

Received: 2004.08.10
Accepted: 2004.09.23
Published: 2004.10.06

Formowanie naczyń krwionośnych w chorobie wieńcowej – gdzie jesteśmy?

The formation of new blood vessels in coronary artery disease: where we are now

Joanna Pawlak, Beata Klim, Magdalena Szkudlarek, Janusz Dziecioł

Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka Akademii Medycznej w Białymstoku

Streszczenie

Proces tworzenia nowych naczyń krwionośnych, ze względu na ich udział w wielu stanach chorobowych, cieszy się obecnie ogromnym zainteresowaniem lekarzy i naukowców. Mechanizmy sterujące waskulogenezą, angiogenezą i arteriogenezą próbuje się wykorzystywać m.in. w leczeniu choroby wieńcowej celem poprawy unaczynienia niedokrwionego mięśnia sercowego pacjentów, u których leczenie farmakologiczne, dostępne metody rewaskularyzacji (PTCA, CABG) nie przynoszą spodziewanych efektów. Dotychczas stosowano w tych przypadkach między innymi naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF), kwasowy czynnik wzrostu fibroblastów (aFGF), zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytno-makrofagalnych (GM-CSF), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytarnych (G-CSF), a także komórki macierzyste.

Praca jest przeglądem wiedzy na temat procesu powstawania naczyń krwionośnych ze szczególnym uwzględnieniem mięśnia sercowego. Przeprowadzono również analizę alternatywnych możliwości terapeutycznych choroby wieńcowej wykorzystujących mechanizmy angiogenezy, arteriogenezy i waskulogenezy.

Słowa kluczowe: angiogeneza • arteriogeneza • choroba wieńcowa

Summary

New blood vessel formation is of great importance to clinicians and researchers because of its participation in many diseases. Scientists are trying to exploit the mechanisms of vasculogenesis, angiogenesis, and arteriogenesis in the treatment of coronary artery disease. These mechanisms are employed to improve myocardium vascularization in patients where both pharmacological therapy and available revascularization procedures (PTCA, CABG) are not effective. In such cases, factors including vascular endothelial growth factor (VEGF), acid fibroblast growth factor (aFGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), as well as stem cells, have been applied so far.

This article is a review of the current knowledge about new blood vessel formation, especially in ischemic myocardium. We have also analyzed alternative strategies of treating coronary artery disease using the mechanisms of angiogenesis, arteriogenesis, and vasculogenesis.

Key words: angiogenesis • arteriogenesis • coronary artery disease

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_58/6421.pdf

Word count: 2464

Tables: –

Figures: –

References: 26

Adres autorów: Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka AM, ul. Mickiewicza 2A, 15-230 Białystok; e-mail: asiapaw@poczta.onet.pl

Wykaz skrótów: **aFGF** – kwasowy czynnik wzrostu fibroblastów (acid fibroblast growth factor); **Ang-1** – angiopoetyna 1 (angiopoietin 1); **Ang-2** – angiopoetyna 2 (angiopoietin 2); **bFGF** – zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (basic fibroblast growth factor); **CABG** – operacja pomostowania tętnic wieńcowych (coronary artery bypass surgery); **ch.w.** – choroba wieńcowa; **CXC** – chemokiny – podrodzina chemokin; **ECM** – macierz zewnątrzkomórkowa (extracellular matrix); **ECs** – komórki śródbłonna (endothelial cells); **LR** – triplet aminokwasowy Glu-Leu-Arg; **EPCs** – progenitorowe komórki śródbłonna (endothelial progenitor cells); **Epo** – erytropoetyna (erythropoietin); **FGF** – czynnik wzrostu fibroblastów (fibroblast growth factor); **G-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytarnych (granulocyte colony stimulating factor); **GM-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytarno- makrofagalnych (granulocyte/macrophage colony stimulating factor); **HGF** – czynnik wzrostu hepatocytów (hepatocyte growth factor); **HIF-1 α** – czynnik indukowany hipoksją 1 alfa (hypoxia inducible factor 1 alfa); **MCP-1** – monocytarny chemotaktyczny czynnik białkowy 1 (monocyte chemoattractant protein 1); **MIC** – oś sygnalizacyjna macierz-integriny-cytoszkielek; **MRI** – obrazowanie techniką rezonansu magnetycznego (magnetic resonance imaging); **NF κ B** – czynnik jądrowy kappa B (nuclear factor – kappa B); **PDGF** – czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego (platelet – derived growth factor); **PECAM-1** – cząsteczka adhezyjna komórek śródbłonna i płytek krwi (platelet – endothelial cell adhesion molecule 1); **PIGF** – łożyskowy czynnik wzrostu (placental growth factor); **PTCA** – przeszkróna angioplastyka śródnacyniowa (percutaneous transluminal coronary angioplasty); **SCF** – czynnik wzrostu komórek pierwotnych (stem cell factor); **SCs** – komórki macierzyste (stem cells); **SDF-1** – czynnik pochodzący z komórek podścieliska (stromal cell – derived factor); **SPECT** – tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (single photon emission computerized tomography); **TGF- β** – czynnik transformujący beta (transforming growth factor beta); **TMLR** – rewaskularyzacja mięśnia sercowego techniką laserową (transmyocardial laser revascularization); **TNF- α** – czynnik martwicy nowotworów alfa (tumor necrosis factor alfa); **TSP-1** – trombospondyna 1 (thrombospondin-1); **TSP-2** – trombospondyna 2 (thrombospondin-2); **VEGF** – nacyniowo-śródbłonnkowy czynnik wzrostu (vascular endothelial growth factor)

Pod koniec minionego tysiąclecia dokonał się znaczący postęp w zrozumieniu udziału naczyń krwionośnych w procesach chorobowych. Odkrycia ostatnich lat stały się podstawą do opracowywania nowych terapii wielu chorób. Jedną z nich jest choroba wieńcowa (ch.w.) będąca główną przyczyną umieralności w krajach cywilizowanych. U części pacjentów z zaawansowaną postacią ch.w. farmakoterapia nie jest skuteczna. Zastosowanie angioplastyki wieńcowej (PTCA) i pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) także nie przynosi spodziewanych efektów. Wydaje się, że w takich sytuacjach alternatywnym sposobem poprawy unaczynienia niedokrwionego mięśnia sercowego (myocardium) może być pobudzenie tworzenia naczyń zarówno za pośrednictwem waskulogenezy, angiogenezy jak i arteriogenezy. Należy zaznaczyć, iż są to odmienne procesy, które warunkują nie tylko prawidłowy rozwój poszczególnych narządów, ale także mogą zachodzić w stanach niedokrwienia serca [6].

W procesie waskulogenezy nowa struktura nacyniowa (pierwotny splot nacyniowy) powstaje z komórki macierzystej [6]. W szpiku kostnym istnieją komórki macierzyste

tkanki hematopoetycznej. Są one źródłem między innymi krążących we krwi progenitorowych komórek śródbłonna (EPCs) [1]. W 3 tygodniu embriogenezy komórki te rozpoczynają proliferację i migrują do obszarów pozbawionych naczyń, gdzie kumulują się i kształtują pierwotną sieć naczyń krwionośnych [4].

W odróżnieniu od waskulogenezy, w angiogenezie są formowane nowe naczynia z już istniejących, bądź z pierwotnego splotu nacyniowego. Proces ten polega na pączkowaniu nowych naczyń ze ścian i końców już istniejących. Może również dochodzić do „rozszczepiania” istniejących naczyń przez formowanie pomostów pomiędzy komórkami śródbłonna (ECs) oraz do podłużnego ich podziału dzięki wgłębieniu się do światła komórek otaczających śródbłonek [2].

Angiogeneza odgrywa istotną rolę zarówno w warunkach fizjologicznych jak i patologicznych. Szczególnie intensywnie proces ten przebiega w okresie rozwoju. Rzadziej występuje w dojrzałym organizmie [4]. Angiogeneza jest procesem fizjologicznym w trakcie cyklu rozrodczego ko-

biety, a także gojenia ran. W stanach patologicznych działa korzystnie poprawiając ukrwienie niedokrwionych narządów i tkanek np. mięśnia sercowego, kończyn, natomiast działanie niekorzystne polega m.in. na unaczynieniu guzów nowotworowych i ich przerzutów, rozwoju retinopatii cukrzycowej, czy też destabilizacji blaszki miażdżycowej [5,26].

Angiogeneza jest procesem złożonym i wieloetapowym. Zapoczątkowuje go aktywacja ECs z następczą proteolityczną degradacją błony podstawnej śródbłonna i otaczającej macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM) przez zaktwowane proteazy. W kolejnym etapie dochodzi do migracji, proliferacji oraz pączkowania ECs, indukowanych przez czynniki chemotaktyczne z jednoczesnym formowaniem światła w obrębie cewek i wreszcie ukończenia proliferacji ECs, ustanowienia kontaktu między tymi komórkami, napływu perycytów, utworzenia nowej błony podstawnej [21]. Migracja perycytów w obręb ściany naczyń i wytworzenie błony podstawnej warunkuje przetrwanie cewek. Tylko wtedy nowa włókniczka ma możliwość przekształcenia się w pełnowartościowe naczynie krwionośne [4]. Z kolei napływ i wbudowywanie komórek mięśni gładkich do ścian włókniczki warunkuje utworzenie tętniczki [2].

Badania ostatnich lat dowiodły, że proces angiogenezy jest regulowany przez wiele czynników proangiogennych i antiangiogennych, które w dojrzałym organizmie pozostają zwykle w równowadze, dzięki czemu nie występuje nowotworzenie naczyń [4]. W wyniku zaburzenia równowagi dochodzi do zwiększenia wytwarzania i działania jednego lub więcej czynników proangiogennych, co jest określane przełącznikiem angiogenezy [17]. Do pozytywnych regulatorów angiogenezy należą m.in. przedstawiciele rodziny naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) i czynnika wzrostu fibroblastów (FGF), a także czynnik wzrostu hepatocytów (HGF), czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego (PDGF), angiopoetyna 1 (Ang-1), CXC-chemokiny z motywem ELR (tripletem aminokwasowym Glu-Leu-Arg na końcu NH₂), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytarnych (G-CSF), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytarno-makrofagalnych (GM-CSF), erytropoetyna (Epo). Z kolei proces angiogenezy hamują m.in. angiostatyna, endostatyna, trombospondyna 1 (TSP-1) i trombospondyna 2 (TSP-2), CXC-chemokiny bez motywu ELR. Natomiast na angiogenezę mają dwójki wpływ czynniki transformujący beta (TGF-β) i martwicy nowotworów alfa (TNF-α), które w mniejszych stężeniach wykazują aktywność proangiogenną, a w większych – angiostatyczną oraz angiopoetyna 2 (Ang-2), będąca pozytywnym regulatorem angiogenezy jedynie w obecności VEGF. Także metaloproteinazy degradując ECM ułatwiają pączkowanie naczyń, natomiast uwalniając angiostatynę z plazminogenu hamują ten proces [4]. Angiogenezę modulują także integryny, VE-kadheryny, cząsteczka adhezyjna komórek śródbłonna i płytek krwi (PECAM-1), czynnik pochodzący z komórek podścieliska (SDF-1) [3–5,23], białka receptorowe Jagged, Delta i Notch [2,3]. Podczas formowania cewek niezbędne jest prawidłowe funkcjonowanie osi sygnalizacyjnej macierz-integryny-cytoskielet (MIC) [3].

Niezależnie od przedstawionych wcześniej czynników regulujących, istotne znaczenie w indukcji angiogenezy ma

hipoksja komórek [25]. Prowadzi ona do aktywacji czynników transkrypcyjnych, takich jak czynnik indukowany hipoksją 1 alfa (HIF-1α) i czynnik jądrowy kappa B (NFκB), co powoduje aktywację genów kodujących białka czynników proangiogennych oraz ich receptorów [2,13].

W przeciwieństwie do angiogenezy, arteriogeneza jest procesem formowania naczyń krwionośnych niezależnym od hipoksji [7,25]. Polega na przekształcaniu istniejących wcześniej tętniczek kolateralnych w funkcjonalne tętnice w następstwie pogrubienia ich warstwy mięśniowej, dzięki czemu stają się elastycznymi naczyniami i nabywają właściwości wazomotoryczne [7]. Obecność i liczba kolateral jest zmienna gatunkowo i osobniczo [7,19,20]. Tętniczki kolateralne serca są pozostałością embrionalnego pierwotnego splotu naczyniowego w następstwie nieukończenia programowanej regresji gałęzi łączących główne tętnice wieńcowe [19]. Przebiegają one nasierdziowo łącząc odcinki tej samej lub sąsiadujących tętnic, tworząc u ludzi z przewlekłą ch.w. naturalne pomosty omijające, mogące ograniczyć strefę niedokrwienia lub martwicy mięśnia sercowego [7].

Arteriogenezę indukuje wzrost napięcia ścinającego [7,25], w wyniku czego dochodzi do aktywacji „uśpionych” ECs, adhezji i migracji przez ścianę naczyń monocytów przekształcających się w makrofagi. Z kolei wytwarzane przez okołonaczyniowe makrofagi czynniki wzrostu powodują transformację małych, już istniejących naczyń kolateralnych w duże przewodzące tętnice o około 20-krotnie powiększonej średnicy [25]. ECs w tym przypadku mogą być postrzegane jako mechanoreceptory odpowiadające na działanie sił fizycznych. Odgrywają zatem istotną rolę w integracji sił mechanicznych z sygnałami molekularnymi [23].

W przebiegu arteriogenezy następuje zwiększona ekspresja monocytarnego chemotaktycznego czynnika białkowego 1 (MCP-1) wytwarzanego przez ECs, TGF-β, receptorów na ECs krążących monocytów. Okołonaczyniowe makrofagi wytwarzają MCP-1, zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF), TNF-α, proteiny przebudowujące ECM [25,26]. MCP-1 jest czynnikiem chemotaktycznym monocytów/makrofagów. TGF-β indukuje natomiast przez okołonaczyniowe monocyty syntezę innych czynników, takich jak PDGF i bFGF, które są mitogenami dla ECs i komórek mięśni gładkich. TNF-α tworzy z kolei środowisko zapalne [25]. Ostatecznie metaloproteinazy macierzy degradują otaczającą tkankę, dzięki czemu powstaje przestrzeń dla powiększonych naczyń [25]. W procesie arteriogenezy uczestniczy także GM-CSF, który hamując apoptozę, zwiększa czas przeżycia i funkcjonalność monocytów [19,25].

Wykazano, że waskulogeneza, angiogeneza i arteriogeneza zachodzą także po urodzeniu w dojrzałym niedokrwionym i niedotlenionym sercu. Analizując opracowywane i stosowane obecnie próby zmierzające do poprawy ukrwienia mięśnia sercowego u pacjentów z chorobą wieńcową należy zwrócić uwagę na główne różnice pomiędzy angiogenezą i arteriogenezą. Naczynia kolateralne powstające w wyniku arteriogenezy są dużymi o średnicy przekraczającej 200 μm tętnicami nasierdziowymi z dobrze rozwiniętą błoną środkową i przydanką, umożliwiającymi efektywny przepływ krwi. Formowanie tych naczyń jest ściśle ograniczo-



ne do miejsca zamknięcia lub zwężenia większej tętnicy nasierdziejowej (pomostowanie kolateralne). Kolaterale widoczne podczas angiografii u pacjentów z zaawansowanym zwężeniem głównych doprowadzających tętnic są przykładem arteriogenezy. W wyniku angiogenezy natomiast są formowane małe, wewnątrzmiokardialne naczynia o cienkiej ścianie z bardzo słabo wykształconą błoną środkową, których średnica nie przekracza 200 μm oraz prawdziwe włóściki o średnicy do 20 μm , zawierające jedynie pojedynczą warstwę śródbłona [9,21]. Kolaterale będące rezultatem arteriogenezy są naczyniami niskooporowymi, natomiast w wyniku angiogenezy uformowane zostaje łożysko wysokooporowe [19]. Głównym czynnikiem indukującym arteriogenezę jest zwiększone napięcie ścinające, natomiast w przypadku angiogenezy – hipoksja [25]. Rezultatem arteriogenezy są kolaterale tętnicze powstające daleko od niedokrwionego obszaru. Natomiast angiogeneza zachodzi na obwodzie niedokrwionej tkanki [10].

W przypadku niedokrwienia mięśnia sercowego z powodu zaawansowanego zwężenia tętnic wieńcowych obydwie te procesy, choć odmienne, mogą zachodzić jednocześnie [7]. Ponadto zarówno w przypadku arteriogenezy, jak i angiogenezy istotna jest obecność procesu zapalnego [10].

Wykazano, że supresja funkcji makrofagów niekorzystnie wpływa na zdolność zwiększenia unaczynienia [10]. Stwierdzono też, że zawał mięśnia sercowego, a więc martwica określonego obszaru myocardium, generuje reakcję zapalną, która sprzyja angiogenezie [10,23].

Różne chemokiny i czynniki wzrostu mają istotny wpływ na przedstawione procesy [7]. Silnie arteriogenicznymi cytokinami są MCP-1, GM-CSF, TGF- β [7,19,25] oraz łożyskowy czynnik wzrostu (PIGF) [15]. Najważniejsze czynniki wzrostu w procesie angiogenezy to: VEGF, kwasowy czynnik wzrostu fibroblastów (aFGF), HGF, angiopoetyny [2,7,10,16].

Interesująca jest również rola EPCs, które mogą uczestniczyć w procesie neowaskularyzacji. Zaobserwowano, iż pochodzące ze szpiku kostnego EPCs dostają się do krwi obwodowej w odpowiedzi na tkankowe niedokrwienie, a następnie uczestniczą w procesie waskulogenezy w tych obszarach. Komórki te przenikają do tkanki niedokrwionej oraz niedotlenionej, a następnie *in situ* dojrzewają i mogą uczestniczyć w tworzeniu nowych naczyń. Wykazują one również parakrynnie działanie sprzyjające angiogenezie [2]. Zaobserwowano, że bodźce endogenne, takie jak niedokrwienie/niedotlenienie bądź leczenie cytokinami pochodzenia egzogenne, przyczyniają się do mobilizacji EPCs. Mobilizację i rekrutację tych komórek wzmagają także VEGF, Ang-1, FGF, SDF-1, PIGF, Epo, G-CSF, GM-CSF oraz czynnik wzrostu komórek pierwotnych (SCF). W migracji i zagnieżdżaniu EPCs w miejscu docelowym uczestniczą także VEGF oraz SDF-1. Zagnieżdżanie i inkorporacja w obszarach uszkodzenia niedokrwionego zależą od ilości EPCs i ich zdolności do adhezji. Wykazano, że niektóre statyny sprzyjają adhezji EPCs, a ponadto pobudzają ich proliferację. Zaobserwowano, że przeszczep EPCs po zawale mięśnia sercowego inicjował neowaskularyzację, a EPCs pochodzenia ludzkiego wykazywały tendencję do umiejscawiania się w centrum strefy zawałowej. Wpływ na EPCs wy-

wierają także czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Na przykład palenie tytoniu okazało się ważnym niezależnym predyktorem redukcji ich ilości [22].

Poznanie mechanizmów oraz czynników wpływających na formowanie nowych naczyń krwionośnych m.in. w mięśniu sercowym jest istotne nie tylko w celu zrozumienia ogniw patogenetycznego wielu chorób w tym ch.w, ale również w celu poszukiwania nowych, efektywnych strategii ich leczenia.

Choroba wieńcowa jest najpoważniejszą przyczyną zgonów, u około 20–30% pacjentów z zaawansowaną jej postacią, stosowanie intensywnej farmakoterapii oraz standardowych technik rewaskularyzacji (PTCA i CABG) nie jest wystarczające [20]. Alternatywną metodą leczenia tych pacjentów jest rewaskularyzacja mięśnia sercowego techniką laserową (TMLR) oraz podejmowane w ostatnim latach próby terapeutycznej angiogenezy. W przeprowadzonych badaniach klinicznych u pacjentów z zaawansowaną ch.w. z użyciem różnych metod stosowano następujące czynniki wzrostu: VEGF, aFGF, bFGF, GM-CSF. Największą skuteczność obserwowano po zastosowaniu GM-CSF, który indukował formowanie dużych łączących naczyń tętniczych (arteriogenezę) [8].

Należy zaznaczyć, że również zastosowanie TMLR pobudzało angiogenezę. Wiadomo już, że ta metoda leczenia nie zapewnia utrzymania drożności wytworzonych w mięśniu sercowym kanałów, co wykazano w badaniach autopsyjnych. Natomiast w ich miejscach generowana jest reakcja zapalna z towarzyszącym uwalnianiem czynników proangiogenicznych, co indukuje pączkowanie naczyń krwionośnych [14,24].

Dotychczas nie udało się uzyskać znaczących i długotrwałych dobrych wyników z użyciem powyższych alternatywnych strategii rewaskularyzacji mięśnia sercowego. Obserwowano wprawdzie poprawę stanu klinicznego i zwiększoną perfuzję myocardium w badaniu SPECT (tomografia emisyjna pojedynczego fotonu) i MRI (obrazowanie techniką rezonansu magnetycznego), ale nie zarejestrowano różnic w przepływie podczas testów wysiłkowych. Lepsze wyniki (w tym zmniejszenie obszaru niedokrwienia indukowanego wysiłkiem) uzyskano po podaniu bFGF do tętnic wieńcowych [8].

Zwrócono również uwagę, iż terapeutyczna angiogeneza nie powinna być stosowana u pacjentów z krytycznym zwężeniem tętnicy wieńcowej, gdyż rozwój naczyń krążenia obocznego występuje dopiero po 2–3 tygodniach od podania czynnika wzrostu [6]. Ponadto nasuwają się pewne wątpliwości dotyczące efektywności procesu angiogenezy w niedokrwionym mięśniu sercowym. Nowe naczynia zapopatrują bowiem tkankę ziarninującą umiejscowioną w zębnie myocardium. Odpowiedź angiogenna jest przemijająca i polega na formowaniu naczyń o cienkiej, nie w pełni wykształconej ścianie, co może być niewystarczające do efektywnej poprawy ukrwienia tkanek. Zwiększona ekspresja VEGF w granicznych strefach zawału ostatecznie ustaje, a komórki uformowanego naczynia ulegają apoptozie, czego pozostałością jest nieunaczyniona blizna. Angiogeneza zachodzi lokalnie (w obrębie niedokrwionej tkanki), natomiast efektywny przepływ krwi utlenowanej odbywa się

przez naczynia tętnicze umiejscowione proksymalnie od miejsc niedokrwienia. Odpowiedź angiogenna utrzymuje się jedynie przez kilka tygodni, co jest uwarunkowane tymczasową zwiększoną ekspresją VEGF. Z kolei naczynia będące rezultatem arteriogenezy, funkcjonują przez nieokreślony długi czas po ustaniu ekspresji VEGF [15]. Małe naczynia, w tym sieci włósniczkowe, które powstają w wyniku angiogenezy tworzą krążenie wysokooporowe w porównaniu z głównymi zasilającymi tętnicami, co nie jest wystarczające do zapewnienia odpowiedniego przepływu przez niedokrwioną tkankę [19].

Dotychczasowe największe kontrolowane badania kliniczne: VIVA (VEGF in Ischemia for Vascular Angiogenesis) i FIRST (FGF Initiating Revascularization Support Trial) nie wykazały istotnych korzyści w postaci efektywnej poprawy niedokrwionego myocardium [20]. Opracowując nowe strategie terapeutyczne szczególnie nacisk należy więc położyć na pobudzenie formowania dużych przewodzących tętnic kolateralnych (arteriogenezę), a w mniejszym stopniu na angiogenezę [20]. Przypuszczalnie wysiłek fizyczny mógłby stać się optymalną metodą terapeutyczną w indukowaniu arteriogenezy, gdyż podczas treningu fizycznego wzrasta rzut serca oraz przepływ wieńcowy warunkujący zwiększenie napięcia ścinającego, działającego na śródbłonek tętnic kolateralnych [20]. Należy jednakże zaznaczyć, że przepływ kolateralny może zapewnić ponad 25% prawidłowego przepływu przez niezmienną tętnicę wieńcową, ale nie zrekompensuje go całkowicie [20].

W ostatnich latach zwrócono również uwagę na możliwość wykorzystania komórek macierzystych (SCs) w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych. SCs szpiku ludzi dorosłych mogą różnicować się do innych rodzajów komórek, w tym kardiomiocytów oraz ECs. Zjawisko to zostało nazwane plastycznością komórek macierzystych i może być użyteczne w działaniach zmierzających do poprawy ukrwienia i odbudowy mięśnia sercowego [1]. Wykazano, że SCs uczestniczą w formowaniu nowych naczyń za pośrednictwem waskulogenezy i angiogenezy w obszarze martwicy mięśnia sercowego. Mają one zdolność wszczepiania się do licznych narządów włączając serce i śródbłonek naczyniowy [1].

Pochodzące ze szpiku EPCs są wykrywalne we krwi obwodowej w prawidłowych, fizjologicznych warunkach. Ich ilość wzrasta po około 7 dniach od dokonania się zawału

mięśnia sercowego, podobnie jak VEGF [1]. Czynniki mobilizujące i przechodzenie tych komórek do szpiku kostnego są: SDF-1, SCF, G-CSF, VEGF, bFGF, Ang-1. Leczenie statynami pacjentów z chorobą wieńcową również zwiększało ilość EPCs we krwi obwodowej [1,11,18]. Uważa się, że do osiągnięcia optymalnego efektu niezbędna jest większa liczba tych komórek. Wykazano, że można do tego doprowadzić stosując G-CSF, a także namnażając je *ex vivo*. Wykorzystywano także metody wstrzykiwania SCs wyizolowanych ze świeżego szpiku kostnego do mięśnia sercowego (bez poprzedniego namnażania) bądź do tętnicy wieńcowej poddawanej plastyce. Po zastosowaniu terapii komórkami macierzystymi zaobserwowano regenerację mięśnia sercowego objętego martwicą oraz poprawę perfuzji tych obszarów [11,12].

W niektórych badaniach pojawiła się jednakże wątpliwość dotycząca różnicowania się SCs w inne rodzaje komórek. Zauważono, że stają się one w pełni zróżnicowane po połączeniu z wcześniej istniejącymi dojrzałymi komórkami. Częstość występowania takich fuzji nie jest znana i dobrze zrozumiana oraz nie wiadomo czy jest korzystna [1].

Z wykorzystaniem SCs w terapii ch.w. wiąże się obecnie wielkie nadzieje. Jednakże i w tym przypadku należy zwrócić uwagę na ewentualne działania niepożądane. Należy do nich między innymi możliwość wystąpienia mikrozawałów w przypadku zastosowania SCs namnażanych *ex vivo*, gdyż są one większe i mogą zatykać drobne naczynia. Istnieje również ryzyko pojawienia się tachyarytmii komorowych po wszczepieniu SCs bezpośrednio do myocardium. Ponadto nie wiadomo jeszcze czy mobilizowanie tych komórek *in vivo* z użyciem G-CSF jest bezpieczne, m.in. ze względu na możliwość restenozji tętnicy wieńcowej i destabilizacji blaszki miażdżycowej [11,12].

Mimo że w znacznym stopniu poznano mechanizmy sterujące procesami nowotworzenia naczyń, a zdobytą wiedzę próbuje się stosować w praktyce, wciąż rodzą się pytania jak dalece, bezpiecznie i efektywnie, mimo osiągnięć współczesnej nauki i techniki, można ingerować w ludzki organizm celem poprawy funkcjonowania poszczególnych narządów. Dotyczy to także niedokrwionego mięśnia sercowego. Być może nie dalsza, lecz najbliższa przyszłość wniesie nowe rozwiązania w leczeniu ch.w. poprzez stymulację procesu nowotworzenia naczyń.

PIŚMIENICTWO

- [1] Abbott J.D., Giordano F.J.: Stem cells and cardiovascular disease. *J. Nucl. Cardiol.*, 2003; 10: 403-412
- [2] Conway E.M., Collen D., Carmeliet P.: Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovasc. Res.*, 2001; 49: 507-521
- [3] Davis G.E., Bayless K.J., Mavila A.: Molecular basis of endothelial cell morphogenesis in three-dimensional extracellular matrices. *Anat. Rec.*, 2002; 268: 252-275
- [4] Distler J.H., Hirth A., Kurowska-Stolarska M., Gay R.E., Gay S., Distler O.: Angiogenic and angiostatic factors in the molecular control of angiogenesis. *Q. J. Nucl. Med.*, 2003; 47: 149-161
- [5] Jaquet K., Krause K., Tawakol-Khodai M., Geidel S., Kuck K.H.: Erythropoietin and VEGF exhibit equal angiogenic potential. *Microvasc. Res.*, 2002; 64: 326-333
- [6] Khan T.A., Sellke F.W., Laham R.J.: Therapeutic Angiogenesis for Coronary Artery Disease. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.*, 2002; 4: 65-74
- [7] Koerselman J., van der Graaf Y., de Jaegere P.P., Grobbee D.E.: Coronary collaterals: an important and underexposed aspect of coronary artery disease. *Circulation*, 2003; 107: 2507-2511
- [8] Kopff A., Drożdż J., Kasprzak J.: Terapeutyczna angiogeneza w chorobie wieńcowej. *Pol. Przegl. Kardiol.*, 2002; 4: 63-66
- [9] Laham R.J., Rezaee M., Post M., Novicki D., Sellke F.W., Pearlman J.D., Simons M., Hung D.: Intrapericardial delivery of fibroblast growth factor-2 induces neovascularization in a porcine model of chronic myocardial ischemia. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2000; 292: 795-802
- [10] Laham R.J., Simons M., Sellke F.: Gene transfer for angiogenesis in coronary artery disease. *Annu Rev. Med.*, 2001; 52: 485-502
- [11] Lee M.S., Makkar R.R.: Stem-cell transplantation in myocardial infarction: a status report. *Ann. Intern. Med.*, 2004; 140: 729-737
- [12] Matsubara H.: Risk to the coronary arteries of intracoronary stem cell infusion and G-CSF cytokine therapy. *Lancet*, 2004; 363: 746-747



- [13] Morishita R.: Recent progress in gene therapy for cardiovascular disease. *Circ. J.*, 2002; 66: 1077–1086
- [14] Mueller X.M., Tevæarai H.T., Genton C.Y., Chaubert P., von Segesser L.K.: Is an endocardial connection necessary for growth factor induced angiogenesis in transmyocardial laser revascularization? *Asaio J.*, 2001; 47: 662–666
- [15] Nagy J.A., Dvorak A.M., Dvorak H.F.: VEGF-A(164/165) and PlGF: roles in angiogenesis and arteriogenesis. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2003; 13: 169–175
- [16] Ratajska A.: Rozwój osobniczy naczyń wieńcowych oraz niektóre zagadnienia jego regulacji. *Post. Biol. Kom.*, 2002; 29: 503–523
- [17] Ribatti D., Vacca A., Presta M.: The discovery of angiogenic factors: a historical review. *Gen. Pharmacol.*, 2000; 35: 227–231
- [18] Satchell S.C., Mathieson P.W.: Angiopoietins: microvascular modulators with potential roles in glomerular pathophysiology. *J. Nephrol.*, 2003; 16: 168–178
- [19] Scholz D., Cai W.J., Schaper W.: Arteriogenesis, a new concept of vascular adaptation in occlusive disease. *Angiogenesis*, 2001; 4: 247–257
- [20] Seiler C.: The human coronary collateral circulation. *Heart*, 2003; 89: 1352–1357
- [21] Syed I.S., Sanborn T.A., Rosengart T.K.: Therapeutic angiogenesis: a biologic bypass. *Cardiology*, 2004; 101: 131–143
- [22] Szmítko P.E., Fedak P.W., Weisel R.D., Stewart D.J., Kutryk M.J., Verma S.: Endothelial progenitor cells: new hope for a broken heart. *Circulation*, 2003; 107: 3093–3100
- [23] Tabibiazar R., Rockson S.G.: Angiogenesis and the ischaemic heart. *Eur. Heart J.*, 2001; 22: 903–918
- [24] Tandar A., Saperia G.M., Spodick D.H.: Direct myocardial revascularization and therapeutic angiogenesis. *Eur. Heart J.*, 2002; 23: 1492–1502
- [25] Van Royen N., Piek J.J., Schaper W., Bode C., Buschmann I.: Arteriogenesis: mechanisms and modulation of collateral artery development. *J. Nucl. Cardiol.*, 2001; 8: 687–693
- [26] Wahlberg E.: Angiogenesis and arteriogenesis in limb ischemia. *J. Vasc. Surg.*, 2003; 38: 198–203