

Rola endoteliny - peptydu naczyniospastycznego w patomechanizmie schorzeń naczyniowych mózgu

The role of endotheline - a vasospastic peptide in the pathomechanism of cerebral vascular disorders

KRYSTYNA PIERZCHAŁA, RADOSŁAW GAWLIK, ZOFIA PIELA

Z II Katedry i Kliniki Neurologii oraz z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Alergologii Śląskiej AM w Zabrze

STRESZCZENIE: *Endotelina jest nowo odkrytym peptydem o bardzo silnym działaniu wazospastycznym. Przedstawiono przegląd dotychczasowych badań dotyczących mechanizmu działania endoteliny i poglądy różnych autorów na jej rolę w patomechanizmie schorzeń naczyniowych układu nerwowego.*

SUMMARY: *Endotheline is a newly discovered peptide with a very strong vasospastic action. An overview of hitherto conducted research on the endotheline mechanism of action is presented, as well as various views on its role in the pathomechanism of vascular disorders of the nervous system.*

Słowa kluczowe: endotelina

Key words: endotheline

W 1988 r. Yanagisawa i wsp. wyizolowali z hodowli komórek śródbłonka tętnic nowy peptyd, który nazwano endoteliną (ET) (14). Istnieją poważne przesłanki, aby przypuszczać, że jest to nowa substancja wpływająca lokalnie i ogólnie na regulację w układzie sercowo-naczyniowym, biorąca udział w patofizjologii różnych stanów zdrowia i choroby tego układu. Badania wykazały, że jest to najsilniejszy wśród dotychczas poznanych związków kurczących naczynia, o sile 10-krotnie większej niż angiotensyna II (11, 14). Dotychczas wykryto i częściowo poznano trzy, występujące u ssaków izopeptydy endoteliny (ET-1, ET-2, ET-3). O różnicach między nimi decyduje ilość aminokwasów tworzących mostki dwusiarczkowe (w przypadku ET-2 dotyczy to dwu aminokwasów, a w przypadku ET-3 sześciu).

Najlepiej poznano ET-1 produkowaną głównie przez komórki śródbłonka. Jej prekursorem jest polipeptyd 203 aminokwasowy, z

którego w wyniku działania enzymów proteolitycznych powstaje substancja zwana dużą endoteliną składająca się z 39 aminokwasów. Pod wpływem enzymu konwertującego endotelinę - ECE, duża endotelina zamienia się we w pełni aktywny peptyd zbudowany z 21 aminokwasów.

Stosując metody immunohistochemiczne wykazano obecność endoteliny w hodowli ludzkich monocytów, makrofagów, limfocytów, aktywowanych wielojądrzastych leukocytów, komórek śródbłonka oddechowego i astrocytów. W wymienionych tkankach endotelina wydaje się pełnić rolę czynnika o właściwościach pobudzających proliferację oraz czynnika chemotaktycznego, uczestniczącego w miejscowych mechanizmach regulacyjnych (1).

Yashimata wykazał, że w hodowli komórek śródbłonka naczyń mózgowych uwalnianie endoteliny następuje przeważnie przez błonę podstawną, co wskazywałoby, że uwalnianie

następuje w pewnym oddaleniu od światła naczyń w kierunku mięśni gładkich naczyń.

Wiklund wykazał, że ET-1 indukuje transmisję w obrębie receptorów adrenergicznych i cholinergicznym. Stąd duża gęstość receptorów wiążących endotelinę w pobliżu jądra pasma samotnego, chemoreceptorów kłębaka szyjnego, zwojów szyjnych. Obecność ET-1 stwierdzono również w płynie mózgowo-rdzeniowym, tkance mózgowej, łożysku, błonie śluzowej nosa (2). Przeprowadzone dotychczas badania wykazały, że ET-1 poza działaniem naczynioskurczowym kurczy również mięśnie gładkie oskrzeli oraz pobudza proliferację mięśni gładkich, fibroblastów, a także reguluje funkcje mikrofibroblastów. Ponadto powoduje uwalnianie przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP) i zmniejsza wydzielanie reniny (8).

Yanagisawa, Luscher zaobserwowali zwiększone wytwarzanie się ET pod wpływem stresu, jak to się dzieje z angiotensyną II, wazopresyną, adrenaliną, transformującym GF beta, erytropoetyną, trombiną, interleukiną 2, interleukiną 6 (3, 6, 11, 14). Podwyższone poziomy endoteliny stwierdzono w popłuczykach pęcherzykowo-oskrzelikowych u pacjentów z przewlekłym nadciśnieniem płucnym, w surowicy chorych z nadciśnieniem tętniczym, zawałem mięśnia sercowego, anginą Prinzmetala, niewydolnością nerek, cukrzycą insulinozależną oraz podczas napadu migreny.

Działanie naczynioskurczowe ET rozpoczyna się powoli i utrzymuje długo w wyniku bardzo trwałego połączenia ze swoistym receptorem endotelinowym. Zgodnie z propozycją Komitetu Mianownictwa Receptorów i Klasyfikacji Leków wyróżniamy dwa rodzaje receptorów endotelinowych: opisany przez Arai receptor ET-a, selektywny, będący receptorem mięśni gładkich naczyń oraz ET-b zbadany przez Sakurai. Obecność receptorów wykryto w tkankach: mózgu, nerek, płuc, serca, komórek mięśni gładkich oskrzeli. Mechanizmu naczynioskurczowego działania ET upatrywany jest w aktywacji kanałów wapniowych i w zwiększonym wpływie zewnątrzko-

mórkowego Ca^{2+} do komórek (4). Potwierdzają to wyniki badań dotyczące farmakologicznej modyfikacji tego efektu przez blokery kanałów wapniowych (nimodypina, cynaryzyna) (9). W kolejnych badaniach autorzy tłumaczą efekt naczynioskurczowy aktywacją fosfolipazy C po poprzednim połączeniu z białkiem G. W wyniku tej reakcji powstaje fosfoinozynol i przejściowo wzrasta stężenie śródkomórkowe wapnia. W naczyniach płucnych zaobserwowano dwojakie działanie ET, zależne od jej stężenia. Niskie, powodujące rozszerzenie naczyń poprzez aktywację ATP-zależnych kanałów potasowych i wysokie, powodujące silny skurcz tych naczyń. Od czasu badań Yanagisawy znana jest obecność rodziny endotelin w ośrodkowym układzie nerwowym. Wykazano, że pod ich wpływem dochodzi m. in. do zwiększenia przepuszczalności naczyń mózgowych i do obniżenia regionalnego przepływu mózgowego do poziomu patologicznie niskiego powodującego niedokrwienie tkanki mózgowej (7). Badania histochemiczne prowadzone w stanach niedokrwienia tkanki mózgowej, wykazały wzrost immunoreaktywności ET-1 i ET-2 w astrocytach (12).

Oprócz ważnej roli neurofizjologicznej ET wydaje się być również czynnikiem neurotoksycznym w ośrodkowym układzie nerwowym. Wpływ na funkcje mózgu endotelina wywiera także poprzez swą metaboliczną aktywność, m.in. indukując syntezę NO oraz aktywując cyklazę guanylową. W konsekwencji dochodzi do zwiększenia komórkowego poziomu cGMP - przekaźnika warunkującego pobudliwość neuronalną. Stąd też wynika stymulujący wpływ ET na mechanizmy drgawkowe i hipermetabolizm tkanki mózgowej. Gross, Wearer i wsp. wykazali indukcję hipermetabolizmu glukozy zarówno w istocie białej i szarej podając ET-1 dotkankowo w różne okolice mózgu oraz badając *in vitro* uszkodzenie mózgu w czasie stanu hipoglikemiczno-niedokrwiennego (4). Przeprowadzone badania na modelu zwierzęcym wskazują również, że ET wpływa na przepu-

szczalność bariery krew-mózg, której głównym składnikiem są astrocyty i kapilary mózgowe. W warunkach fizjologicznych śródbłonek naczyń mózgowych cechuje się jednorodnym obrazem morfologicznym, zwartością połączeń (2). Stanimirovic, McCarron na podstawie swych badań sugerują, że nadmierne uwalnianie ET-1 może uczestniczyć w zmianach przepuszczalności bariery krew-mózg w przebiegu udarów mózgowych lub nadciśnienia tętniczego (10).

Ziv, Fleminger i wsp. na podstawie przeprowadzonych badań wykazali wyraźny wzrost poziomu osoczowej ET-1 w ostrych udarach niedokrwiennych. Według tych autorów ET odgrywa znaczącą rolę w patogenezie udaru niedokrwiennego. Osiąga ona najwyższe wartości w ciągu 24 godzin od początku zachorowania i ma tendencje do korelacji z ciężkością ubytku neurologicznego. Przyczyny wzrostu poziomu osoczowej ET-1 indukowanego udarem upatrywane są zarówno w uszkodzeniu tkanki nerwowej, jak i mniejszych naczyń. Ziv, Fleminger i wsp. uważają, że produkcja ET przez układowy śródbłonek naczyniowy ulega nasileniu w odpowiedzi na uogólniony stres wywołany ostrym zawałem mózgu (w tym procesie czynnikiem uwalniającym ET-1 byłaby adrenalina) oraz hipoksją, jak i redukcją ciśnienia perfuzyjnego na skutek spadku regionalnego przepływu krwi, co również stymuluje produkcję ET. Ponadto przypuszcza się, że podwyższone poziomy osoczowej ET są następstwem uszkodzenia komórek w obszarze zawału mózgu. Rozważany jest również związek między podwyższonym stężeniem trombiny w rejonie niedokrwiennym a nadmiernym uwalnianiem ET-1. ET, jako silny czynnik wazospastyczny może wywołać skurcz kolaterali naczyniowych i przyczynić się do nasilenia zaburzeń krążenia z dalszą redukcją regionalnego przepływu krwi i powiększeniem rozmiarów ogniska zawałowego oraz pogorszenia przebiegu choroby (15). Endotelinowe peptydy traktowane są również jako potencjalna przyczyna skurczu naczyniowego towarzyszącego krwotokowi

podpajęczynówkowemu. Brak jest jednak jednolitego poglądu na ten temat. Istnieją prace wykazujące zarówno podwyższone, jak i prawidłowe wartości poziomu ET w surowicy (5). Nierozstrzygnięty zostaje problem ewentualnego wzrostu poziomu endoteliny wskutek chirurgicznie indukowanych zaburzeń naczyniowych, w trakcie operacyjnego leczenia krwotoków podpajęczynowych. W obliczu tych faktów, spazm naczyniowy występujący po krwotoku podpajęczynówkowym, należy traktować jako skutek działania wielu czynników.

Dalsze badania dotyczące produkcji i aktywności ET - silnego peptydu naczyniospastycznego otworzą, być może, możliwości rozwoju nowego kierunku leczenia schorzeń naczyniowych układu nerwowego.

PIŚMIENNICTWO

1. Appleton I., Tomlinson A. i wsp.: Effect of endothelin-1 on croton oil induced granulation tissue in the rat. A pharmacologic and immunohistochemical study. *Lab. Invest.* 1992, 67, 677-679.
2. Duřiev. Trautmann O., Federici C. i wsp.: Nitric oxide and endothelin secretion by brain microvessel endothelial cells: regulation by cyclic nucleotides. *I-Cell-Physiol.* 1993, Apr., 155(1), 104-111.
3. Emori T., Hirata Y. i wsp.: Secretory mechanism of immunoreactive endothelin in cultured bovine endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1989, 160, 93.
4. Gross P.M., Wearer D.F. i wsp.: Potent metabolic stimulation of septal gray and cerebral white matter in vivo by intraventricular endothelin and nitric oxide. *Biochem. Res. Commun.* 1993, Feb. 15, 190(3), 975-981.
5. Hamann G., Isenberg E. i wsp.: Absence of elevation of big endothelin in subarachnoid haemorrhage. *Stroke* 1993, 24, 383-386.
6. Luscher T.F., Yang Z.: Endothelin induced vasoconstriction and calcium antagonists. I. *Hum. Hypertens.* 1992, 6, suppl. 2, 3-8.
7. Macrae I.M., Robinson M.I. i wsp.: Endothelin-1 - induced reductions in cerebral blood flow: dose dependency, time course, and neuropathological consequences. I. *Cereb. Blood. Flow. Metab.* 1993, 13, 2, 276-284.
8. Mantymaa P.I., Leppalanto H. i wsp.: Endothelin stimulates basal and stretch-induced atrial natriuretic peptide secretion from the perfused rat heart. *Endocrinology* 1990, 126, 587.
9. Nikolor R., Maslarova I. i wsp.: Effectes of intracerebroventricular endothelin-1 on CNS and cerebral hypoxia on CNS and their modification by cinnarizine.

- Methods. *Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1992, 14, 8, 577-583.
10. Stanimirovic D.B., McCarron R. i wsp.: Endothelins release ^{51}Cr from cultured human cerebrovascular endothelinum. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993, Feb., 26, 191(1), 1-8.
 11. Vane I.R., Anggard E. i wsp.: Regulatory functions of the vascular endothelinum. *N. Engl. J. Med.* 1990, 323, 27-36.
 12. Yamashita K., Kataoka Y. i wsp.: Increased production of endothelins in the hippocampus of stroke-prone spontaneously hypertensive rats following transient forebrain ischemic histochemical evidence. *Cell. Mol. Neurobiol.* 1993, Feb., 13, 1, 15-23.
 13. Yamashita Y., Ogawa M. i wsp.: Interleukin 6 stimulates the production of immunoreactive endothelin 1 in human breast cancer cells. *Res.* 1993, 35, 464-467.
 14. Yanagisawa M. i wsp.: A potent novel vasoconstrictive peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988, 332, 411-415.
 15. Ziv I., Fleming G. i wsp.: Increased plasma endothelin-1 in acute ischemic stroke. *Stroke* 1992, 23, 7, 1014-1016.

*Adres: Dr Krystyna Pierzchała, II Klinika Neurologii I.A.M.,
ul. 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze*