologia. Zjawisko „odczytywania” przez śródbłonek działających na niego naprężeń ścinających i przetwarzania ich na sygnały biologiczne nazywa się mechanotransdukcją [6–13]. Choć proces ten nie jest dokładnie zbadany, to istnieje przekonanie, że biorą w nim udział mechanoreceptory (integryny membranowe, kanały jonowe, receptory dla kinazy tyrozynowej, białka G, *carveolae*), glikokaliks (proteoglikany na powierzchni śródbłonka) i czynniki wewnątrzkomórkowe [4, 9, 14–18]. W wyniku oddziaływania małych i oscylacyjnych naprężeń ścinających, w mniejszym stopniu naprężenia rozciągającego, ulegają one aktywacji. Przy udziale czynników transkrypcyjnych, takich jak jądrowy czynnik kappa B (NF- κ B) i aktywator proteiny 1 (AP-1), sygnały mechaniczne pochodzące od przepływu zostają przekształcone w sygnały biochemiczne. Szacuje się, że aktywność ponad 100 genów zależy od profilu i prędkości przepływu oraz rozkładu naprężeń ścinających [19–21]. Można je określić jako geny regulowane przepływem (*shear regulated genes*). Zaburzenia przepły-

wu zwiększają ekspresję pewnych genów, natomiast ekspresja innych ulega zahamowaniu [19–22]. Przy małych i oscylacyjnych naprężeniach ścinających przewagę zyskują geny sprzyjające powstawaniu złożeń, a fenotyp śródbłonka przybiera charakter proaterogeny (ryc. 2) [23–27].

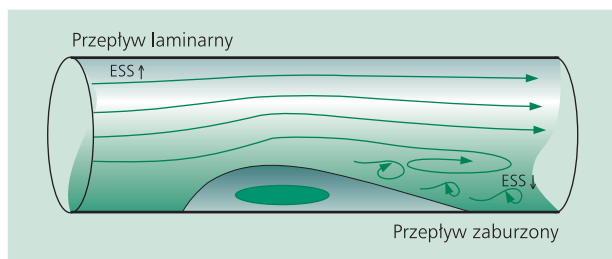
Charakterystyka przepływu wpływa na grubość i skład glikokaliksów oraz kształt i integralność śródbłonka, a zatem na czynniki decydujące o jego przepuszczalności [28, 29]. Zwiększenie przepuszczalności dla lipoprotein, monocytów i innych krwiopochodnych cząsteczek aterogennych uważa się za ważne ogniwo w złożonym procesie powstawania blaszek miażdżycowych [30–32]. W przeciwieństwie do przepływu zaburzonego, ruch laminarny, o osiowo symetrycznym profilu przepływu, aktywuje geny ateroprotekcyjne i zwiększa ekspresję cząsteczek o takim też działaniu (ryc. 2). Jego wpływ na czynność śródbłonka można określić jako antyoksydacyjny, przeciwzapalny, antyproliferacyjny i zmniejszający wytwarzanie przyściennych zakrzepów [33].

Czynnikiem hemodynamicznym powodującym aterogenną odpowiedź ze strony ściany tętnic nie są wyłącznie małe naprężenia ścinające, ale także ich asymetryczny rozkład na obwodzie naczynia, jak również zakres zmienności w cyklu pracy serca (ryc. 3). Małe i oscylacyjne naprężenia ścinające stanowią o biomechanicznym podłożu miażdżycy, w którym mechanotransdukcja odgrywa ważną rolę [34–37].

Raz powstała blaszka miażdżycowa w mechanizmie błędnego koła podtrzymuje zaburzenia w laminarnym przepływie krwi, a oderwanie warstwy przyściennej i ruch okrężny bezpośrednio za zmianą tłumacza, dlatego jej wzrost na długość odbywa się od jej dalszego końca (ryc. 4) [38, 39].



Rycina 3. Przekrój osiowo niesymetrycznego laminarnego profilu prędkości przepływu. Na ścianie, do której zbliża się punkt o maksymalnej prędkości, naprężenie ścinające (ESS) jest większe niż na stronie przeciwległej



Rycina 4. Bliższa część blaszki miażdżycowej obfituje w monocytów, natomiast dalsza w komórki mięśni gładkich. Histologiczny skład zmiany odzwierciedla rozkład profilu prędkości przepływu. Część proksymalna jest narażona na dużą prędkość przepływu i naprężenie ścinające (ESS), podczas gdy część dystalna znajduje się w strefie przepływu zaburzonego cechującego się małą wartością naprężenia ścinającego, co stymuluje procesy proliferacyjne

Mechanizm ten tłumaczy stopniowe narastanie blaszki w ciągu lat.

PODSUMOWANIE

Podsumowując, należy stwierdzić, że małe i oscylacyjne naprężenia ścinające występujące w miejscach formowania się przepływów wtórnych uczestniczą w powstawaniu zmian aterosclerotycznych. Istotnym ogniwem w tym procesie jest nie tylko zmniejszenie grubości glikokaliksu, przerwanie połączeń międzykomórkowych i zwiększenie przepuszczalności śródbłonna, ale także zjawisko mechanotransdukcji. Konsekwencją przetwarzania sygnałów mechanicznych na odpowiedź biologiczną ze strony ściany naczynia jest m.in. zwiększenie syntezy wolnych rodników tlenowych, czynników prozakrzepowych z równoczesnym zmniejszeniem wytwarzania czynników naczynioskurczowych (tab. 1). Zwiększenie wytwarzania endoteliny 1 i nasilenie ekspresji białek adhezyj-

Tabela 1. Czynniki biochemiczne, których aktywność jest regulowana za pośrednictwem mechanotransdukcji (małych i oscylacyjnych naprężeń ścinających)

Czynniki naczyniorozkurczowe

- ↓ Tlenek azotu (NO)
- ↓ Prostacyklina (PGI₂)
- ↑ Endotelina-1 (ET-1)

Odczyn zapalny i białka adhezyjne

- ↑ Białko przyciągające monocytów-1 (MCP-1)
- ↑ Naczyniowa cząsteczka adhezyjna-1 (VCAM-1)
- ↑ Międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna-1 (ICAM-1)
- ↑ E-selektyna
- ↑ Cytokiny
- ↑ Czynniki martwicy nowotworu- α (TNF- α)
- ↑ Interleukina-1 (IL-1)
- ↑ Interferon- γ (INF- γ)

Czynniki prozakrzepowe

- ↓ Tkankowy aktywator plazminogenu (TPA)
- ↓ Prostacyklina (PGI₂)

Wytwarzanie wolnych rodników tlenowych

- ↑ Enzymy oksydacyjne
- ↑ Oksydaza NADPH
- ↑ Oksydaza ksantynowa
- ↑ Enzymy antyoksydacyjne
- ↓ Dysmutaza ponadtlenkowa zależna od manganu (MnSOD)
- ↓ Glutation

Czynniki wzrostu

- ↑ Płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF)
- ↑ Czynniki wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF)

Inhibitory wzrostu

- ↓ Czynniki β transformujący wzrost (TGF- β)
- ↓ Inhibitor aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1)

nych ułatwia zatrzymanie na powierzchni ściany naczynia makrofagów, leukocytów oraz płytek krwi, które przedostają się do błony wewnętrznej, uwalniają cytokiny i czynniki wzrostu. Rozszczelnienie komórek endotelium i zmniejszenie grubości wyścielającego go glikokaliksu umożliwia w dalszej kolejności naciekanie błony wewnętrznej przez lipidy, fibrynogen i fibrynę oraz inne krwiopochodne cząsteczki aterosclerogenne. Wychwyty utlenionych lipidów przez monocytów i makrofagi prowadzi do powstawania komórek piankowatych, które stają się integralną częścią ściany naczynia, a po rozpadzie są źródłem pozakomórkowych złogów cholesterolu. Zwiększenie produkcji czynników wzrostu pochodzenia płytkowego i śródbłonkowego pobudza migrację komórek mięśni gładkich z błony wewnętrznej do intymy. Nasila się wytwarzanie przez nie strukturalnych białek macierzy pozakomórkowej: elastyny, kolagenu i proteoglikanów. W odpowie-

dzi na liczne cytokiny i toczący się w ścianie naczynia proces zapalny, niektóre komórki różnicują w osteoblasty uczestniczące w uwapnieniu zmiany.

Naprężenia ścinające stanowią istotny element w biomechanicznym podłożu miażdżycy. U jego podstaw leżą czynniki przepływowe, w tym małe i oscylacyjne naprężenia ścinające, które w wyniku mechanotransdukcji powodują zapalną odpowiedź ściany naczynia. Złożone warunki przepływowe krwi determinują zatem proaterogenny fenotyp śródbłonna.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

- Cheng C, Helderma F, Tempel D et al. Large variations in absolute wall shear stress levels within one species and between species. *Atherosclerosis*, 2007; 195: 225–235.
- Van de Vosse FN, Van Steenhoven AA, Janssen JD, Reneman RS. A two-dimensional numerical analysis of unsteady flow in the carotid artery bifurcation. A comparison with three-dimensional in-vitro measurements and the influence of minor stenoses. *Biorheology*, 1990; 27: 163–189.
- Oyre S, Ringgaard S, Kozerke S et al. Accurate noninvasive quantitation of blood flow, cross-sectional lumen vessel area and wall shear stress by three-dimensional paraboloid modeling of magnetic resonance imaging velocity data. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 32: 128–134.
- Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998; 18: 677–685.
- Li YS, Haga JH, Chien S. Molecular basis of the effects of shear stress on vascular endothelial cells. *J Biomech*, 2005; 38: 1949–1971.
- Lehoux S, Castier Y, Tedgui A. Molecular mechanisms of the vascular responses to haemodynamic forces. *J Intern Med*, 2006; 259: 381–392.
- Lehoux S, Tedgui A. Signal transduction of mechanical stresses in the vascular wall. *Hypertension*, 1998; 32: 338–345.
- Davies PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev*, 1995; 75: 519–560.
- Tzima E, Irani-Tehrani M, Kiosses WB et al. A mechanosensory complex that mediates the endothelial cell response to fluid shear stress. *Nature*, 2005; 437: 426–431.
- Tzima E, del Pozo MA, Shattil SJ, Chien S, Schwartz MA. Activation of integrins in endothelial cells by fluid shear stress mediates Rho-dependent cytoskeletal alignment. *Embo J*, 2001; 20: 4639–4647.
- Shyy JY, Chien S. Role of integrins in endothelial mechanosensing of shear stress. *Circ Res*, 2002; 91: 769–775.
- Davies PF, Barbee KA, Volin MV et al. Spatial relationships in early signaling events of flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Annu Rev Physiol*, 1997; 59: 527–549.
- Muller S, Labrador V, Da Isla N et al. From hemorheology to vascular mechanobiology: an overview. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2004; 30: 85–200.
- Tarbell JM, Ebong EE. The endothelial glycocalyx: a mechanosensor and transducer. *Sci Signal*, 2008; 1: 8.
- Hahn C, Schwartz MA. Mechanotransduction in vascular physiology and atherogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009; 10: 53–62.
- Tarbell JM, Pahakis MY. Mechanotransduction and the glycocalyx. *J Intern Med*, 2006; 259: 339–350.
- van den Berg BM, Nieuwdorp M, Stroes ES, Vink H. Glycocalyx and endothelial (dys) function: from mice to men. *Pharmacol Rep*, 2006; 58 (suppl.): 75–80.
- Ando J, Yamamoto K. Vascular mechanobiology: endothelial cell responses to fluid shear stress. *Circ J*, 2009; 73: 1983–1992.
- García-Cardena G, Comander JI, Blackman BR, Anderson KR, Gimbrone MA. Mechanosensitive endothelial gene expression profiles: scripts for the role of hemodynamics in atherogenesis? *Ann NY Acad Sci*, 2001; 947: 1–6.
- Cheng C, de Crom R, van Haperen R et al. The role of shear stress in atherosclerosis: action through gene expression and inflammation? *Cell Biochem Biophys*, 2004; 41: 279–294.
- Conway DE, Williams MR, Eskin SG, McIntire LV. Endothelial cell responses to atheroprone flow are driven by two separate flow components: low time-average shear stress and fluid flow reversal. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010; 298: H367–H374.
- Wasserman SM, Topper JN. Adaptation of the endothelium to fluid flow: *in vitro* analyses of gene expression and *in vivo* implications. *Vasc Med*, 2004; 9: 35–45.
- Resnick N, Yahav H, Shay-Salit A et al. Fluid shear stress and the vascular endothelium: for better and for worse. *Prog Biophys Mol Biol*, 2003; 81: 177–199.
- Brooks AR, Lelkes PI, Rubanyi GM. Gene expression profiling of human aortic endothelial cells exposed to disturbed flow and steady laminar flow. *Physiol Genomics*, 2002; 9: 27–41.
- Won D, Zhu SN, Chen M et al. Relative reduction of endothelial nitric-oxide synthase expression and transcription in atherosclerosis-prone regions of the mouse aorta and in an *in vitro* model of disturbed flow. *Am J Pathol*, 2007; 171: 1691–1704.
- Chien S. Role of shear stress direction in endothelial mechanotransduction. *Mol Cell Biomech*, 2008; 5: 1–8.
- García-Cardena G, Comander J, Anderson KR, Blackman BR, Gimbrone MA Jr. Biomechanical activation of vascular endothelium as a determinant of its functional phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001; 98: 4478–4485.
- Gimbrone M, Nagel T, Topper J. Biomechanical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology. *J Clin Invest*, 1997; 99: 1809–1813.
- Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*, 2001; 104: 365–372.
- Davies PF, Tripathi SC. Mechanical stress mechanisms and the cell – an endothelial paradigm. *Circ Res*, 1993; 72: 239–245.
- Dewey CF Jr, Bussolari SR, Gimbrone MA Jr, Davies PF. The dynamic response of vascular endothelial cells to fluid shear stress. *J Biomech Eng*, 1981; 103: 177–185.
- Flaherty JT, Pierce JE, Ferrans VJ, Patel DJ, Tucker WK, Fry DL. Endothelial nuclear patterns in the canine arterial tree with particular reference to hemodynamic events. *Circ Res*, 1972; 30: 23–33.
- Chen XL, Varner SE, Rao AS et al. Laminar flow induction of antioxidant response element-mediated genes in endothelial cells. A novel anti-inflammatory mechanism. *J Biol Chem*, 2003; 278: 703–711.
- Davies PF. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2009; 6: 16–26.
- Ando J, Yamamoto K. Effects of shear stress and stretch on endothelial function. *Antioxid Redox Signal*, 2011 [Epub ahead of print].
- Chiu JJ, Usami S, Chien S. Vascular endothelial responses to altered shear stress: pathologic implications for atherosclerosis. *Ann Med*, 2009; 41: 19–28.
- Dai G, Kaazempur-Mofrad MR, Natarajan S et al. Distinct endothelial phenotypes evoked by arterial waveforms derived from atherosclerosis-susceptible and resistant regions of human vasculature. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004; 101: 14871–14876.
- Smedby O. Do plaques grow upstream or downstream?: an angiographic study in the femoral artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997; 17: 912–918.
- Zarins CK, Giddens DP, Bharadvaj BK, Sottiriurai VS, Mabon RF, Glagov S. Carotid bifurcation atherosclerosis. Quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. *Circ Res*, 1983; 53: 502–514.