

Aktualne spojrzenie na rolę hiperhomocysteinemii w patogenezie miażdżycy

Marek Naruszewicz

Centrum Badań nad Miażdżycą Pomorskiej Akademii Medycznej

STRESZCZENIE

Poznane dotąd mechanizmy promiażdżycowego działania podwyższonych stężeń homocysteiny wskazują na jej działanie uszkodzające śródbłonek naczyniowy. Skutkiem tego jest zaburzenie produkcji tlenu azotu oraz zaistnienie warunków do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego.

Hiperhomocysteinemia może również hamować regenerację ściany naczynia poprzez zmniejszenie stopnia metylacji DNA w komórkach śródbłonna. Istotne jest także gromadzenie się w organizmie S-adenozylhomocysteiny (SAH, *S-adenosyl-L-homocysteine*), co zmniejsza wydzielanie adenozyiny do krążenia. Ponieważ adenozyina spełnia rolę cytoprotekcyjną, jej niedobór może przyspieszać rozwój zmian miażdżycowych. Jest to szczególnie ważne, gdy homocysteinemia towarzyszy innym czynnikom ryzyka, takim jak nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemia lub cukrzyca.

Słowa kluczowe: homocysteina, śródbłonek naczyniowy, miażdżycy, choroby układu krążenia

W świetle aktualnych poglądów miażdżycy jest przewlekłym stanem zapalnym ściany naczyń tętniczych, który modyfikują zaburzenia lipidowe, nasilony stres oksydacyjny i zmiany fibroproliferacyjne. Wiadomo także, że cechą charakterystyczną wczesnych stadiów miażdżycy jest dysfunkcja śródbłonna naczyniowego, w którym zmniejsza się synteza tlenu azotu i prostacykliny, natomiast wzrasta ekspresja powierzchniowa

cząstek adhezyjnych, tj. selektyny E i P, cząsteczek adhezji międzykomórkowej (ICAM-1, *intracellular adhesion molecule 1*) i cząsteczek adhezji międzykomórkowej naczyń (VCAM-I, *vascular cell adhesion molecule 1*) [1]. W wyniku tego procesu następuje migracja jednojądrzastych leukocytów pochodzących z krwi obwodowej do śródbłonna. Następnie osiadłe w ścianie naczynia monocyty — makrofagi stają się ośrodkiem miejscowej odpowiedzi zapalnej i reakcji immunologicznej. Te komórki posiadają również zdolność przyswajania utlenionych lipoprotein LDL, tak zwanych ox-LDL, które poprzez aktywację czynnika transkrypcyjnego NFκβ nasilają ekspresję wielu genów, w tym czynnika chemotaktycznego dla monocytów, czyli MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein*). To skutkuje kolejną migracją monocytów do ściany naczynia i zapoczątkowuje proces tworzenia się lokalnej zmiany o charakterze nacieczenia lipidowego, gdyż makrofagi kumulują estry cholesterolu pochodzące z ox-LDL [2].

Również przy udziale aktywacji NFκβ w komórkach jednojądrzastych dochodzi do zwiększonej produkcji wolnych rodników tlenowych poprzez nasilenie ekspresji oksydazy NADPH. Nasila się wtedy lokalne obciążenie oksydacyjne, w wyniku którego następuje dalsze, intensywne przyswajanie ox-LDL i transformacja makrofagów w komórki piankowate. Stają się one źródłem czynników wzrostu, co powoduje przejście do dalszego etapu rozwoju miażdżycy związanego z poliferacją i aktywacją komórek mięśni gładkich i jednojądrzastych fagocytów [3].

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Marek Naruszewicz
Centrum Badań nad Miażdżycą, Pomorska Akademia Medyczna
Al. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin
tel: (0 91) 466 14 90
e-mail: mnarusze@sci.pam.szczecin.pl

Polski Przegląd Neurologiczny 2005, tom 1, 1, 19-22
Wydawca: Wydawnictwo Via Medica

W kolejnym etapie apoptoza tych komórek przyczynia się do formowania płytki miażdżycowej o charakterze włóknisto-tłuszczowym. Stabilność tego typu zmian zależy od składowych tkanki łącznej, a szczególnie od obecności kolagenu typu I, który ma zdolność ochrony płytki przed uszkodzeniami i zmniejsza jej predyspozycje do pęknięcia. Następnym etapem destabilizacji płytki miażdżycowej jest proces prozakrzepowy i wystąpienie powikłań klinicznych, czyli ostrych incydentów wieńcowych. Należy dodać, że przewlekły stan zapalny śródbłonna naczyniowego związany ze wzrostem stężenia białek ostrej fazy CRP (*C-reactive protein*) nasila lokalną produkcję metaloproteinaz, które, trawiąc składowe tkanki łącznej, odsłaniają jej powierzchnię o charakterze trombogennym, gdyż zawiera ona czynnik tkankowy (TF, *tissue factor*) [4].

Przedstawiony w skrócie przebieg rozwoju miażdżycy naczyń wieńcowych byłby niepełny bez omówienia w kilku zdaniach roli lipoprotein frakcji HDL w kontrolowaniu tego procesu.

Obecnie wiadomo, że nośnik białkowy tej frakcji, tj. apolipoproteina (apo) A1 moduluje aktywność ekspresji genu ABC I, który jest odpowiedzialny za usuwanie wolnego cholesterolu z komórek. Skutkiem tego jest aktywny transport cholesterolu z tkanek obwodowych do wątroby, gdzie poprzez przyłączenie apo A1 do receptora SR-B1 frakcja HDL przekazuje cholesterol, który ulega degradacji do kwasów żółciowych [5]. Stwierdzono również, że frakcja HDL posiada właściwości pleiotropowe, tj. wykazuje dodatkowe działanie pobudzające syntezę tlenu azotu oraz prostacykliny, a także zmniejszające ekspresję cząsteczek adhezyjnych [6].

Frakcja HDL jest także nośnikiem enzymu paraoksydazy, którą cechuje zdolność rozkładania lipidowych nadtlenków powstających w wyniku procesu oksydacji w LDL [7].

Horyzont kliniczny rozwoju miażdżycy jest wyraźnie zróżnicowany ze względu na fakt, że wiele czynników może przyspieszać lub komplikować jej rozwój; należy do nich podwyższone stężenie homocysteiny. Ten cytotoksyczny aminokwas znajduje się w obrębie zainteresowań zarówno klinicystów, jak i badaczy z zakresu nauk podstawowych od prawie 70 lat, jednak badacze wciąż pozostają daleko od ostatecznych konkluzji.

Należy jednak przedstawić dobrze już ugruntowane dane, z których wynika, że homocysteina powstająca z demetylacji metioniny — aminokwasu siarkowego pochodzącego z białka diety — głównie wpływa na komórki śródbłonna. Dzieje się tak

w chwili, gdy stężenie homocysteiny we krwi przekracza 12–30 mmol/l i utrzymuje się na tym poziomie przez wiele lat, towarzysząc innym czynnikom ryzyka miażdżycy, takim jak hipercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze i cukrzyca. Nie można również wykluczyć, że w niektórych przypadkach homocysteina samoistnie wywołuje zmiany naczyniowe, jednak ogólnie uznaje się ją raczej za słaby niezależny czynnik ryzyka chorób układu krążenia. Jednak w wielu badaniach klinicznych potwierdzono, że u 20–40% osób z chorobami naczyniowymi stężenia homocysteiny są podwyższone i tego faktu nie można dłużej ignorować.

Jak już wspomniano, zasadniczym elementem zagrożenia ze strony podwyższonych stężeń homocysteiny jest jej oddziaływanie na komórki śródbłonna. Pierwszoplanową obserwacją było stwierdzenie, że homocysteina hamuje wzrost komórek śródbłonna przez zahamowanie metylacji białka p21 ras [8].

W konsekwencji zmniejsza się synteza DNA komórkowego, co ogranicza wzrost i odbudowę uszkodzonej, na przykład ściany naczynia w wyniku nadciśnienia tętniczego. W tym samym czasie homocysteina może indukować przerost komórek mięśni gładkich poprzez zwiększenie ekspresji genów cyklin A i D₁. Zmienia się wtedy także funkcja wydzielnicza tych komórek, które produkują więcej kolagenu [9].

Można więc już mówić o częściowej przebudowie strukturalnej ściany naczynia, czemu towarzyszą także procesy zaburzające jej czynność rozkurczową. Jest to skutek interakcji homocysteiny z tlenkiem azotu i tworzenia się S-nitrozohomocysteiny oraz wywoływanie stresu oksydacyjnego, czego wynikiem jest utlenianie lipoprotein frakcji LDL. Dodatkowo duże ilości homocysteiny w przestrzeni międzykomórkowej mogą prowadzić do wyczerpywania się zasobów, na przykład glutationu i dysmutazy ponadtlenkowej [10].

Istotnym elementem patogenetycznym miażdżycy jest lokalny stres oksydacyjny zawsze towarzyszący hiperhomocysteinemii. Jest on nie tylko przyczyną zwiększonej oksydacji LDL i HDL, ale także powoduje, że utlenione fosfolipidy tych frakcji przyczyniają się do zwiększonej ekspresji czynników transkrypcyjnych NFκβ i PPARγ. Konsekwencją jest pogłębienie stanu zapalnego, wzrost syntezy interleukiny 6, która pobudza produkcję CRP. Obecnie uważa się, że to stężenie CRP oznaczane metodą o wysokiej czułości jest jednym z najważniejszych wskaźników ryzyka zawału serca lub pogłębiającej się niewydolności serca.

Przygotowywane do publikacji badania autorów potwierdzają istnienie powiązań między hiperhomocysteinemią a zwiększonym stanem zapalnym u pacjentów zaklasyfikowanych do III i IV klasy niewydolności według *New York Heart Association* (NYHA). To z kolei może wpływać na dalsze losy chorych, gdyż obserwacje autorów obejmujące okres 600 dni wykazały znamienne wyższą śmiertelność u osób, u których stężenie homocysteiny przekraczało 14 mmol/l [11]. Nie można wykluczyć, że tak drastyczny wpływ homocysteiny na dalsze losy pacjentów z niewydolnością serca jest determinowany również jej wpływem na proces apoptozy kardiomiocytów i komórek śródbłonna [12]. Wiadomo bowiem, że chorym na cukrzycę z hiperhomocysteinemią zagraża zwiększone ryzyko nagłej śmierci sercowej, co z reguły wiąże się z destabilizacją płytki miażdżycowej pokrytej warstwą komórek śródbłonna.

Omawiając nowe aspekty promiażdżycowego działania homocysteiny, nie można pominąć możliwości modyfikacji białek, związanej z kumulacją wewnątrzkomórkową jej tiolaktanu. Konsekwencją procesu zwanego tiolaktacją może być na przykład upośledzenie aktywności paraoksygenazy w HDL i powstawanie przeciwciał skierowanych także przeciwko innym białkom modyfikowanym na tej drodze [13].

Kolejną istotną koncepcją jest potencjalna rola Hcy w hamowaniu wydzielania adenozyiny z tkanek [14]. Może to być konsekwencja zaburzeń w konwersji metioniny do homocysteiny, gdzie związkami pośrednimi jest S-adenozylometionina. Po demetylacji tego związku powstaje S-adenozylhomocysteina (SAH), której nagromadzenie może hamować biologiczną dostępność adenozyiny. Ponieważ adenozyina ma liczne właściwości cytoprotekcyjne, między innymi poprzez hamowanie produkcji angiotensyny II i noradrenaliny oraz zmniejszenie ekspresji tkankowego czynnika wzrostu, jej niedobór może być istotnym czynnikiem ryzyka miażdżycy [15].

Mając na uwadze powyższe fakty, trudno jest obecnie negować promiażdżycową aktywność homocysteiny, szczególnie w połączeniu z innymi czynnikami ryzyka. Jednak z ostatecznymi wnioskami trzeba poczekać na wyniki wieloletnich badań, w których długotrwale leczono kwasem foliowym, witaminami B₆ i B₁₂. Takie badania zakończyły się właśnie w Norwegii, a ich wyniki będą dostępne w drugiej połowie 2005 roku. Jeśli okaże się, że uzyskano równoległe obniżenie stężenia homocysteiny i śmiertelności z powodu niedokrwiennej choroby serca, będzie to najbardziej przekonujący dowód, że

ten cytotoksyczny aminokwas należy do modyfikowalnych czynników ryzyka miażdżycy i chorób układu sercowo-naczyniowego.

Na zakończenie trzeba wspomnieć o aktualnych badaniach stężenia homocysteiny w populacji dorosłych Polaków. Przeprowadzono je na próbie 3051 mężczyzn i kobiet w wieku 18–94 lat, w ramach programu NATPOL PLUS. Autorzy badania oceniali częstość hiperhomocysteinemii, przyjmując, że jest ona ewidentna, gdy stężenie homocysteiny w osoczu przekracza 15 mmol/l. Stwierdzono, że hiperhomocysteinemia występuje prawie 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet i wynosi odpowiednio 23% vs. 12% [16].

Wyniki tych badań należy uznać za alarmujące, gdyż według wskazań *American Heart Association* za górną granicę normy uznaje się stężenie 12 mmol/l, a to z kolei wskazuje, że częstość hiperhomocysteinemii w warunkach polskich może znacznie przekroczyć 35%. Jeśli te dane połączy się z faktem, że u prawie 60% Polaków stężenie cholesterolu jest podwyższone, a u 30% zdiagnozowano nadciśnienie tętnicze, wynika z tego jasno, że należy szybko podjąć działania profilaktyczne. W tym zakresie można wykorzystać kilkuletnie doświadczenia ze Stanów Zjednoczonych, gdzie od roku 1999 obligatoryjnie suplementuje się mąkę. Dało to stosunkowo szybki efekt w postaci znacznego spadku liczby nowych narodzin dzieci z dysfazią, a także obniżenia stężenia homocysteiny w populacji średnio o 11% [17].

PIŚMIENNICTWO

- Huo Y., Ley K. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Acta Physiol. Scand.* 2001; 173: 35–43.
- Libby P. Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis and stabilization. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86: 3J–9J.
- Libby P. Vascular biology of atherosclerosis: overview and state of the art. *Am. J. Cardiol.* 2003; 9: 3A–6A.
- Galis Z.S., Khatri J.J. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ. Res.* 2002; 90: 251–262.
- Yuhanna I.S., Zhu Y., Cox B.E. i wsp. High-density lipoprotein binding to scavenger receptor — B1 activates endothelial nitric oxide synthase. *Nat. Med.* 2001; 7: 853–857.
- Kuvin J.T., Ramet M.E., Patel A.R. i wsp. A novel mechanism for the beneficial vascular effects of high-density lipoprotein cholesterol: enhanced vasorelaxation and increased endothelial nitric oxide synthase expression. *Am. Heart J.* 2002; 144: 165–172.
- Durrington P.N., Mackness B., Mackness M.I. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21: 473–480.
- Yi P., Melnyk S., Pogribna M. i wsp. Increase in plasma homocysteine associated with parallel increases in plasma S-adenosylhomocysteine and lymphocyte DNA hypomethylation. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 29318–29323.
- Rasmussen L.M., Hansen P.R., Ledet T. Homocysteine and the production of collagens, proliferation and apoptosis in human arterial smooth muscle cells. *J. Lipid. Res.* 2005; 46 (3): 484–493.
- Nihei S., Tasaki H., Yamashita K. i wsp. Hyperhomocysteinemia is associated with human coronary atherosclerosis through the reduction of the ratio of endothelium-bound to basal extracellular superoxide dismutase. *Vasc. Endovascular. Surg.* 2004; 38 (4): 345–348.

11. Naruszewicz M., Zymlński R., Bukowska H. i wsp. Hiperhomocysteine-mia in chronic heart failure — pathophysiological and prognostic importance (w przygotowaniu do druku).
12. Suhara T., Fukuo K., Yasuda O. i wsp. Homocysteine enhances endothelial apoptosis via upregulation of Fas-mediated pathways. *Eur. J. Clin. Invest.* 2004; 34 (4): 256–261.
13. Undas A., Perla J., Lacinski M., Trzeciak W., Kazmierski R., Jakubowski H. Autoantibodies against N-homocysteinylated proteins in humans: implications for atherosclerosis. *Hypertension* 2004; 43 (6): 1208–1213.
14. Medina M., Urdiales J. L., Amores-Sanchez M.I. Roles of homocysteine in cell metabolism: old and new functions. *Eur. J. Biochem.* 2001; 268: 3871–3882.
15. Kerins D.M., Koury M.J., Capdevila A. i wsp. Plasma S-adenosylhomocysteine is a more sensitive indicator of cardiovascular disease than plasma homocysteine. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 74: 723–729.
16. Zdrojewski T., Bandosz P., Szpakowski P. i wsp. Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL Plus. *Kardiol. Pol.* 2004; 61: IV–5.
17. Rader J.I. Folic acid fortification, folate status and plasma homocysteine. *J. Nutr.* 2002; 132: 2466–2470.