

Angiogeneza w przewlekłych chorobach wątroby

Angiogenesis in chronic liver disease

Michał Petelenz¹, Anna Boroń-Kaczmarek²

¹ Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Biomedycznych Śląskiej Akademii Medycznej, Sosnowiec

² Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Pomorskiej Akademii Medycznej, Szczecin

Summary: Angiogenesis is the formation of new blood vessels from the pre-existing ones. It has been shown in molecular level investigations that changes in sera concentration of angiogenesis mediators could be used as promising markers in liver pathology. Pro- and anti-angiogenesis agents combined with conventional therapy have been approved for the treatment of some kinds of cancer. The review of investigations on angiogenesis regarded to onset and progression of liver pathology has been performed.

Słowa kluczowe: angiogeneza • przewlekłe choroby wątroby • marskość wątroby • rak wątrobowo-komórkowy • naczyniowy endotelialny czynnik wzrostu

Key words: angiogenesis • chronic liver disease • liver cirrhosis • hepatocellular carcinoma • vascular endothelial growth factor

Adres do korespondencji: Michał Petelenz, Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Biomedycznych Śląskiej Akademii Medycznej, Pl. Medyków 1, Sosnowiec, Polska, e-mail: mpet@sla.com.pl

Wprowadzenie

Waskulogeneza polega na powstawaniu naczyń w wyniku migracji endotelialnych komórek progenitorowych szpiku do obszarów niedokrwienych, gdzie ulegają transformacji do komórek endotelialnych. *Angiogeneza* obejmuje proces tworzenia naczyń z komórek śródbłonka. Oba procesy przebiegają bardzo dynamicznie w okresie rozwoju płodowego. U osób dorosłych angiogeneza jest zjawiskiem powszechnym zarówno w warunkach fizjologii jak i patologii [1].

Fizjologicznie, najbardziej aktywna jest u kobiet przez kilka dni każdego miesiąca podczas owulacji, dojrzewania ciała żółtego, regeneracji endometrium, oraz w czasie ciąży w okresie rozwoju łożyska [1].

W patologii, powszechnie aktywowana jest w procesie gojenia się ran, jak również w przebiegu procesów zapalnych o różnej etiologii. Stanowi także jeden z podstawowych mechanizmów w rozwoju choroby nowotworowej. Bodźcem aktywującym angiogenezę jest niedokrwienie tkanki. Nowopowstająca sieć naczyń krwionośnych, mająca tworzyć dodatkowe ukrwienie, w istocie jest strukturalnie i funkcjonalnie różna od fizjologicznej. Rozpłem naczyń, m. in. poprzez stymulację fibroblastów, przyczynia się do włóknienia narządu prowadząc do jego przebudowy [1,2].

Istotą ogólnoustrojową procesów towarzyszących angiogenezie jest zaburzenie równowagi między czynnikami stymulującymi i hamującymi ten proces, jak i jej wpływ na metabolizm

czynników wazoaktywnych – kurczących i rozkurczających naczyń. W niedokrwionej tkance, w wyniku ekspresji genów i wydzielania czynników wzrostu, komórki endotelialne ulegają ekspansji i nowe naczynia wnikają do tych tkanek. W tym rozumieniu angiogeneza jest mechanizmem obronnym, zapobiegającym niedokrwieniu tkanek i ułatwiającym dopływ krwi wraz z komórkami immunologicznymi do miejsca objętego chorobą i niedokrwieniem [1–5].

Angiogeneza odgrywa kluczową rolę w wielu chorobach. W przypadku tkanki nowotworowej skutki tego procesu obracają się przeciwko gospodarzowi. Z poznaniem procesów angiogenezy łączy się nadzieje na zrozumienie molekularnych i komórkowych mechanizmów powstawania chorób, a modyfikacje farmakologiczne czynników wpływających na angiogenezę stają się jednym z celów nowoczesnej terapii [1,5].

Patomechanizm angiogenezy

W warunkach fizjologicznych proces angiogenezy jest regulowany przez liczne czynniki pro- i antyangiogenne, które pozostają w równowadze, skutkiem czego proces ten służy jedynie regeneracji śródbłonka naczyń. W warunkach patologii dochodzi do dysproporcji między tymi czynnikami. Efektem zwiększonej syntezy lub degradacji staje się względne zwiększenie bądź zmniejszenie stężenia, względny niedobór albo nadmiar niektórych z nich. Powstające zależności są wynikiem dużej liczby czynników pobudzających względnie hamujących komórki śródbłonka w sposób bezpo-

Tabela 1. Wybrane czynniki regulujące angiogenezę.

Czynniki pobudzające angiogenezę	Czynniki hamujące angiogenezę
Transformujący czynnik wzrostowy – TGF (transforming growth factor)	Czynnik wzrostowy guza – TGF- β (tumor growth factor β)
Płytkowy czynnik wzrostowy – PDGF (platelet derived growth factor)	Specyficzny inhibitor kinazy tyrozynowej (pd 98059)
Czynnik martwicy nowotworów – TNF (tumor necrosis factor)	Angiostatyna
Zasadowy czynnik wzrostu fibroblast – bFGF (basic fibroblast growth factor)	Fumagilina
Naczyniowy czynnik wzrostowy śródbłonna – VEGF (vascular endothelial growth factor)	2-metoksyestradiol
Czynnik wzrostu hepatocytów – HGF (hepatocyte growth factor)	Endostatyna
Czynnik wzrostowy łożyska – PLGF (placental growth factor).	Tumstatyna
Interleukiny: IL-1, IL-6, IL-12	Wazostatyna

średni czy pośredni przez stymulację komórek gospodarza do produkcji i uwalniania czynników wzrostowych [1].

Wymienione w Tabeli 1 czynniki działają na drodze autokrynej lub parakrynej, synergistycznie bądź antagonistycznie w indukowaniu angiogenezy zarówno *in vitro* jak *in vivo*. Oddziaływanie parakryjne dotyczy sąsiadujących komórek, natomiast działanie autokryjne powoduje wzrost aktywności samych komórek śródbłonna. Oddziaływanie endogenne skutkuje zmianą aktywności czynników regulujących angiogenezę. W regulacji angiogenezy uczestniczą składniki macierzy zewnątrzkomórkowej, czynniki fibrynolityczne oraz trombospondyny wydzielane przez komórki epitelialne, jak również mediatory takie jak: adenozyzna, nikotynamid, prostaglandyny [1,4,6].

Ścisłe powiązanie z angiogenezą mają czynniki krzepnięcia, dzięki którym następuje degradacja elementów macierzy zewnątrzkomórkowej i błony podstawnej umożliwiając migrację komórek śródbłonna i formowanie naczyń. Trawiąc wiązania peptydowe składniki te przekształcają w formy aktywne prekursorów czynników wzrostu [6,7]. Część czynników zmienia swoje oddziaływanie w zależności od warunków panujących w tkankach. I tak przykładowo, transformujący czynnik wzrostowy beta (transforming growth factor β – TGF β) hamuje wzrost komórek śródbłonna *in vitro*, jednak w komórkach zmienionych zapalnie może pośrednio stymulować angiogenezę poprzez wpływ na zwiększenie syntezy czynnika martwicy nowotworów alfa (tumor necrosis factor – TNF α) czy płytkowego czynnika wzrostowego (platelet derived growth factor – PDGF) [8,9].

Obecnie, za jeden z głównych czynników regulujących proces zarówno angiogenezy jak i waskulogenezy uważany jest

naczyniowy endotelialny czynnik wzrostu (vascular endothelial growth factor – VEGF) stanowiący sygnał do wzrostu naczyń [10,11]. Odgrywa on dominującą rolę wśród czynników stymulujących angiogenezę i jest pierwszym opisanym czynnikiem wzrostu naczyń. Występuje w postaci glikozylowanego dimeru złożonego z monomerów o masie 24 kDa. VEGF strukturalnie nie jest jednorodny, gdyż w jego skład wchodzi cztery homologiczne białka – VEGF A, B, C oraz D. Różnią się one powinowactwem wiązania z receptorami VEGF. Najbardziej zmienną ekspresję wykazuje VEGF A, którego kodujący gen zlokalizowany jest w 6 chromosomie. W zależności od sposobu składania mRNA, możliwe jest występowanie kilku izoform VEGF A, różniących się długością łańcucha aminokwasowego. Najbardziej rozpowszechnioną, syntetyzowaną przez wiele typów komórek, aktywną biologicznie formą jest VEGF 165. VEGF 121, 145 i 165 – wydzielane przez komórki śródbłonna jako substancje wolne. Pozostałe niewymienione izoformy wiązane są na powierzchni endotelium przy udziale domeny heparynowej [3,5,10]. Ekspresja genu dla VEGF B ma miejsce już we wczesnym okresie życia płodowego w chromosomie 11. VEGF C syntetyzowany jest w formie białka prekursorowego i jego gen jest zlokalizowany w chromosomie 4. VEGF C jest konieczny w rozwoju embrionalnym w procesie tworzenia naczyń limfatycznych. Wykazuje działanie mitogenne i ochronne w stosunku do komórek śródbłonna zarówno naczyń limfatycznych jak i krwionośnych [3]. VEGF D wykazuje działanie mitogenne podobne do działania VEGF C. Jego gen jest zlokalizowany w chromosomie X. Czynnik ten jest głównie syntetyzowany w komórkach płuc, serca, mięśni szkieletowych, jelita cienkiego i części jelita grubego – okrężnicy. Endotelialny czynnik wzrostu wiąże się z trzema receptorami kinazy tyrozynowej – VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor), oznaczonymi kolejno jako VEGFR-1, VEGFR-2 oraz VEGFR-3 [11]. Rozpuszczalna forma receptora VEGFR-1 stanowi naturalny inhibitor VEGF. Ulega on ekspresji głównie w komórkach śródbłonna, makrofagach, jak i monocytach, odgrywając znaczącą rolę w hematopoezie oraz rekrutacji monocytów. Stanowiąc czynnik działający miejscowo, bierze udział w utrzymywaniu prawidłowej morfologii naczyń krwionośnych, a w okresie ciąży stanowi receptor dla łożyskowego czynnika wzrostu. Zwiększona ekspresja VEGFR-1 towarzyszy hipoksji [3,4,10]. Głównym pośrednikiem odpowiadającym za mitogenne oraz angiogenne właściwości endotelialnego czynnika wzrostu naczyń krwionośnych jest VEGFR-2, wydzielany przez komórki endotelialne, megakariocyty, płytki krwi, a w trakcie życia płodowego przez komórki hematopoetyczne. We wszystkich embrionalnych komórkach śródbłonna naczyń limfatycznych znajduje się VEGFR-3 biorący udział w limfangiogenezie. VEGFR-3 w znacznie silniejszym stopniu niż VEGFR-2 wiąże formy VEGF B oraz C, jednak w przeciwieństwie do pozostałych receptorów nie rozpoznaje formy VEGF A [3,4,10,11]. Z samej budowy i właściwości izoform VEGF jak i zależnych receptorów usytuowanych w różnych tkankach wynika, że mechanizmy procesu angiogenezy są różne i zależą od rodzaju tkanki oraz procesu patologicznego, jaki się w niej toczy. Jednak głównym czynnikiem odpowiedzialnym za stymulację syntezy VEGF jest niedotlenienie, które indukuje syntezę czynników transkrypcyjnych (hypoxia-inducible factor – HIF) [11].

Na podłożu genetycznym następuje również inaktywacja niektórych genów supresorowych, co wywołuje dodatnią regulację czynników proangiogennych, czego skutkiem jest ak-



tywacja onkogenów. Tłumaczy to aktywację angiogenezy w wyniku szybkiego podziału komórek guza nowotworowego oraz wzajemne relacje sprzyjające jego rozwojowi.

Czynników tych nie można rozpatrywać oddzielnie, gdyż stanowią ściśle powiązane zależności z białkami wytwarzanymi przez supresorowy gen nowotworowy VHL (von Hippel-Lindau), który w warunkach fizjologicznych produkuje białka odpowiadające za degradację HIF. W mutacji genu VHL dochodzi do nadmiernej ekspresji HIF, a w konsekwencji do reakcji typowych dla hipoksji [3,5,8,11].

Pozostałe czynniki prozapalne wymienione w Tabeli 1, w szczególności IL-1 α , IL-6 oraz TNF, mają istotny wpływ na wytwarzanie VEGF. Czynniki te powodują wzrost ekspresji cząsteczek adhezyjnych oraz chemokin. Na tej drodze indukowane są monocyty, makrofagi i płytki krwi, które stymulują uwalnianie, oprócz VEGF, fibroblastycznego czynnika wzrostu, angiopoetyny czy też łożyskowego czynnika wzrostu [3,8,12–14].

Dodatkowym źródłem czynników angiogennych, pobudzanych przez płytkowy czynnik wzrostu, jest zrąb tkanki nowotworowej zawierający komórki fibroblastyczne oraz komórki immunologiczne powiązane z czynnikami zapalnymi.

W przypadku chorób nowotworowych, nadmierna stymulacja angiogenezy, „wymykająca się” spod kontroli czynników hamujących, przekształca ją ostatecznie w waskulogenezę stanowiącą proces ogólnoustrojowy. Powiązane z nowotworem czynniki wydzielane przez fibroblasty, takie jak VEGF oraz PIGF, odpowiedzialne są za rekrutację komórek pochodzących ze szpiku kostnego, odpowiadających za syntezę prekursorów komórek endotelialnych [11]. Komórki te, łącząc się z VEGFR-2, stymulują syntezę kolonii komórek endotelialnych oraz tworzenie sieci nowych naczyń krwionośnych [15]. Aktywacja VEGFR-2 inicjuje w komórkach śródbłonka przemiany biochemiczne, kończące się podziałem tych komórek. Aktywowane komórki śródbłonka produkują metaloproteazy (matrix metalloproteinases – MMPs), które uwolnione do otaczających tkanek odpowiadają za degradację zewnątrzkomórkowej macierzy oraz białek błony podstawnej. Również VEGF, stymulując kinazę Src, powoduje rozrywanie kadheryn łączących komórki między sobą oraz chroni komórki śródbłonka przed apoptozą [11,16,17].

W powiązaniu z działaniem VEGF i specyficznych receptorów występujących na powierzchni śródbłonka możliwa staje się dalsza integracja komórek endotelialnych [1,3,14]. Ostatecznie komórki zorganizowane zostają w podłużną rurkę przekształcającą się w dojrzałe naczynie. Przewlekła aktywacja komórek śródbłonka do podziałów prowadzi do przebudowy istniejących oraz powstawania nowych naczyń krwionośnych, przyczyniając się do wzrostu ich przepuszczalności [1]. W ten sposób VEGF, wytwarzany w dużych ilościach przez nowotwór, staje się czynnikiem odpowiedzialnym za przerywanie bariery śródbłonka umożliwiające komórkom nowotworowym opuszczenie łożyska naczyniowego i tworzenie przerzutów.

W przypadku uszkodzenia śródbłonka naczyń nie można pominąć udziału układu krzepnięcia krwi zarówno w tamowaniu wypływu krwi jak i w naprawie ściany naczyń krwionośnych. Oba te procesy są ściśle ze sobą powiązane [8]. Kluczowym enzymem obu procesów jest trombina wpływająca

na przekształcanie fibrynogeny w fibrynę oraz na indukcję angiogenezy poprzez uwalnianie metaloproteinaz, w tym urokinazowego aktywatora plazminogenu. Enzym ten wciąga w proces angiogenezy płytki krwi, powodując ich aktywację w obszarze przylegającym do skrzepu. Aktywowane płytki krwi uwalniają czynniki stymulujące angiogenezę takie jak: VEGF, angiopoetyna-1, fosforylowana tymidyna, sfingozyna. Opisany wcześniej VEGF wpływa w sposób pośredni na proces formowania skrzepu poprzez zwiększenie przepuszczalności naczyń krwionośnych oraz zwiększoną ekspresję czynników tkankowych na powierzchni komórek endotelialnych. Czynniki te, aktywując kaskadę krzepnięcia, sprzyjają dalszej adhezji płytek krwi. Proces ten w konsekwencji prowadzi do migracji proliferujących komórek endotelialnych w miejsce formującej się fibryny oraz odpowiedzialny jest za formowanie skrzepu, którego stabilność zależy od wnikania „kielkujących” naczyń krwionośnych do jego wnętrza [8]. Aby utrzymać stan równowagi, płytki krwi stymulują również inhibitory angiogenezy, do których należą: angiostatyna, inhibitor aktywatora plazminogenu, czynnik wzrostu hepatocytów, trombospondyna-1 (thrombospondin-1 – TSP1) [8]. Inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu typu pierwszego (plasminogen activator inhibitor type 1 – PAI-1) jest wydzielany przez płytki krwi, a jego obecność zapobiega przekształcaniu się plazminogenu w plazminę. Białko to bezpośrednio reguluje angiogenezę w tkankach objętych procesem chorobowym. Jest ono zarówno jej inhibitorem, jak i aktywatorem. W pierwszym przypadku komórki śródbłonka wymagają aktywatora uroplazminogenu oraz plazminy do degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej, z kolei w drugim rozkład plazminy kontrolowany przez PAI-1 pozwala na stabilizację otaczającej macierzy oraz zgromadzenie się komórek endotelialnych w podłużny tunel [6,8].

Inhibitory angiogenezy dodatkowo bezpośrednio hamują działanie bFGF oraz VEGF poprzez łączenie się z ich specyficznymi domenami. Zmniejszają adhezję, hamują migrację i proliferację komórek endotelialnych oraz przyczyniają się do ich apoptozy. Angiostatyna, przez wiązanie tkankowego aktywatora plazminogenu, powoduje hamowanie migracji komórek śródbłonka [8].

Angiogeneza w chorobach wątroby

Wątroba jest narządem pełnej integracji anatomicznej i czynnościowej tkanki narządowej (wątrobowej) i naczyniowej, bowiem ściany naczyń zatokowego stanowią rzędy komórek wątrobowych oddzielone od śródbłonka opartego o błonę podstawną niewielką przestrzenią Dissego [13]. Komórki wątrobowe są miejscem syntezy czynników krzepnięcia, jak również miejscem degradacji czynników pro- i antyangiogennych. Mają zatem bezpośredni wpływ na regulację angiogenezy zarówno miejscowej, jak i ogólnoustrojowej. Czynnikiem kluczowym w tym procesie jest czynnik wzrostu hepatocytów (hepatocyte growth factor – HGF) [8].

HGF jest polipeptydem strukturalnie podobnym do plazminogenu, odpowiadającym za regulację wzrostu, migrację oraz morfogenezę komórek. Czynnikiem wyzwalającym, szczególnie w warunkach niedotlenienia, jest zwiększona synteza tlenu azotu, który indukuje HGF do stymulacji angiogenezy. Aktywność proangiogenna HGF polega zarówno na jego powinowactwie do endotelialnych glikozaminoglikanów, jak i do receptora c-met hepatocytów, mającego właściwości mitogenu. Jednak w wyniku alternatywnej ob-

Tabela 2. Przykłady różnych substancji hamujących receptory tkankowe działające przez kinazę tyrozynową, zaaprobowane przez FDA – Food and Drug Administration [30].

Rodzaj receptora/mediatora docelowego wpływającego na aktywność kinazy tyrozynowej	Tkanka lub narząd	Substancje blokujące
Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor – EGFR)	Tkanka glejowa, płuca	Gefitinib, erlotinib
Receptor HER 2 gruczołu piersiowego	Gruzoł piersiowy	Trastuzumab
Receptor śródbłonkowego czynnika wzrostu (vascular endothelial growth factor receptor – VEGFR)	Gruzoł piersiowy, nerka, prostata,	Bevacizumab
Receptor fibroblastycznego czynnika wzrostu 1 (fibroblast growth factor receptor – FGFR)	Szypik kostny	Imatinib
Receptor płytkowego czynnika wzrostu (platelet derived growth factor receptor – PDGFR)	Kości, tkanka glejowa	Imatinib

róbki posttranskrypcyjnej mRNA powstają fragmenty HGF odpowiedzialne za hamowanie migracji i proliferacji komórek endotelialnych [8,18,19].

W ten sposób komórka wątrobową poprzez wpływ na syntezę HGF oraz czynników krzepnięcia odpowiada, na poziomie narządu, za utrzymanie w równowadze, czynników pro i antyangiogennych. W odniesieniu do całego organizmu, wątroba przez degradację krążących czynników angiogennych zmniejsza ogólnoustrojową ich pulę oraz efekt metaboliczny. Odbiciem metabolicznym tego procesu jest m. in. wydzielanie przez hepatocyty białka reaktywnego C (C reactive protein – CRP), powstającego pod wpływem stymulacji IL-6. CRP bierze udział w pozawątrobowych procesach zapalnych, reprezentując lokalnie w tkankach obwodowych kontrolę wątroby nad procesem zapalnym, w tym również angiogenezę [20].

Skutek upośledzenia metabolizmu komórek wątrobowych przejawia się utratą zdolności do właściwej degradacji czynników naczynioruchowych na poziomie narządu, co klinicznie może prowadzić do rozwoju zespołu wątrobowo-nerkowego [15,21,22]. Stwierdzono zwiększone stężenie VEGF w surowicy krwi chorych zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C, wykazując jednak, że skuteczna terapia interferonem-alfa normalizuje stężenie VEGF. Coraz częściej wskazuje się na znaczenie angiogenezy w rozwoju raka wątrobowo-komórkowego (hepatocellular carcinoma – HCC). Potwierdza to coraz bardziej pogląd, że HCC jest szczególnym rodzajem nowotworu, powstającym w sekwencji wydarzeń: zapalenie–marskość–nowotwór [23]. Tak wyraźnego „szlaku” patologicznego nie przeszedł dotychczas dla żadnego innego nowotworu.

Zapewne, idealną możliwością monitorowania procesu angiogenezy w wątrobie stwarzałaby ocena powtarzanych biopunktatów wątroby z analizą wzrostu naczyń krwionośnych. Jednak ta inwazyjna procedura z różnych względów nie może być powtarzana zbyt często. Dlatego też proponowane jest badanie rozpuszczalnych czynników angiogenezy, które jako kluczowe wykładniki zapalenia i włóknienia w tkance wątrobowej mogą dostarczać wartościowych informacji o ewentualnym postępie choroby [5]. Obiecującym parametrem wydaje się tutaj być VEGF, którego ekspresja w tkance nowotworowej znamienne koreluje ze stężeniem surowiczego VEGF u chorych z HCC. W badaniach Poon i wsp. [24] wy-

kazano, że wskaźnik ten jest wykładnikiem inwazji nowotworowej w wątrobie. Podobne obserwacje poczynili inni autorzy. Bilansując badania z tego zakresu można powiedzieć, że chorzy z HCC i surowiczym poziomem VEGF >245 pg/ml, to pacjenci ze złą prognozą co do czasu przeżycia.

Informacje o roli angiogenezy w innych chorobach wątroby, w tym w przewlekłych wirusowych zapaleniach wątroby są znacznie uboższe. Tym nie mniej potwierdzono wzrost VEGF mRNA w tkance wątrobowej i surowiczego VEGF u chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. Ostatnie badania wykazały, że nadmierna ekspresja VEGF i HGF u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C może modulować indukcję angiogenezy w tkance wątrobowej [25,26].

Angiogeneza zaobserwowana została także w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B. Spośród poznanych mechanizmów w przewlekłych wirusowych zapaleniach wątroby, istotną rolę przypisuje się lokalnej, tj. narządowej syntezie tlenu azotu (NO) jako efektu nadekspresji indukowanej syntetazą NO. Zwiększona przepuszczalność naczyń krwionośnych w wątrobie u tych chorych ma być prawdopodobnie związana z uwalnianiem VEGF i HGF.

Wśród innych mechanizmów biorących udział w angiogenezie rozwijającej się w przebiegu wirusowych zapaleń wątroby uwzględnia się także udział białek wirusowych w rozrywaniu połączeń interendotelialnych poprzez włączanie Src kinazy, cząsteczki warunkującej do przepuszczalności, naczyń w procesie angiogenezy [27,28].

Kapilaryzacja zatok wątroby, będąca cechą charakterystyczną marskości tego narządu, jest częściową składową przemodelowania tkanki w przebiegu włóknienia i prowadzi do zmian w fenotypie sinusoidalnego endotelium. W zjawisku tym obserwuje się także nowe naczynia krwionośne na obwodzie układu wrotnego i w przegrodach włóknistych [29].

Medina i wsp. [16] wskazują także na wzrost liczby naczyńnowych struktur w zapalnie zmienionej przestrzeni wrotnej chorych z pierwotną marskością żółciową (PBC). Większość syntetyzowanego VEGF w wątrobie pochodzi z obwodowych hepatocytów i razem z uwalnianymi mediatorami zapalenia w przestrzeni wrotnej może wpływać na tworzenie nowych naczyń w przebiegu PBC.



Interesującym spostrzeżeniem [16] jest wykazanie, że te nowe naczynia krwionośne charakteryzują się ekspresją receptora CD34⁺. W przebiegu pierwotnej marskości żółciowej wątroby, sklerotyzującego zapalenia dróg żółciowych i przewlekłego zapalenia wątroby typu C, naczynia z ekspresją CD34⁺ są znajdowane w ogniskach limfatycznej neogenezy pojawiającej się w odpowiedzi na lokalne cytokiny przestrzeni wrotnej i są włączone w formowanie wrotnej tkanki chłonnej (portal associated lymphoid tissue – PALT).

W powyższych rozważaniach należy pamiętać, że przewlekłe zapalne choroby wątroby nie odpowiadają zadowalająco na leczenie immunosupresyjne czy przeciwzapalne i to zjawisko sugeruje, że angiogeneza będzie efektywnym celem terapii prowadząc do stabilizacji procesu zapalnego. W świetle przedstawionych informacji wydaje się, że warto rozważyć możliwość badań nad skutecznością talidomidu czy metotreksatu – leków hamujących angiogenezę w leczeniu pierwotnej marskości żółciowej wątroby [1].

Piśmiennictwo:

1. Carmeliet P: Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature*, 2005; 438: 932–36
2. Jurczynski A, Wolska-Smołęń T, Skotnicki A: Szpiczak mnogi – rola angiogenezy i zastosowanie talidomidu. *Przegl Lek*, 2003; 60: 542–45
3. Barańska P, Jerczyńska H, Pawłowska Z: Czynnik wzrostu śródbłonna naczyni – budowa i funkcje. *Post Biochem*, 2005; 51: 12–21
4. Kluz J, Adamiec R: Współczesne spojrzenie na kliniczne następstwa angiogenezy. *PAMW*, 2005; 63: 287–92
5. Salcedo X, Medina J, Sanz-Cameno P i wsp: Review article: angiogenesis soluble factors as liver disease markers. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005; 22: 23–30
6. Smolarz B, Błasiak J, Kulig A: Rola urokinazowego układu aktywacji plazminogenu w angiogenezie. *Post Biochem*, 2000; 46: 261–69
7. Hus M, Dmoszyńska A: Talidomid – raz jeszcze. Nowe zastosowanie kliniczne. *Annales UMCS*, 1999; 54: 119–26
8. Staton A, Lewis C: Angiogenesis inhibitors found within the haemostasis pathway. *J Cell Mol Med*, 2005; 9: 286–302
9. Klimiuk P, Sierakowski S, Fiedorczyk M, Chwiećko J: Stężenie czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa) koreluje ze stężeniem rozpuszczalnych form cząsteczek adhezyjnych i naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) w reumatoidalnym zapaleniu stawów. *Przegl Lek*, 2004; 61: 86–88
10. Lecouter J, Moritz D, Li B i wsp: Angiogenesis - independent endothelial protection of liver: Role of VEGFR 1. *Science*, 2003; 299: 890–93
11. Ferrara N, Kerbel R: Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature*, 2005; 438: 967–74
12. Kwang-Rok K, Hyo-Eun M, Kyu-Won K: Hypoxia - induced angiogenesis in human hepatic carcinoma. *J Cell Mol Med*, 2002; 80: 703–14
13. Gonciarz Z, Mazur W: Choroby wątroby. [w] *Gastroenterologia i hepatologia kliniczna pod red. Konturka SJ*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa, 2006: 628–767
14. Rajashekhar G, Willuweit A, Patterson C i wsp: Continuous endothelial cell activation increases angiogenesis: evidence for the direct role of endothelium linking angiogenesis and inflammation. *J Vasc Res*, 2006; 43: 193–204
15. Rosenzweig A: Circulating Endothelial Progenitors – Cells as biomarkers. *N Engl J Med*, 2005; 353: 1055–57
16. Medina J, Arroyo A, Sanchez-Madrid F, Moreno-Otero R: Angiogenesis in chronic inflammatory liver disease. *Hepatology*, 2004; 39: 1185–95
17. Weis S, Cui J, Barnes L, Cheresh D: Endothelial barrier disruption by VEGF-mediated Src activity potentiates tumor cell extravasation and metastasis. *J Cell Biol*, 2004; 167: 223–29
18. Sengupta S, Sellers L, Gherardi E i wsp: Nitric oxide modulates hepatocyte growth factor/scatter factor - induced angiogenesis. *Angiogenesis*, 2004; 7: 285–94
19. Yoshitomi Y, Kojima S, Umamoto T i wsp: Serum hepatocyte growth factor in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Clin Endoc Metabolic*, 1999; 84: 2425–27
20. Iftikhar JK, Gau GT, Tajik AJ: Novel risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc*, 2000; 75: 369–80
21. Hartleb M: Zmiany hemodynamiczne krążenia układowego w marskości wątroby. *Post Nauk Med.*, 1995; 8: 262–66
22. Landry DW, Oliver JA: The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med*, 2001; 345: 588–95
23. Semela D, Dufour JF: Angiogenesis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatology*, 2004; 41: 864–80
24. Poon RT, Ho J, Toug C i wsp: Prognostic significance of serum vascular endothelial growth factor and endostatin in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*, 2004; 91: 1354–60
25. Rosmorduc O, Wendum D, Corpechot C i wsp: Hepatocellular hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in experimental biliary cirrhosis. *Am J Pathol*, 1999; 155: 1065–73
26. Stator CA, Lewis CE: Angiogenesis inhibitors found within the haemostasis pathway. *J Cell Mol Med*, 2005; 9: 286–302
27. Morales-Ruiz M, Tuges S, Cejudo-Martin P i wsp: Ascites from cirrhotic patients induces angiogenesis through the phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling pathway. *J Hepatology*, 2005; 43: 85–91
28. Lee BS, Kang HS, Pyun KH, Choi I: Roles of tyrosine kinases in the regulation of nitric oxide synthesis in murine liver cells: Modulation of NF- κ B activity by tyrosine kinases. *Hepatology*, 1997; 25: 913–19
29. Cejudo-Martin P, Ros J, Navasa M i wsp: Increased production of vascular endothelial growth factor in peritoneal macrophages of cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*, 2001; 34: 487–93
30. Krause D, Elten R: Tyrosine kinase as targets for cancer therapy. *N Engl J Med*, 2005; 353: 172–87