

Znaczenie apoptozy w patogenezie ostrych zespołów wieńcowych

dr hab. n. med. Anetta Undas

Instytut Kardiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków



Apoptoza (zaprogramowana śmierć komórki) jest ściśle kontrolowanym procesem śmierci komórek charakteryzującym się zagęszczeniem cytoplazmy i jądra, obkurczeniem komórki, fragmentacją jądra i aktywnym wytwarzaniem mikrocząstek z błony komórkowej [1].

Przy zachowanej błonie komórkowej nie dochodzi do nasilenia zapalenia w sąsiedztwie komórek ulegających apoptozie, a apoptotyczne komórki usuwane są przez fagocyty lub sąsiadujące komórki. Jednak tak eliminowane komórki nabierają często nowych cech przez ekspozycję swoistych białek. I tak np. apoptotyczne komórki śródbłonka stają się miejscem, do którego przylegają płytki i leukocyty [2]. Apoptoza bierze udział w niemal każdym procesie patologicznym w ustroju – od chorób nowotworowych, poprzez miażdżycę i jej powikłania, aż do schorzeń reumatycznych i neurodegeneracyjnych [3].

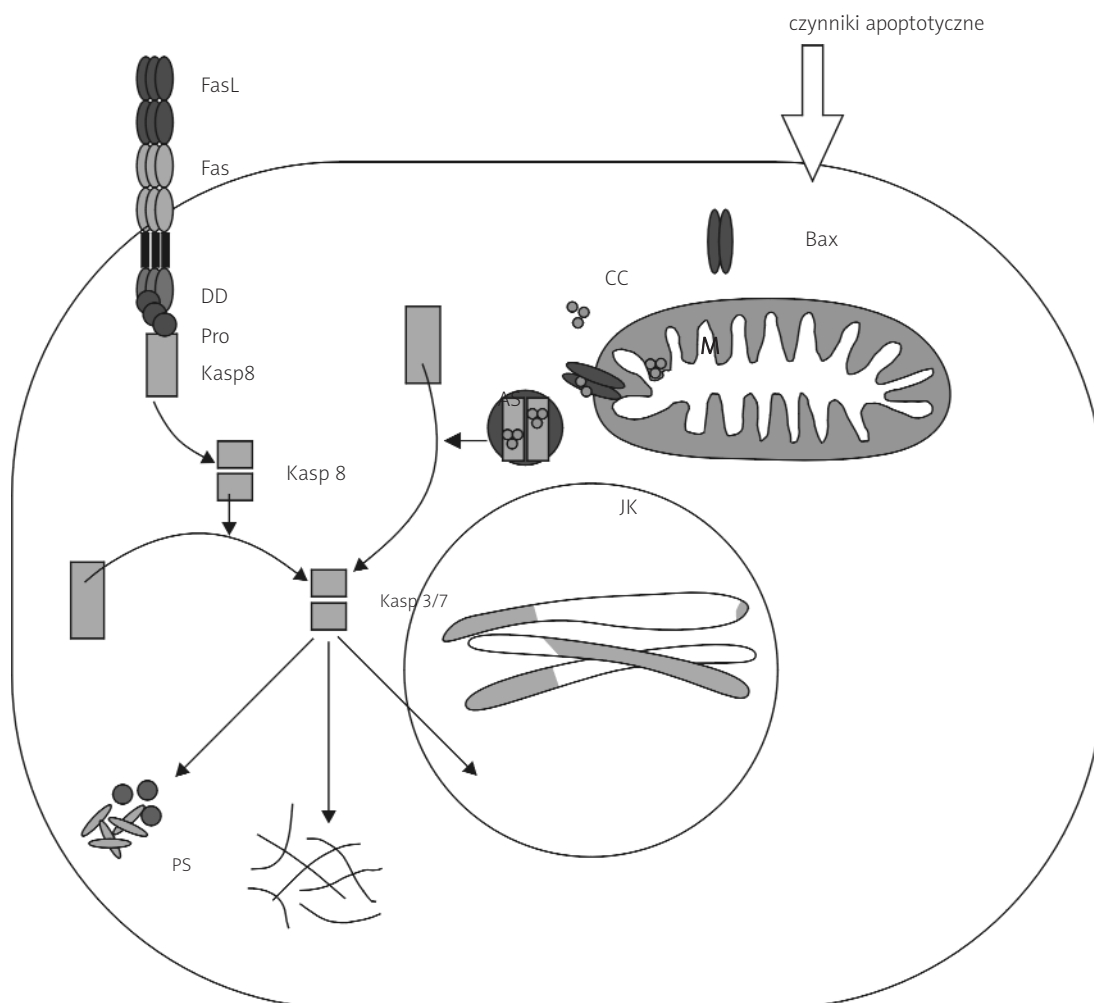
Proces apoptozy jest regulowany przez szereg proteaz cysteinowych, zwanych kaspazami, które ją zapoczątkowują i ostatecznie niszczą komórkę przez proteolizę wielu białek wewnątrz komórki. „Wewnątrzpochodny” szlak aktywacji kaspaz to szlak, na którym kluczową rolę odgrywa translokacja proapoptotycznych białek z rodziny Bcl2, takich jak Bax, i spadek potencjału oksydoredukcyjnego w mitochondriach, co prowadzi do uwolnienia cytochromu c (Rycina 1). Wiązanie cytochromu c z APAF-1 i prokaspazą 9 tworzy kompleks zwany apoptosomem, który aktywuje kaskadę kaspaz. Receptorowy lub „zewnętrzny” szlak aktywacji apoptozy jest mediowany przez tzw. receptory śmierci, spośród których najlepiej poznany jest układ receptora błonowego CD95 (Fas) i liganda Fas, FasL (Rycina 1). Białko Fas, podobnie jak inne białka z nadrodziny receptorów TNF, występuje powszechnie na błonach komórkowych. Związanie receptora Fas z ligandem, obecnym m.in. na komórkach T, makrofagach, śródbłonku, rekrutuje domenę śmierci związaną z Fas, wysyłając sygnał śmierci poprzez aktywację kaskady kaspaz, w której najważniejsza jest kaspaza 8, a po jej aktywacji następuje aktywacja efektorowych kaspaz 3, 6 i 7 [4]. Bodźce zewnętrzne indukujące apoptozę obejmują nie-

dotlenienie, substancje toksyczne, zakażenie, lipopolisacharydy, napromienianie. Apoptozę wywołują również (a na pewno ułatwiają) rozpuszczalne zapalne cytokiny, takie jak interferon gamma (IF- γ), interleukina 1beta (IL-1 β) i czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α).

Wszystkie te procesy odgrywają mniejszą lub większą rolę również w miażdżycy. Apoptoza, obok zapalenia, jest typową cechą niestabilnej blaszki miażdżycowej. Największe znaczenie w patogenezie miażdżycy przypisuje się apoptozie komórek mięśni gładkich i makrofagów w ścianie tętnicy [5]. Apoptoza makrofagów w jej obrębie prowadzi do zwiększenia martwiczonego rdzenia i dodatkowego remodelingu naczynia, podczas gdy apoptoza komórek mięśni gładkich ściany naczyniowej osłabia pokrywę włóknistą blaszki. W blaszkach miażdżycowych zachodzi także apoptoza komórek śródbłonka, ale jej rola pozostaje niejasna [6].

W komentowanym artykule [7] pokazano po raz kolejny, że aktywacja Fas/FasL na limfocytach izolowanych z krwi obwodowej chorych w ostrej fazie zawału serca i chorych z niestabilną dławicą piersiową jest wzmożona w porównaniu z osobami zdrowymi. Ekspresja układu Fas/FasL na limfocytach wykazywała korelację ze stężeniem LDL i ciśnieniem tętniczym w ostrym zawałe serca, a obserwacja ta, jeśli zostanie potwierdzona w większym badaniu, jest ciekawa i może mieć implikacje kliniczne. Jaki jest jednak związek między zwiększoną ekspresją Fas/FasL na limfocytach a niedokrwieniem, blizną i odległymi skutkami ostrych zespołów wieńcowych? Przedstawione badanie nie pozwala tego rozstrzygnąć. Bowiemy to w modelu niedokrwienia/reperfuzji w izolowanym sercu myszy i szczura wykazano uwalnianie FasL i jego syntezę *de novo* po niedokrwieniu oraz zmniejszenie obszaru martwicy u zwierząt pozbawionych Fas [8]. Tym razem badania na modelach zwierzęcych wydają się niezbędne, aby oszacować udział różnych komórek, w tym limfocytów z krwi obwodowej, w procesie apoptozy zachodzącym w czasie ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego.

Warto też przypomnieć, że FasL występuje nie tylko jako białko błonowe, ale także w postaci rozpuszczalnej odszczepianej przez proteazy lub wydzielanej w pęcherzykach. Możliwa jest ocena poziomu zarówno



Rycina 1. Uproszczony schemat aktywacji procesu apoptozy w komórce. Zewnętrzne czynniki apoptotyczne (niedotlenienie, zakażenie, toksyny, lipopolisacharydy, napromieniowanie) powodują aktywację białek proapoptotycznych, takich jak Bax, które perforują błony mitochondriów. Z uszkodzonego mitochondrium uwalnia się cytochrom c (CC), który wraz z kaspazą 9 i białkiem Apaf-1 tworzą kompleks apoptosomu (AS). Apoptosom aktywuje szereg kaspaz efektorowych (Kasp 3/7) biorących udział w proteolizie białek strukturalnych komórki (PS), uszkodzeniu DNA w jądrze komórkowym (JK) i innych nieodwracalnych zmianach prowadzących do śmierci komórki. Alternatywnie apoptoza może być indukowana przez układ Fas/FasL, który za pośrednictwem domeny śmierci (DD) aktywuje kaspazę 8 (Kasp 8). Kaspaza 8 uruchamia kaskadę prowadzącą do aktywacji kaspaz efektorowych (Kasp 3/7)

rozpuszczalnej postaci FasL (sFasL), jak i rozpuszczalnej postaci Fas (sFas), której brak w omawianym badaniu, a mogłaby zbliżyć przedstawione w artykule obserwacje do codziennej praktyki. Ponadto nie wiadomo, a Autorzy nie podjęli próby zbadania, czy ekspresja układu Fas/FasL może się wiązać z rokowaniem u pacjentów z ostrymi zespotami wieńcowymi. Taka hipoteza warta jest zbadania, tym bardziej że niedawno pokazano, iż zwiększone stężenie sFas i zmniejszone sFasL we krwi obwodowej cechuje osoby obciążone zwiększonym ry-

zykiem sercowo-naczyniowym, co może potwierdzać koncepcję ważnej roli układu Fas/FasL w rozwoju miażdżycy [9]. Czy zatem zmiany ekspresji układu Fas/FasL w ostrym niedokrwieniu mięśnia sercowego (zwłaszcza obserwowane tylko w komórkach krwi) przyczyniają się do uszkodzenia blaszki miażdżycowej, czy tylko towarzyszą temu zjawisku, czy też odzwierciedlają złożoną regulację apoptozy w miażdżycy? W historii o śmierci i życiu komórek biorących udział w miażdżycy wciąż zatem więcej jest pytań niż odpowiedzi.

Mimo powszechnego przekonania, że apoptoza uczestniczy w wielu patologicznych procesach prowadzących do incydentu wieńcowego, nie ma dowodów, że apoptoza ma kluczowe znaczenie w wystąpieniu zawału serca ani że zapobieganie temu procesowi – często o skrajnie różnych skutkach w aspekcie losów blaszki miażdżycowej – zmniejsza postęp choroby lub łagodzi konsekwencje jej powikłań. Jak chcą badacze apoptozy, modele myszy transgenicznych napawają pewną nadzieją, że nadmierna ekspresja białek antyapoptotycznych, np. w śródbłonku, może zwiększyć stabilność zmian miażdżycowych lub zwolnić ich rozwój. Pewniejszą jednak ingerencją w układ Fas/FasL i apoptozę są niezawodne statyny [10]. Niedawno w otwartej próbie klinicznej wykazano, że stosowanie atorwastatyny przez 12 tygodni zmniejsza stężenie sFas bez istotnej zmiany sFasL [9].

Artykuł porusza ciekawe zagadnienia łączące nauki podstawowe z kardiologią kliniczną, jednak warto pamiętać, że ocena apoptozy w ostrych zespołach wieńcowych ma obecnie jedynie znaczenie poznawcze i raczej długo będzie problemem odległym od codziennej praktyki.

Piśmiennictwo

1. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26: 239-57.
2. Bombeli T, Schwartz BR, Harlan JM. Endothelial cells undergoing apoptosis become proadhesive for nonactivated platelets. *Blood* 1999; 93: 3831-8.
3. Nicholson DW. From bench to clinic with apoptosis-based therapeutic agents. *Nature* 2000; 407: 810-6.
4. Kauruma MM, Bhindi R, Lowe HC, et al. Vessel wall apoptosis and atherosclerotic plaque instability. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 465-72.
5. Geng YJ, Libby P. Progression of atheroma: a struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1370-80.
6. Tricot O, Mallat Z, Heymes C, et al. Relation between endothelial cell apoptosis and blood flow direction in human atherosclerotic plaques. *Circulation* 2000; 101: 2450-3.
7. Bossowska A, Bossowski A, Galar B. Analysis of apoptotic markers Fas/FasL (CD95/CD95L) expression on the lymphocytes in patients with acute coronary syndrome. *Kardiol Pol* 2007; 65: 883-9.
8. Jeremias I, Kupatt C, Martin-Villalba A, et al. Involvement of CD95/Apo1/Fas in cell death after myocardial ischemia. *Circulation* 2000; 102: 915-20.
9. Blanco-Colio LM, Martin-Ventura JL, de Teresa E, et al. Increased soluble Fas plasma levels in subjects at high cardiovascular risk: Atorvastatin on Inflammatory Markers (AIM) study, a substudy of ACTFAST. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 168-74.
10. Blanco-Colio LM, Munoz-Garcia B, Martin-Ventura JL, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors decrease Fas ligand expression and cytotoxicity in activated human T lymphocytes. *Circulation* 2003; 108: 1506-13.