

Interakcje pomiędzy śródbłonkiem naczyniowym a krwią

W ciągłej równowadze



RYSZARD JERZY GRYGLEWSKI

Członek rzeczywisty PAN

Wydział Lekarski Uniwersytet Jagielloński, Kraków

r.gryglewski@jmrc.org.pl

Prof. dr hab. Ryszard Jerzy Gryglewski jest wybitnym farmakologiem, jako pierwszy zastosował w leczeniu prostacyklinę. Laureat polskiego Nobla

Prostacyklina i wolny rodnik tlenu azotu to nasi główni obrońcy tętnic przed zakrzepicą i miażdżycą. To nie przypadek, że są związkami bardzo nietrwałymi. Po „robocie” muszą jak najszybciej zniknąć, aby nie rozsądzić chronionego systemu

Istnienie śródbłonka naczyniowego (*endothelium*) opisał po raz pierwszy w 1860 roku berliński anatomopatolog Rudolf von Virchow. Znacznie później sir Howard Florey (laureat Nagrody Nobla w 1945 roku) – nie bez ironii – oznajmił, że: „*endothelium* to

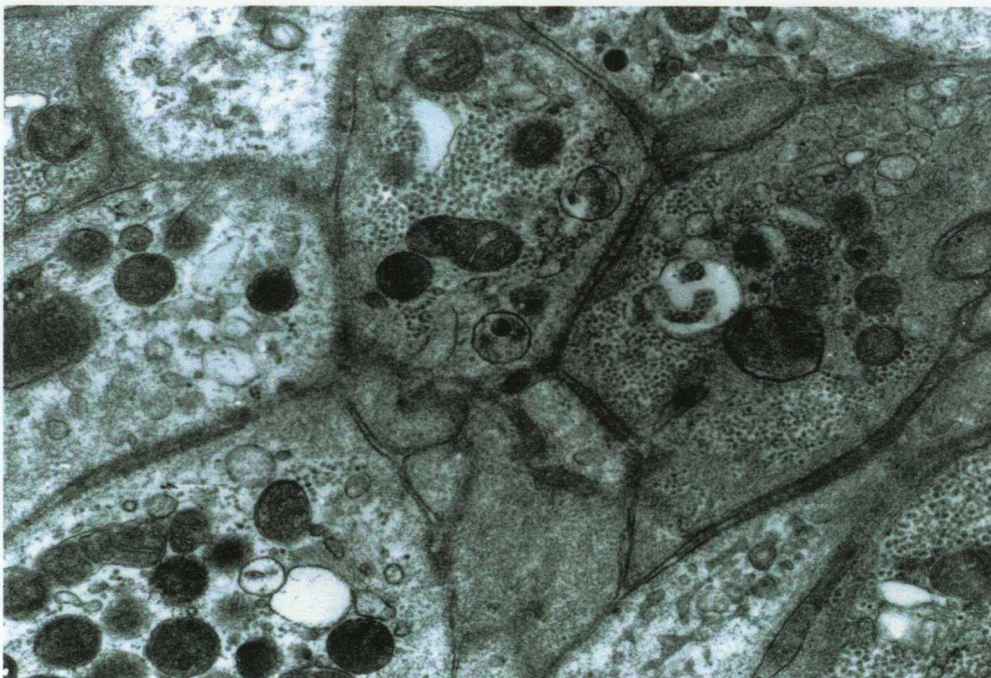
znacznie więcej niż płachta celofanu z powklejanymi jądrami komórkowymi”.

W istocie *endothelium* to wewnętrzna wyściółka złożona z płaskich komórek śródbłonka, która znajduje się w dużych tętnicach i żyłach, a także wyściela powierzchnię ponad 100 m² naczyń włosowatych człowieka. Jednak dopiero w roku 1998 sir John Vane (laureat Nagrody Nobla w 1982 roku) dysponował wystarczającą liczbą faktów i przeżył, aby w londyńskim Royal Society wygłosić wykład o znamienym tytule: „*Endothelium - maestro of blood circulation*”. To celne określenie ustrojowej roli śródbłonka. Istotnie, gdy śródbłonkowy dyrygent słabnie, rozprzega się koordynacja krążenia krwi i pojawia się kakofonia angiopatii – chorób naczyniowych. Najczęściej na tle miażdżycy (*atherothrombosis*), jak np. zawał serca, lub na tle cukrzycy (*diabetes mellitus*), jak np. stopa cukrzycowa, retinopatia czy nefropatia.

Wydzielanie przez śródbłonek

Sugestia, iż *endothelium* może działać u ludzi jako narząd wydzielania wewnętrz-

Agregat płytek krwi człowieka, które wytwarzają TXA₂. Agregat ten może ulec rozproszeniu pod wpływem PGI₂ lub NO lub w wypadku braku tych obronnych mediatorów stać się zarzewiem wewnątrznaczyniowej skrzepliny



Ryszard J. Gryglewski

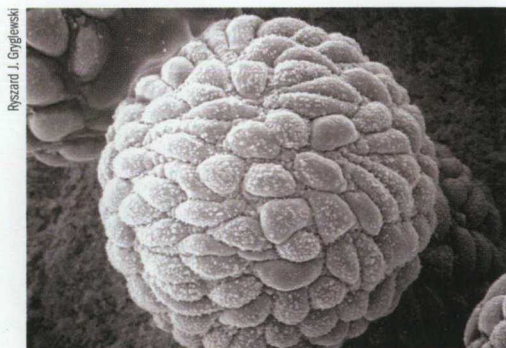
nego (i to jeden z większych, o wadze około 1 kg!) ma korzenie w książce zatytułowanej „Endothelium”, napisanej przez Rudolfa Altschula w 1954 roku (Plenum Press, Chicago). Rudolf Altschul, profesor histologii Uniwersytetu Saskatchewan w Kanadzie, opierając się na badaniach mikroskopowych, spostrzegł, że u ludzi z rozpoczynającą się miażdżycą tętnic mózgowych pojawia się nietypowe pionowe „palisadowo-obronne” (na sztorc) ułożenie nabrzmiiałych komórek śródbłónka zamiast typowego poziomego „kafelkowo-poślizgowego” układu tych płaskich komórek. Rudolf Altschul wydedukował, że komórki śródbłónka w miażdżycowych tętnicach wyglądają tak, jakby rozpaczliwie usiłowały „postawić się” i wydzielić z siebie coś do krwi, co mogłoby uratować tętnice przed inwazją agresorów zagrażających im od strony strumienia „zepsutej” krwi płynącej w naczyniach krwionośnych.

Swoim niezwykłym rozumowaniem wielki uczony doprowadził do rozważań nad wydzielniczą funkcją śródbłónka. Jednakże istotę i znaczenie ledwo przeczuwanych przez Rudolfa Altschula *śródbłónkowych obrońców* zaczęto poznawać dopiero w ostatnim ćwierćwieczu XX wieku.

Samobójcze molekuly

Głównymi obrońcami okazały się prostacyklina (PGI_2 , PGX) odkryta przez nas w 1976 roku oraz *Endothelium-Dependent-Relaxing-Factor* (EDRF), potem rozpoznany jako wolny rodnik tlenu azotu (NO^*), odkryty przez Roberta Furchotta. Później dołączyły do nich produkty śródbłónkowej indukowalnej oksygenazy hemu (HO-1) z tlenkiem węgla (CO) na czele. Rodzina śródbłónkowych obrońców ciągle się powiększa.

To nie przypadek, że PGI_2 i NO^* są substancjami bardzo nietrwałymi. W temperaturze 37°C połowa z uwolnionej do płynów ustrojowych PGI_2 rozpada się samoistnie już po 4 minutach, a połowa NO^* znika już po 6 sekundach. Co więcej, do ich anihilacji nie potrzeba żadnych enzymów. Samobójcze skłonności są *a priori* wmontowane w ich chemiczną strukturę. Takie biologiczne potęgi jak PGI_2 i NO^* mają błyskawicznie załatwić swoją sprawę *in statu nascendi*, a potem jeszcze szybciej zniknąć, aby nie rozsądziły chronionego systemu. Tu nie można sobie



Hodowla komórek śródbłónka z aorty świni na plastikowym paciorku Cytodex II. Pod wpływem odpowiedniej stymulacji te komórki wydzielają NO^* i PGI_2

pozwolić na żadne enzymatyczne rozkładanie mediatorów. Natura musiała wmontować samobójcze kapsuły do molekuł PGI_2 i NO^* .

Obrońcy naczyń

Śródbłónkowa PGI_2 jest dwupierścieniowym lipidem, który powstaje na drodze enzymatycznej cyklizacji 20-węglowego nienasyconego liniowego kwasu arachidonowego (AA). Natomiast płytkowy tromboksan A_2 (TXA_2) - izomer i fizjologiczny antagonist PGI_2 - jest wytwarzany przez agregujące trombocyty (płytki krwi). W proces powstawania PGI_2 i TXA_2 zaangażowane są izoenzymy cyklooksygenazy (COX). Izoenzym COX-1 działa w trombocytach i jest wybiórczo hamowany przez niskie dawki aspiryny. Dlatego aspiryna chroni przed zawałem serca. Natomiast izoenzym cyklooksygenazy-2 COX-2 występuje w *endothelium* i jest wybiórczo hamowany przez leki z grupy koksycybów, takie jak np. rofekoksyb. Ten protoplasta rodziny koksycybów, o najsilniejszym wśród nich działaniu przeciwzapalnym i przeciwbólowym, ostatnio musiał zostać wycofany z lecznictwa w związku z jego toksycznym działaniem na układ krążenia. Relacje pomiędzy PGI_2 a TXA_2 są dość proste. Główne zadanie PGI_2 polega na „odpędzaniu” nazbyt agresywnych trombocytów od powierzchni śródbłónka, albowiem płytki krwi nieustannie „poszukują” choćby drobnego uszkodzenia (biochemicznego lub morfologicznego) ściany naczynia, aby tam przyczepnąć, wydzielić TXA_2 i „zwołać” inne płytki krwi w celu utworzenia agregatu. Agregat płytkowy po dodatkowym uruchomieniu osoczowej kaskady fibrynogenezy może stać się zarzewiem skrzepliny, która może prowadzić np. do zawału serca - jeśli rzecz rozgrywa się w tętnicach wieńcowych. Wielki znawca trombocytów Gustaw Born zwraca uwagę

Interakcje pomiędzy śródbłonkiem naczyniowym a krwią



John Robert Vane
i Ryszard Jerzy Gryglewski
w 1976 roku po odkryciu
prostacykliny

Archiwum prywatne

na naprawczą rolę trombocytów w krążeniu – drobne uszkodzenia wnętrza tętnic goją się lepiej pod plastrem agregatu płytkowego. Oczywiście poziom obronnej reakcji „pyłu płytkowego” nie może zostać przekroczony, by nie doprowadzić do zakrzepicy.

W plejotropowym gościu

Prostacyklina jest głównym endogennym obrońcą tętnic przed zakrzepicą, lecz także przed miażdżycą. Syntetyczne stabilne analogi prostacykliny (np. iloprost lub cicaprost) są stosowane jako leki w miażdżycy, w chorobie Buergera i w nadciśnieniu płucnym. W angiopatiach miażdżycowych i cukrzycowych możemy też liczyć na endogenną prostacyklinę, która jest wyciskana z *endothelium* przez niektóre leki dotychczas stosowane w zupełnie innych celach. Nazywamy to *plejotropowym gestem*. Plejotropia to w fizjologii zjawisko, gdzie jeden czynnik ma zdolność wielokierunkowego działania.

To my w Krakowie odkryliśmy plejotropowe działanie leków hipotensyjnych z grupy inhibitorów konwertazy angiotenzyny (ACE-I), takich jak chinapryl lub perindopryl, a także statyn (np. atorwastatyn) uwalniających śródbłonkową PGI₂. Z kolei niektóre leki z grupy antagonistów receptorów β-adrenergicznych (np. nebiwolol i karwedilol) okazały się uwalniaczami śródbłonkowego NO^{*}. Ostatnio Stefan Chłopicki dodał do tej listy fizjologiczny metabolit

witaminy PP, czyli N¹-metylo-amid kwasu nikotynowego (MNA). Tak więc stare, dobre leki kardiologiczne oraz witaminy o dawno wyjaśnionym mechanizmie działania nagle odsłoniły swoją nieznaną twarz jako leki stymulujące śródbłonkowe wytwarzanie PGI₂, NO^{*} lub obu. Te odkrycia mogą mieć zasadnicze znaczenie przy planowaniu chemicznej syntezy nowych leków przeciwmiażdżycowych działających *via* endogenne śródbłonkowe PGI₂ lub NO^{*}.

Jak to działa?

Biochemiczny mechanizm działania PGI₂ polega na stymulacji enzymu cykazy adenylowej, co skutkuje nagromadzeniem w komórkach cyklicznego *Adenozylo-Mono-Fosforanu* (c-AMP). Ten cykliczny nukleotyd działa jak potężna energetyczna „pięść pancerna”. Energia z jego reakcji hamuje agregację trombocytów i rozprasza już powstałe agregaty płytkowe, a także wywołuje rozkurcz mięśniówki naczyń krwionośnych i chroni je przed cytotoksycznym działaniem wolnych rodników. Niedobór prostacykliny *ergo* niedobór c-AMP w układzie krążenia pojawia się w zatruciu liniowymi nadtlenkami nienasyconych kwasów tłuszczowych. Istotnie, odkrywając PGI₂, stwierdziliśmy także, iż jej generacja jest hamowana przez kwas 15-hydroperoksy-arachidonowy i postawiliśmy hipotezę, że zatrucie liniowymi nadtlenkami lipidów (np. zepsute oleje

w smażalniach) odgrywa rolę w etiopatogenezie *atherothrombosis*.

Interesujący rodnik

Nasz drugi nietrwały śródbłonkowy obrońca – wolny rodnik tlenku azotu (NO^\bullet) – wytwarzany jest w *endothelium* z aminokwasu argininy pod wpływem enzymu endotelialnej NO syntazy (e-NOS). NO^\bullet został odkryty jako EDRF przez Roberta Furchgotta (laureat Nagrody Nobla w 1998 roku) i od razu wzbudził ogromne zainteresowanie. No bo jakże to, takie paskudztwo – nietrwały wolny rodnik rozpadający się w kilka sekund, który tworzy się z molekuł azotu i tlenu w czasie burzy z piorunami lub podczas pracy silnika spalinowego albo przy wybuchu dynamitu (nitrogliceryna) – jest fizjologicznym mediatorem w żywych organizmach?! Ten sam związek bierze udział w wyzwoleniu erekcji prącia, a według odkrywcy jego fizjologicznej roli jest proajcem życia na Ziemi.

Bratnia przyjaźń?

Molekularny mechanizm fizjologicznego działania NO^\bullet polega na aktywacji gwanylowej cykazy i generacji cyklicznego GMP (c-GMP) – bratniej energetycznej „pięści pan-

cernej” w stosunku do c-AMP. To wyjaśnia, dlaczego śródbłonkowe PGI_2 i NO^\bullet działają „współ w zespół”, chroniąc tętnice przed miażdżycą.

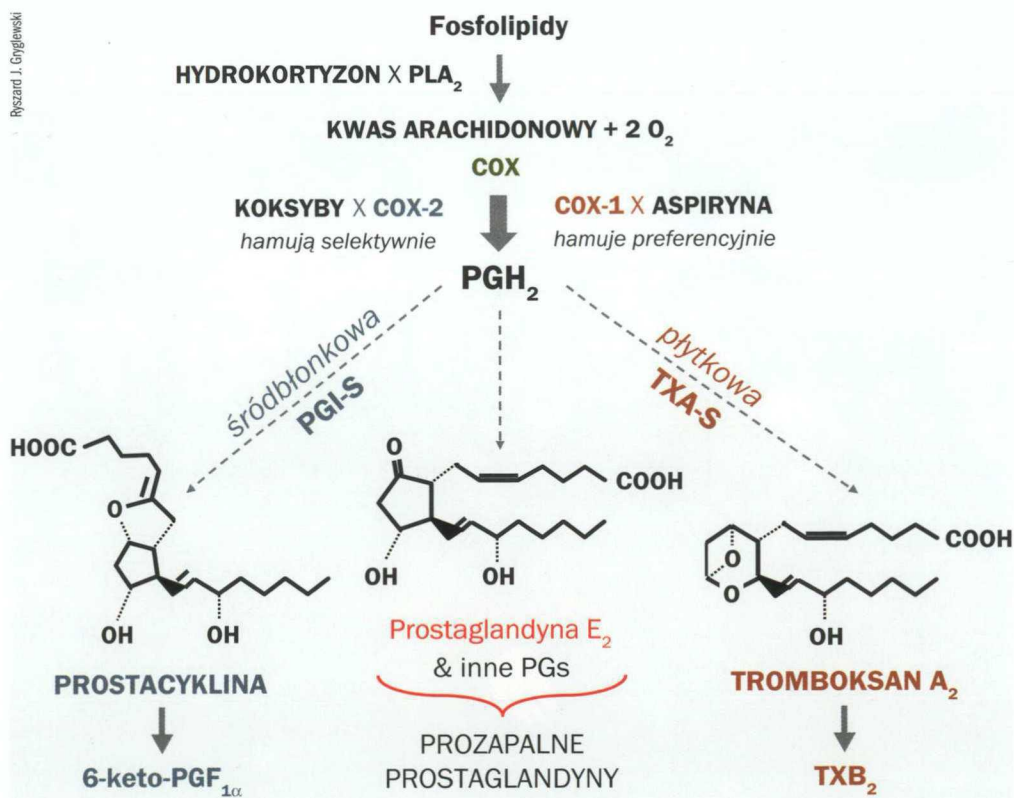
Jest jednak pewien problem w kooperacji pomiędzy endotelialnymi PGI_2 i NO^\bullet . Otóż w patologicznych sytuacjach takich jak np. endogenna metylacja L-argininy, która jest substratem do biosyntezy NO^\bullet , powstająca asymetryczna dimetyloarginina (ADMA) hamuje biologiczną aktywność e-NOS i zamiast biosyntezy oczekiwanego NO^\bullet pojawia się toksyczny nadtlenoazotyn (ONOO^\bullet) – ten dewastuje biosyntezę PGI_2 w *endothelium*. Walka z takimi biochemicznymi anomaliami to ważny dział rodzącej się na naszych oczach farmakologii śródbłonka. ■

Chcesz wiedzieć więcej?

Vane J.R. (1994). The Croonian Lecture 1993. The endothelium: maestro of blood circulation. *Philosoph. Trans.R.Soc. London Biol.Sci.*, 343, 225–2.

Furchgott R.F. (1996). The discovery of endothelium-derived relaxing factor and its importance in the identification of nitric oxide. *J.Amer.Med.Assoc.*, 276, 1186–88.

Gryglewski R.J. (2008). Prostacyclin among prostanoids. *Pharmacological Reports*, 60, 3–11.



Biosynteza nietrwałych – prostacykliny (PGI_2) w śródbłonku, tromboksanu (TXA_2) w płytkach krwi oraz stabilnych prostaglandyn w różnych typach komórek