

Białko szoku cieplnego – czy mamy już do czynienia z nowym markerem niedokrwienia?

dr hab. n. med. Marek Kuch

Zakład Niewydolności Serca i Rehabilitacji Kardiologicznej, Katedra i Klinika Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wojewódzki Szpital Bródnowski, Warszawa



Białka szoku cieplnego (ang. *heat shock proteins*, HSP) należą do grupy tak zwanych białek opiekuńczych, których ekspresja rośnie w odpowiedzi na działanie na komórki bodźców stresowych. Nazwa całej grupy powstała w roku 1962, kiedy Ritossa odkrył, że podwyższenie temperatury organizmu powoduje zwiększoną syntezę licznych białek. Dzisiaj już wiemy, że nie tylko podniesienie temperatury komórek, ale wszystkie czynniki odbierane przez organizm jako stresowe, takie jak: infekcje, toksyny, metale ciężkie, alkohol, głodzenie, hipoksja, promieniowanie ultrafioletowe, zmiany hemodynamiczne, a więc także niedokrwienie czy reperfuzja – powodują wzrost stężenia HSP. Jest to więc uniwersalna, nieswoista odpowiedź organizmu na każdy czynnik stresowy. Rola białek szoku cieplnego (termicznego) nie ogranicza się jednak jedynie do sytuacji stresowych. Biorą one udział praktycznie we wszystkich procesach zachodzących w organizmie, opiekując się (stąd nazwa „białka opiekuńcze”) innymi białkami pełniącymi ważne funkcje życiowe. Interesujący jest fakt, że funkcja tych białek jest podobna u wszystkich organizmów żywych.

Białka szoku cieplnego są zróżnicowaną grupą o masie cząsteczkowej od 10 do 110, a wg niektórych autorów nawet 170 kDa, i właśnie na jej podstawie są dzielone na rodziny, w których znajdują się białka o zbliżonej masie cząsteczkowej. Nie ma jednego, powszechnie przyjętego podziału tych białek. Na ogół dzieli się je na 5–7 rodzin, wśród których praktycznie zawsze znajdują się: białka niskocząsteczkowe (u kręgowców głównie o masie 20–27 kDa), Hsp60, Hsp70, Hsp90, a często także Hsp10, Hsp40 i Hsp110. Nazewnictwo takie jest zresztą umowne i pochodzi albo od głównego białka, albo od średniej masy cząsteczkowej białek w rodzinie. W badaniach występują jednak często białka o konkretnych, pośrednich masach (np.: 47, 65 i 72 kDa), a także izoformy białek.

Jakkolwiek większość HSP jest związana z odpowiedzią na bodźce stresowe płynące z układu sercowo-naczyniowego, to najczęściej wymienianymi są: Hsp27, Hsp60, Hsp70 i Hsp90. Dotychczasowe badania chorób serca i naczyń dotyczyły przede wszystkim białek o średnich masach cząsteczkowych, jednak w ostatnim czasie szczegó-

ne zainteresowanie, zwłaszcza w odniesieniu do choroby niedokrwiennej serca (ChNS), budzą białka niskocząsteczkowe (sHSP). Są to przede wszystkim: alfa-beta-krystalina (Hsp22) i Hsp27, do tej pory badane głównie w związku z chorobami neurodegeneracyjnymi. Zainteresowanie tymi białkami jest spowodowane faktem, że są produkowane albo tylko w kardiomiocytach (Hsp22), albo w kardiomiocytach i komórkach śródbłonna (Hsp27) [1–3]. Badania poświęcone białkom szoku cieplnego o niskiej masie cząsteczkowej w chorobach układu sercowo-naczyniowego są jednak nadal nieliczne.

Trwają badania nad znaczeniem HSP w ChNS. Większość z nich, w dużej części o charakterze eksperymentalnym, dotyczy udziału HSP w patogenezie miażdżycy naczyń. Badania białek jako markerów niedokrwienia przeprowadzone u pacjentów z ChNS są bardzo rzadkie i w większości odnoszą się do oceny chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi. Przeszukując bazę Medline, znalazłem jedynie trzy prace, w których HSP było badane u osób ze stabilną dławicą piersiową. Wszystkie jednak dotyczyły nieco innego problemu badawczego – znaczenia przeciwciał przeciw HSP w patogenezie i rokowaniu w ChNS [4, 5]. Nie przeprowadzono natomiast dotychczas żadnego badania klinicznego u osób ze stabilną dławicą bolesną z udokumentowanymi koronarograficznie istotnymi dla niedokrwienia zwężeniami w tętnicy wieńcowych. Z tego punktu widzenia niewątpliwie pracę Józefowicz-Okonkwo i wsp. należy uznać za pionierską [6].

Podłoże teoretyczne do zastosowania HSP jako markera niedokrwienia w chorobie wieńcowej jest bardzo obiecujące. Jakkolwiek HSP mają nieswoiste działanie protekcyjne w odpowiedzi na różne czynniki stresowe, to jednak na pewno należą do nich niedokrwienie i reperfuzja. Biorąc natomiast pod uwagę, że rozpatrywani są pacjenci z niewątpliwie istotną chorobą wieńcową (zwężenia w koronarografii > 50%), a oznaczano białko Hsp27, produkowane głównie przez kardiomiocyty i komórki śródbłonna, mamy prawo wyodrębnić z uniwersalnej reakcji swoiste działanie kardioprotekcyjne, które wystąpiło w odpowiedzi na bodziec niedokrwienno-oksydacyjny, a jego wytwarzanie jest w przybliżeniu wprost proporcjonalne do siły działającego bodźca – „nasilenia” niedokrwienia miokardium. Rozpuszczalna forma białka Hsp27 jest wydzielana na zewnątrz komórki i może być

oznaczana we krwi, co pozwala uznać je za marker w tym stanie chorobowym.

Oczywiście chwając każdy „marker”, warto pamiętać, że oprócz zalet ma zapewne również jakieś słabsze strony. Część białek HSP jest w komórkach produkowana przez cały czas, również w warunkach „fizjologicznego stresu”, związanego ze zmianami hemodynamicznymi, zmianami temperatury i kontrolą innych białek. Dlatego już wyjściowe stężenia białka mogą być zmienne, a ich standaryzacja jest zapewne trudna ze względu na wielość i różnorodność działających nieswoistych bodźców. Stężenie białek może być również zależne od nasilenia miażdżycy u danej osoby. Dotychczasowe badania poświęcone temu zagadnieniu są niejednoznaczne. Jest prawdopodobne, że nasilone zmiany miażdżycowe w komórkach śródbłonna mogą zmniejszać produkcję HSP, co z kolei może utrudniać ocenę odpowiedzi na pojawiający się bodziec niedokrwieniny. Zwężenia tętnic wieńcowych < 50%, a w pracy Józefowicz-Okonkwo i wsp. także choroba jednonaczyniowa, mogą nie dawać istotnego wzrostu stężenia HSP ze względu na zbyt mały obszar niedokrwienia. Należy również pamiętać, że żadne HSP nie jest całkowicie swoiste dla stresu niedokrwienno, a Hsp27 jest również syntetyzowane w śródbłonku i częściowo prawdopodobnie miocytach różnych naczyń krwionośnych. Ponadto badacze nie znaleźli korelacji pomiędzy oceną ciężkości choroby wieńcowej na podstawie stężenia białka Hsp27 a uznaną, jakkolwiek pośrednią, angiograficzną skalą zaawansowania choroby wieńcowej wg Gensiniego. Większość powyższych niedogodności Hsp27 jest jednak możliwa do zniwelowania, o czym autorzy pracy napisali w części „Dyskusja”.

Warto jednak spojrzeć na zagadnienie poszukiwania nowych markerów również z nieco innej perspektywy i zadać pytanie: czy poszukujemy kolejnego markera uniwersalnego, czy też nowego – przydatnego w diagnostyce konkretnych grup chorych? Nasza coraz głębsza wiedza, a więc rosnące potrzeby w chorobie wieńcowej, wydają się przemawiać za poszukiwaniem bardziej specyficznych markerów. W diagnostyce jakiej grupy osób z chorobą wieńcową może być przydatne białko szoku cieplnego Hsp27?

Na podstawie dotychczasowej wiedzy możemy powiedzieć, że nie będzie ono różnicowało osób z niewielkim niedokrwieniem lub osób z bezobjawową miażdżycą naczyń, u których stężenie białka może być nawet niższe niż u osób ze zdrowymi miocytami i komórkami śródbłonna naczyniowego. Białko Hsp27 nie będzie więc markerem wczesnych

postaci choroby wieńcowej. W ostrych zespołach wieńcowych stężenie białka jest wysokie, ale w tej postaci choroby wieńcowej mamy już przetarty tor diagnostyczny i zapewne Hsp27 nie będzie również przydatne, chociaż z innego powodu. Wydaje się natomiast, że to białko szoku termicznego może znaleźć zastosowanie w formach pośrednich ChNS, pomiędzy względnie wczesnym jej stadium a niestabilnością wieńcową. Z komentowanej pracy wynika, że stężenie powstałego białka jest wprost proporcjonalne do masy niedokrwionego mięśnia i stopnia zwężenia naczynia. Możemy więc przyjąć, że stężenie to pośrednio wskazuje na rozległość objętego niedokrwieniem obszaru mięśnia serca. Brak korelacji ze skalą Gensiniego pokazuje, że nie jesteśmy w stanie stwierdzić, czy mamy do czynienia z chorobą jedno-, dwu- czy wielonaczyniową, ale na podstawie wysokiego stężenia HSP możemy domniemywać, że obszar niedokrwienia jest duży. Tak więc wydaje się, że obecnie HSP mogą być przydatne do identyfikacji tych osób z istotną stabilną chorobą wieńcową, które mają rozległy obszar niedokrwionego, zagrożonego mięśnia.

Jakkolwiek badania nad białkiem szoku cieplnego Hsp27 jako markerem niedokrwienia są obiecujące, to należy nadal traktować je jako wstępne i wymagające potwierdzenia w kolejnych próbach klinicznych. Warto jednak, moim zdaniem, takie badania kontynuować.

Piśmiennictwo

1. Benjamin IJ, McMillan DR. Stress (heat shock) proteins. Molecular chaperones in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 1998; 83: 117-32.
2. Snoeckx LH, Cornelussen RN, Van Nieuwenhven FA, et al. Heat shock proteins and cardiovascular pathophysiology. *Physiol Rev* 2001; 81: 1461-7.
3. Mehta TA, Greenman J, Ettelaie C, et al. Heat shock proteins in vascular disease – a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 395-402.
4. Hoymans VY, Bosmans JM, Van Herck PL, et al. Implications of antibodies to heat shock proteins in ischemic heart disease. *Int J Cardiol* 2008; 123: 277-82.
5. Vogt S, Portig I, Kusch B, et al. Detection of anti-hsp 70 immunoglobulin G antibodies indicates better outcome in coronary artery bypass grafting patients suffering from severe preoperative angina. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 883-9.
6. Józefowicz-Okonkwo G, Wierzbowska-Drabik K, Kasielski M, et al. Is Hsp27 a marker of myocardial ischaemia? *Kardiologia Pol* 2009; 67: 947-52