

Udział stresu oksydacyjnego w patogenezie nadciśnienia tętniczego — rola metylowanych arginin

The oxidative stress in pathogenesis of arterial hypertension — role of methylated arginines

Łukasz Klima¹, Katarzyna Stolarz-Skrzypek¹, Rafał Olszanecki², Kalina Kawecka-Jaszcz¹

¹Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

²Katedra Farmakologii Wydziału Lekarskiego, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Streszczenie

Stres oksydacyjny odgrywa istotną rolę w etiopatogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego. Zachwianie równowagi między czynnikami antyoksydacyjnymi a wolnymi rodnikami tlenowymi przyczynia się do uszkodzenia śródbłonna i sprzyja rozwojowi nadciśnienia tętniczego. Dokładne poznanie tych procesów może mieć duże znaczenie dla zapobiegania i leczenia chorób sercowo-naczyniowych. W niniejszym artykule omówiono rolę metylowanych arginin w patogenezie nadciśnienia tętniczego, które są obecnie obiektem powszechnego zainteresowania, a szlaki związane z ich powstawaniem i metabolizowaniem są coraz częściej wskazywane jako potencjalne cele dla leków kardiologicznych.

Słowa kluczowe: stres oksydacyjny, nadciśnienie tętnicze, ADMA, arginina

Abstract

Oxidative stress plays significant role in pathogenesis of cardiovascular diseases. Imbalance of antioxidants and reactive oxygen species contributes to endothelium damage and leads to hypertension. The knowledge on these processes may contribute to prevention and therapy of cardiovascular diseases. This paper describes the role of methylated arginines in pathogenesis of arterial hypertension, which are nowadays object of wide research and pathways involved in their formation and metabolism are often recognised as potential targets for cardiovascular drugs.

Key words: oxidative stress, hypertension, ADMA, arginine

Kardiologia Pol 2011; 69, supl. III: 94–99

WSTĘP

Stres oksydacyjny odgrywa istotną rolę w etiopatogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego, a zainteresowanie jego znaczeniem stale rośnie. Do stresu oksydacyjnego, czyli stanu zaburzonej równowagi między ilością wytwarzanych reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*) a zdolnością do ich usuwania, dochodzi w wyniku nadmiernej produkcji ROS lub uszkodzenia mechanizmów obronnych. Źródłem

reaktywnych form tlenu jest głównie oddechowy łańcuch mitochondrialny, a także oksydaza ksantynowa, oksydaza NAD(P)H czy śródbłonna syntaza tlenu azotu (eNOS). W fizjologicznych procesach metabolizmu komórkowego w ścianie naczyń krwionośnych tlen ulega przemianom z wytworzeniem reaktywnych form, takich jak anion ponadtlenkowy (O_2^-) czy nadtlenek wodoru (H_2O_2). Wspomniana powyżej oksydaza NAD(P)H zlokalizowana na różnych

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Kalina Kawecka-Jaszcz, I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków, tel: +48 12 424 73 00, 424 73 01, faks: +48 12 424 73 20, e-mail: mckaweck@cyf-kr.edu.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

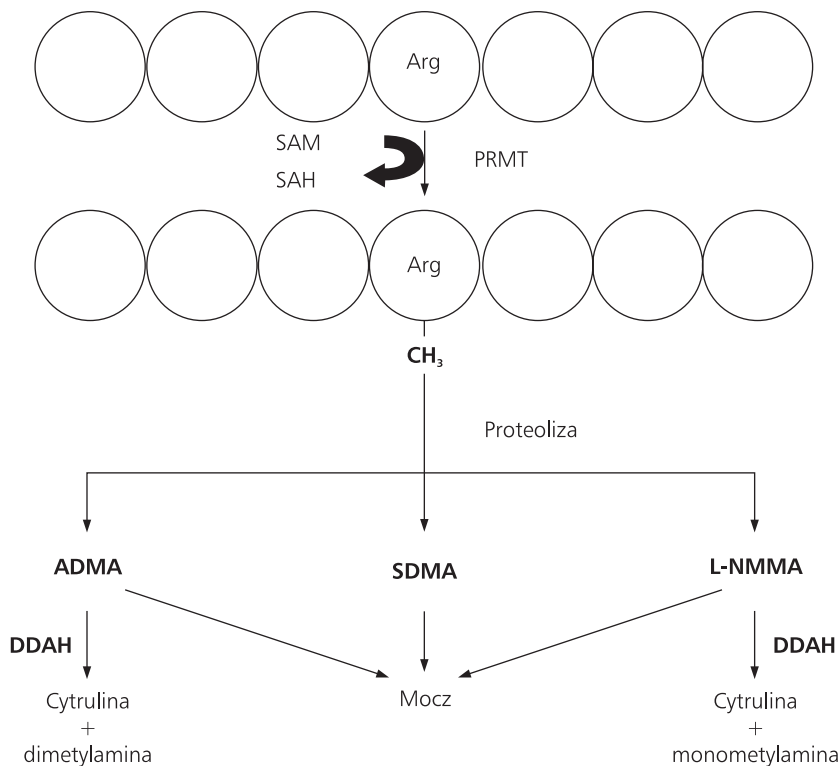
komórkach ściany naczyń katalizuje powstanie O_2^- przez jednoelektronową redukcję tlenu z użyciem NAD(P)H lub NADH i jest zdolna do wytworzenia dużej liczby wolnych rodników tlenowych. Enzym ten może być aktywowany przez angiotensynę II, trombinę, czynnik martwicy nowotworu (TNF- α) lub przez stres mechaniczny. Każdy żywy organizm posiada zdolność usuwania reaktywnych form tlenu i obrony przed stresem oksydacyjnym. Obecność odpowiednich mechanizmów obronnych — enzymów oraz szlaków metabolicznych — pozwala utrzymać prawidłowy potencjał oksydoredukcyjny wewnątrz komórek, a także naprawiać szkody wyrządzone przez ROS. Rolę antyutleniaczy w organizmie pełnią enzymy — dysmutazy ponadtlenkowe (SOD), peroksydaza glutationowa, katalazy i inne mniej poznane enzymy, jak np. peroksydyny należące do rodziny ubikwityn, a także związki małowcząsteczkowe, np. tauryna.

Wolne rodniki tlenowe zwiększają ekspresję receptora dla angiotensyny II (AT1R), powodują skurcz naczyń, a oddziałując na nerki, przyczyniają się do retencji sodu i wody, a w konsekwencji do wzrostu ciśnienia tętniczego. Mimo że już tylko te dwa mechanizmy mogą być odpowiedzialne za rozwój nadciśnienia tętniczego, działanie ROS wydaje się bardziej złożone. Reaktywne formy tlenu wzmagają bowiem reakcje zapalne, które — jak się ostatnio podkreśla — odpowiadają za dalszy wzrost ciśnienia tętniczego [1]. Wykazano, że ROS aktywują prozapalne czynniki transkrypcyjne, takie jak Nrf2, NF- κ B czy AP1, które z kolei wpływają na ekspresję genów związanych z adhezją molekuł i chemokin odpowiedzialnych za gromadzenie komórek zapalnych. ROS uszkadzają śródbłonek, zwiększając w ten sposób jego przepuszczalność dla lipoprotein, które w formie utlenowanej wzmagają proces zapalny. Reaktywne formy tlenu wpływają również bezpośrednio na komórki zapalne, powodując uwalnianie cytokin przez limfocyty T. Ponadto makrofagi i granulocyty mogą wytwarzać ROS, amplifikując w ten sposób stres oksydacyjny [2].

METYLOWANE POCHODNE ARGININY *IN VIVO*

Znanym wskaźnikiem zaburzeń produkcji, a w konsekwencji biodostępności NO, jest asymetryczna dimetyloarginina (ADMA), która jest endogennym, kompetywnym inhibitorem wszystkich trzech izoform syntazy tlenku azotu (NOS). Asymetryczna dimetyloarginina jest jedną z trzech metylowanych arginin, które występują w tkankach i płynach ustrojowych człowieka. Kolejne to N-monometyloarginina (L-NMMA) i symetryczna dimetyloarginina (SDMA). Metyloargininy powstają w wyniku hydrolizy białek bogatych w reszty argininy, głównie histonów [3–5], a dokładniej powstają z białek, w których reszty argininy są poddane posttranslacyjnej metylacji przez rodzinę enzymów — metylotransferaz (PRMT) — obejmującą 10 izoform należących do dwóch klas (PRMT I i PRMT II), obecnych w większości komórek jądrzastych [4, 5]. Uznaje się, że PRMT I występują w organizmie powszech-

niej i wykazują bardziej uniwersalne zdolności do metylowania arginin w różnych białkach (działanie PRMT II dotyczy głównie histonów) [4]. Wykazano, że ekspresja PRMT I w komórkach śródbłonna zwiększa się w odpowiedzi na stres mechaniczny i siły ścinające (*shear stress*), a także wskutek działania ROS [6]. Metylacja arginin posiada wielkie znaczenie biologiczne [7, 8]. Najlepiej poznane jest znaczenie metylowania arginin w białkach chromatyny. W przypadku histonów proces ten jest jednym z elementów tzw. epigenetycznej regulacji ekspresji genów i wiąże się z modulowaniem dostępności DNA dla białek prowadzących transkrypcję i naprawę uszkodzeń DNA [7]. Zaburzenia epigenetycznej regulacji ekspresji genów coraz powszechniej uznaje się za jedno z głównych czynników sprzyjających rozwojowi nowotworów i przewlekłych schorzeń cywilizacyjnych [9, 10]. Należy podkreślić, że metylacji podlegają nie tylko białka chromatyny. Coraz więcej dowodów wskazuje na ważną rolę metylacji arginin w regulacji aktywności niektórych enzymów [11] i w umożliwianiu oddziaływań typu białko–białko uczestniczących w wewnątrzkomórkowym przekazywaniu sygnałów i transkrypcji genów, np. metylacji ulega receptor dla estrogenów i wiele ważnych czynników transkrypcyjnych zaangażowanych w reakcje zapalne i immunologiczne [8, 12–15]. Nie do końca wiadomo, czy wytwarzanie ich jest stałe, zmienia się z aktywnością PRMT czy kluczową rolę odgrywa regulacja obrotu białek w komórce. Sama synteza metyloarginin przebiega zgodnie ze schematem: grupa metylowa przenoszona jest z S-adenozylometioniny na argininę z wytworzeniem metylowych pochodnych argininy oraz S-adenozylhomocysteiny, która w wyniku dalszych przemian zamienia się w homocysteinę (ryc. 1). Chociaż obie klasy PRMT przeprowadzają reakcję pojedynczej metylacji argininy, dołączenie drugiej reszty metylowej zachodzi nieco inaczej w przypadku klasy I i II. PRMT I odpowiadają za asymetryczną, a PRMT II za symetryczną metylację azotu w reszcie guanidynowej argininy, dlatego PRMT II należy łączyć głównie z produkcją SDMA, w mniejszym stopniu z L-NMMA, natomiast PRMT I, mającą zdolnością metylacji wielu białek, łączy się z wytwarzaniem głównie ADMA. Metyloargininy są usuwane z organizmu w postaci niezmienionej przez nerki i metabolizowane przez dimetyloaminohydrolazę dimetyloargininową (DDAH). Enzym ten przekształca je w cytrulinę i metyloaminy. DDAH posiada dwie izoformy, pierwsza występuje głównie w tkankach wykazujących ekspresję izoformy „neuronalnej” NOS (tkanka nerwowa, mięśnie szkieletowe, wątroba, nerki), druga w komórkach charakteryzujących się wysoką ekspresją „śródbłonnej” NOS lub indukowalnej izoformy NOS (śródbłonek naczyńniowy, serce, łożysko, komórki układu immunologicznego) [16]. Aktywność DDAH zależy od wielu czynników, a stres oksydacyjny, hiperhomocysteinemia czy wysokie stężenia ox-LDL zmniejszają jej aktywność [16, 17]. Na ekspresję DDAH może także wpływać wiele leków. Spośród metyloarginin SDMA nie hamuje NOS



Rycina 1. Synteza ADMA, SDMA i L-NMMA; Arg — arginina; PRMT — metylotransferaza argininy; SAM — S-adenozylometionina; SAH — S-adenozylhomocysteina; DDAH — dimetyloaminohydrolaza dimetyloarginylowa; ADMA — asymetryczna dimetyloarginina; SDMA — symetryczna dimetyloarginina; L-NMMA — N-monometyloarginina

(może jednak konkurować z L-argininą o jej dokomórkowy transporter). Ponadto w przeciwieństwie do ADMA oraz L-NMMA, SDMA jest eliminowana z ustroju wyłącznie drogą nerkową, natomiast nie jest substratem dla DDAH. Dotychczas nie ustalono, czy stres oksydacyjny nieodwracalnie hamuje DDAH. Co ciekawe, wykazano istnienie fizjologicznego ujemnego sprzężenia zwrotnego zapobiegającego nadmieremu wytwarzaniu NO — większe ilości NO (powstające np. podczas indukcji iNOS) hamują aktywność DDAH (zwiększa to komórkowe stężenia ADMA i prowadzi do zahamowania syntezy NO) [6, 17].

Spośród metyloarginin w najwyższych stężeniach w osoczu występuje ADMA [16]. Z kolei uważa się, że w tkankach wewnątrzkomórkowe stężenia ADMA i L-NMMA mogą być zbliżone i wówczas obie substancje należy brać pod uwagę jako znaczące inhibitory NOS [17]. Uważa się, że w wielu komórkach (np. w komórkach nerwowych i komórkach śródbłonna naczyń) stężenia ADMA przekraczają ponad 10-krotnie jej stężenia we krwi [17]. Ze względu na to, że SDMA nie hamuje znacząco NOS, a także stężenia SDMA w surowicy krwi i w komórkach są dużo niższe niż ADMA [18], do niedawna nie przywiązywano większej wagi do SDMA jako markera stresu oksydacyjnego. Dopiero Kiechl i wsp. [19] wykazali, że ADMA nie jest lepszym markerem w ocenie ryzyka

rozwoju chorób serca i naczyń niż SDMA. Należy jednak podkreślić, że ADMA jest nie tylko markerem schorzeń sercowo-naczyniowych, ale także ich ważnym czynnikiem sprawczym [20, 21]. Vallance i wsp. wykazali [22], że dotętnicze podanie ADMA powoduje zmniejszenie przepływu krwi w przedramieniu u zdrowych ochotników. Na podstawie innych badań stwierdzono, że podanie ADMA dożylnie (w postaci bolusa 3 mg/kg) zmniejsza częstotliwość rytmu serca i pojemność minutową serca, a zwiększa opór naczyń obwodowych oraz podnosi ciśnienie tętnicze [23]. Dotychczas wysuwane są jedynie sugestie co do sprawczego działania SDMA w schorzeniach nerek i układu sercowo-naczyniowego [24].

METYLOARGININY W NADCIŚNIENIU TĘTNYM — ROLA STRESU OKSYDACYJNEGO

Związek między stresem oksydacyjnym a nadciśnieniem tętniczym, mimo wielu badań, pozostaje ciągle niedostatecznie wyjaśniony. Uważa się, że w rozwoju choroby mamy do czynienia z „błędym kołem” — ROS są przyczyną (wywołują rozwój nadciśnienia tętniczego) i skutkiem schorzenia (ich nadprodukcja jest np. wynikiem dysfunkcji śródbłonna w przebiegu nadciśnienia tętniczego). Stres oksydacyjny prowadzi do wzrostu oporu naczyniowego poprzez ograniczenie dostępności tlenu azotu, peroksydację lipidów błonowych

i upośledzenie rozkurczu oraz nasilenie proliferacji mięśni gładkich ściany naczyń. Podwyższone ciśnienie z kolei, np. poprzez działanie angiotensyny II [nadaktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS)], oksydazy ksantynowej (jej aktywność w ścianie naczyń wzrasta), stresu mechanicznego i siły ścinającej, wzmacnia działanie ROS na ścianę naczyń. Kluczowa dla wczesnych stadiów choroby wydaje się interakcja między stresem oksydacyjnym a śródbłonkiem.

Dysfunkcja śródbłonka polega na zmniejszeniu jego potencjału wazodylatoryjnego oraz wzroście aktywności prozapalnej i proagregacyjnej. Podstawowe mechanizmy obejmują zmniejszoną syntezę NO i stres oksydacyjny, który zmniejsza biodostępność NO. W 1980 r. Furchgott i Zawadzki wykazali, że śródbłonek naczyń wytwarza czynnik rozszerzający naczynia (EDRF, *endothelium-derived relaxing factor*) [25]. W 1987 r. Ignarro i wsp. zidentyfikowali, że tym czynnikiem jest NO [26]. Tlenek azotu jest obecnie uważany za kluczowy mediator regulujący czynność śródbłonka i utrzymujący homeostazę ściany naczyniowej. Powstaje w reakcji katalizowanej przez śródbłonkową syntazę NO. Tlenek azotu to nie tylko wazodylator, uczestniczy również w transmisji synaptycznej w centralnym i obwodowym układzie nerwowym i w reakcjach układu immunologicznego. Na poziomie subkomórkowym pełni także nie do końca poznaną rolę regulacyjną w mitochondriach. Anion ponadtlenkowy (O_2^-) niezwykle skutecznie „zmiata” NO, a w czasie tej reakcji powstaje bardzo reaktywny, uszkadzający białka nadtlenoazotyn (ONOO⁻). Zmniejszona biodostępność NO zwiększa m.in. ekspresję cząsteczki adhezyjnej VCAM-1 na powierzchni komórek śródbłonka (głównie poprzez aktywację czynnika transkrypcyjnego NF- κ B). Cząsteczka VCAM-1 odpowiada za interakcję komórek śródbłonka z limfocytami T oraz monocytami, co sprzyja przechodzeniu tych komórek do ściany naczyń i zapoczątkowuje reakcję zapalną. Nasiloną ekspresja chemokiny MCP-1 (kolejny efekt zmniejszenia stężenia NO) przyciąga makrofagii, które fagocytują ox-LDL i zamieniają się w komórki piankowate. Stan zapalny i jeden z jego głównych mediatorów — TNF- α — powoduje w komórkach śródbłonka zaburzenia regulacji stabilności mRNA dla eNOS, co prowadzi do zmniejszenia ekspresji enzymu i syntezy NO. Powstawanie NO zależy również m.in. od dostępności jednego z kofaktorów reakcji — tetrahydrobiopteryny — oraz od endogennych kompetycyjnych inhibitorów NOS, jak ADMA czy L-NMMA. Istotny jest fakt, że pozbawiona dostępu do kofaktorów eNOS oprócz NO wytwarza również anion ponadtlenkowy (O_2^-), a więc staje się istotnym źródłem ROS.

Wiele dowodów świadczy o ważnej roli ADMA w patogenezie dysfunkcji śródbłonka i rozwoju nadciśnienia tętniczego [20, 21, 27]. Asymetryczna dimetyloarginina, oprócz bezpośredniego hamowania syntezy NO, wykazuje jeszcze jeden ważny z punktu widzenia patologii śródbłonka mechanizm, tj. zdolność do zwiększania syntezy nadtlenu [28, 29] i podwyższania ekspresji enzymu konwertującego angio-

tensynę (ACE) [30]. Z kolei zwiększone powstawanie angiotensyny II, poprzez stymulację jej receptorów (AT1R), powoduje spadek ekspresji DDAH i w konsekwencji przyrost stężeń ADMA [31].

Przydatność ADMA w surowicy krwi jako markera występowania schorzeń układu sercowo-naczyniowego oraz rolę ADMA w rozwoju patologii naczyniowych analizowano w wielu badaniach klinicznych. Miyazaki i wsp. [32] stwierdzili dodatnią korelację między stężeniem ADMA a wartościami średniego ciśnienia tętniczego (MAP) w grupie nieobciążonej żadnym ze schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Wykazano, że ADMA prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego, wywołuje skurcz naczyń i zwiększa adhezyjność komórek układu immunologicznego oraz płytek krwi do endotelium [22]. Bech i wsp. [33] wykazali również, że podanie L-NMMA powoduje redukcję wydalania sodu przez nerki, co prawdopodobnie istotnie wpływa na rozwój nadciśnienia tętniczego. Podkreśla się rolę NO w adaptacji osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym do diety wysokosodowej — podanie L-NMMA istotnie podnosiło ciśnienie tętnicze w tej grupie, a zaobserwowany efekt był bezpośrednio związany z sodowrażliwością [34]. W modelach zwierzęcych zwiększona podaż L-argininy w diecie — substratu dla produkcji NO, konkurującego z ADMA o miejsce aktywne NOS — spowalnia rozwój miażdżycy [35]. Wydaje się, że efekt ten może występować także u ludzi, chociaż w badaniu Adamsa i wsp. [36] nie stwierdzono, by suplementacja L-argininy przynosiła korzyści zdrowym, młodym mężczyznom. Podobnych obserwacji dostarczyło badanie Malczewskiej-Malec i wsp. [37], w którym ochotnikom chorym na pierwotne nadciśnienie tętnicze podawano dożylnie L-argininę — obniżenie ciśnienia tętniczego obserwowano tylko w pierwszym dniu 4-dniowej terapii, co przemawia za ograniczoną rolą suplementacji L-argininy w terapii nadciśnienia. Z kolei wykazano, że stężenie ADMA w surowicy odwrotnie koreluje z zależnym od funkcji śródbłonka wzrostem przepływu krwi w przedramieniu po podaniu acetylocholiny (podanie L-argininy w badaniu tym powodowało przywrócenie prawidłowego wzrostu przepływu) [38]. Z powyższych obserwacji może wynikać, że podawanie L-argininy zwiększa produkcję NO głównie w stanach jego niedoboru lub w sytuacji podwyższonego stężenia ADMA we krwi lub w komórkach (zwłaszcza w komórkach śródbłonka).

Osoby starsze z nadciśnieniem tętniczym charakteryzowały się znamienne wyższymi wartościami ADMA w surowicy w porównaniu z osobami bez nadciśnienia w tej samej grupie wiekowej. Zależności tej nie wykazano dla SDMA [24]. Interesujący jest również fakt, że podanie L-argininy przyczyniło się do poprawy odpowiedzi na acetylocholinę u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a także u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym obciążonych rodzinnie nadciśnieniem tętniczym, u których występowało upośledzenie odpowiedzi naczyniorozkurczowej na acetylocholinę. Zjawiska

tego nie obserwowano u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym bez rodzinnego obciążenia tym schorzeniem [39]. Weber i wsp. [40] zaobserwowali, że stężenie ADMA w surowicy wiąże się ze sztywnością tętnic ocenianą za pomocą centralnego wskaźnika wzmocnienia fali tętna (Alx), jak również szyjno-udowej prędkości fali tętna. Podobne obserwacje dotyczą pacjentów w terminalnym stadium niewydolności nerek, u których stężenie ADMA korelowało z grubością kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (IMT, *intima-media thickness*). Wykazano również, że ADMA koreluje z przyrostem IMT po 15-miesięcznej obserwacji, ale tylko u osób z wyjściowo prawidłową grubością kompleksu. Zoccali i wsp. [41] stwierdzili, że podwyższone wartości ADMA były niezależnym predyktorem przyrostu IMT.

Wiele mechanizmów, poprzez które stres oksydacyjny wpływa na funkcje śródbłonna i homeostazę ściany naczyniowej, poznano dzięki badaniom prowadzonym *in vitro*. Wykazano w nich m.in., że utlenowane lipoproteiny o niskiej gęstości wpływają proaterogennie na funkcję śródbłonna [42], komórek mięśni gładkich [43], monocytów i makrofagów [44] oraz fibroblastów [45]. Z kolei w badaniach *ex vivo* na królikach wykazano, że ox-LDL lokalizują się w apoptycznych blaszkach miażdżycowych. Wykazano również dodatnią korelację między zaawansowaniem miażdżycy i stężeniem przeciwciał przeciwko ox-LDL u myszy i u ludzi [46]. Co ważne, utlenowane lipoproteiny o niskiej gęstości wpływają również na ciśnienie tętnicze, wchodzą bowiem w interakcję z układem RAAS. Polega ona na zwiększeniu przez ox-LDL ekspresji ACE oraz receptora typu 1 dla angiotensyny II (AT1R) [47]. Badania przeprowadzone na ludzkich tkankach wykazały aktywację RAAS szczególnie w rejonie niestabilnych blaszek miażdżycowych [48]. Kolejnym dowodem na wzajemne interakcje ox-LDL i RAAS jest wpływ leczenia statynami na ekspresję AT1R. Inhibitory reduktazy HMG CoA obniżają stężenie ox-LDL i zmniejszają ekspresję receptora dla angiotensyny w komórkach mięśni gładkich i śródbłonna [49] zarówno w modelach zwierzęcych, jak i u ludzi. Należy też nadmienić, że angiotensyna II zwiększa syntezę cholesterolu i oksydację LDL oraz wpływa na większą kumulację utlenionych lipoprotein w ścianie naczynia. Stres oksydacyjny odgrywa więc istotną rolę w aktywacji komórek śródbłonna (adhezja i migracja monocytów), proliferacji i migracji komórek mięśni gładkich oraz fibroblastów (przerost ściany naczynia i zwężenie jego światła), a także jest odpowiedzialny za utlenianie lipoprotein o niskiej gęstości. Istnieje również bliski związek między ADMA a procesem miażdżycowym. Asymetryczna dimetyloarginina poprzez hamowanie syntezy NO nasila ekspresję MCP-1, chemokiny przyciągającej makrofagi, które z kolei fagocytują ox-LDL i zamieniają się w tzw. komórki piankowe.

FARMAKOTERAPIA A STRES OKSYDACYJNY

Wiele uznanych leków kardiologicznych (np. inhibitory ACE, statyny, niektórzy antagoniści kanałów wapniowych), korzy-

stając z bardzo różnych mechanizmów, wykazuje, oprócz swojego zasadniczego działania, zdolność do niwelowania stresu oksydacyjnego. Co ciekawe, ostatnio coraz częściej wskazuje się szlaki związane z powstawaniem i metabolizmem metylowanych arginin, jako potencjalne „cele” dla leków krążeniowych [21, 50–52]. Wykazano, że zarówno inhibitory ACE, jak i antagoniści receptorów dla angiotensyny II zmniejszają stężenie ADMA we krwi. Obie grupy leków niwelują nasilanie przez angiotensynę II wytwarzania ROS i zapobiegają ich wpływowi na ekspresję enzymów zaangażowanych w powstawanie i rozkład ADMA. Niektóre leki obniżające stężenie ADMA we krwi (nebiwolol, fibraty, pochodne witaminy A) mają zdolność do bezpośredniej indukcji enzymu rozkładającego ten aminokwas (DDAH) w komórkach ściany naczyń. Dla nebiwololu może to być ważny mechanizm odpowiedzialny za zwiększanie przez ten lek uwalniania NO z komórek śródbłonna. Z kolei tiazolidynodiony (np. rosiglitazon) — stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2 — obniżają osoczowe stężenie ADMA poprzez zmniejszenie ekspresji enzymów odpowiedzialnych za metylację arginin. Kilka badań poświęconych wpływowi statyn na stężenie ADMA w surowicy przyniosło sprzeczne wyniki [21]. Należy dodać, że spadek stężenia ADMA we krwi występuje pod wpływem wielu leków (niacyna, metformina, estrogeny, witaminy B12 i B6, kwas foliowy, pochodne sulfonilomocznika), ale mechanizmy odpowiedzialne za wpływ poszczególnych substancji na metabolizm ADMA nie są jasne. Poszukiwanie leków zmniejszających powstawanie lub nasilających rozkład ADMA jest interesującym kierunkiem dla opracowania nowych leków krążeniowych.

PODSUMOWANIE

Stres oksydacyjny odgrywa istotną rolę w etiopatogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego. Zachwianie równowagi między czynnikami antyoksydacyjnymi a wolnymi rodnikami tlenowymi przyczynia się do uszkodzenia śródbłonna i sprzyja rozwojowi nadciśnienia tętniczego. Metylowane pochodne argininy w świetle aktualnych badań są postrzegane jako markery stresu oksydacyjnego, ale także jako czynniki aktywnie uczestniczące w patogenezie dysfunkcji śródbłonna i nadciśnienia tętniczego. Szlaki związane z ich syntezą mogą stanowić zatem nowe cele terapeutyczne w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Harrison DG, Vinh A, Lob H et al. Role of the adaptive immune system in hypertension. *Curr Opin Pharmacol*, 2010; 10: 203–207.
2. Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE et al. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension*, 2010; 57: 132–140.
3. Leiper J, Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res*, 1999; 43: 542–548.

4. Bedford MT. Arginine methylation at a glance. *J Cell Sci*, 2007; 120: 4243–4246.
5. Krause CD, Yang ZH, Kim YS et al. Protein arginine methyltransferases: evolution and assessment of their pharmacological and therapeutic potential. *Pharmacol Ther*, 2007; 113: 50–87.
6. Pope AJ, Karupiah K, Cardounel AJ. Role of the PRMT-DDAH-ADMA axis in the regulation of endothelial nitric oxide production. *Pharmacol Res*, 2009; 60: 461–465.
7. Bonifer C, Cockerill PN. Chromatin mechanisms regulating gene expression in health and disease. *Adv Exp Med Biol*, 2011; 711: 12–25.
8. Lee YH, Stallcup MR. Minireview: protein arginine methylation of nonhistone proteins in transcriptional regulation. *Mol Endocrinol*, 2009; 23: 425–433.
9. Herceg Z, Vaissiere T. Epigenetic mechanisms and cancer: An interface between the environment and the genome. *Epigenetics*, 2011; 6: 804–819.
10. Ballestar E. An introduction to epigenetics. *Adv Exp Med Biol*, 2011; 711: 1–11.
11. Sims RJ, 3rd, Rojas LA, Beck D et al. The C-terminal domain of RNA polymerase II is modified by site-specific methylation. *Science*, 2011; 332: 99–103.
12. Boisvert FM, Chenard CA, Richard S. Protein interfaces in signaling regulated by arginine methylation. *Sci STKE*, 2005; 2005(271): re2.
13. Hsu JM, Chen CT, Chou CK et al. Crosstalk between Arg 1175 methylation and Tyr 1173 phosphorylation negatively modulates EGFR-mediated ERK activation. *Nat Cell Biol*, 2011; 13: 174–181.
14. Infantino S, Benz B, Waldmann T et al. Arginine methylation of the B cell antigen receptor promotes differentiation. *J Exp Med*, 2010; 207: 711–719.
15. Parry RV, Ward SG. Protein arginine methylation: a new handle on T lymphocytes? *Trends Immunol*, 2010; 31: 164–169.
16. Palm F, Onozato ML, Luo Z et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH): expression, regulation, and function in the cardiovascular and renal systems. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007; 293: H3227–H3245.
17. Teerlink T, Luo Z, Palm F et al. Cellular ADMA: regulation and action. *Pharmacol Res*, 2009; 60: 448–460.
18. Kielstein JT, Fliser D, Veldink H. Asymmetric dimethylarginine and symmetric dimethylarginine: axis of evil or useful alliance? *Semin Dial*, 2009; 22: 346–350.
19. Kiechl S, Lee T, Santer P et al. Asymmetric and symmetric dimethylarginines are of similar predictive value for cardiovascular risk in the general population. *Atherosclerosis*, 2009; 205: 261–265.
20. Cooke JP. ADMA: its role in vascular disease. *Vasc Med*, 2005; 10 (suppl. 1): S11–S17.
21. Sibal L, Agarwal SC, Home PD et al. The role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rev*, 2010; 6: 82–90.
22. Vallance P, Leone A, Calver A et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*, 1992; 339: 572–575.
23. Achan V, Broadhead M, Malaki M et al. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003; 23: 1455–1459.
24. Kielstein JT, Bode-Boger SM, Frolich JC et al. Asymmetric dimethylarginine, blood pressure, and renal perfusion in elderly subjects. *Circulation*, 2003; 107: 1891–1895.
25. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 1980; 288: 373–376.
26. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987; 84: 9265–9269.
27. Das UN, Repposi G, Dain A et al. L-arginine, NO and asymmetrical dimethylarginine in hypertension and type 2 diabetes. *Front Biosci*, 2011; 16: 13–20.
28. Sharma M, Zhou Z, Miura H et al. ADMA injures the glomerular filtration barrier: role of nitric oxide and superoxide. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009; 296: F1386–F1395.
29. Veresh Z, Racz A, Lotz G et al. ADMA impairs nitric oxide-mediated arteriolar function due to increased superoxide production by angiotensin II-NAD(P)H oxidase pathway. *Hypertension*, 2008; 52: 960–966.
30. Suda O, Tsutsui M, Morishita T et al. Asymmetric dimethylarginine produces vascular lesions in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice: involvement of renin-angiotensin system and oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004; 24: 1682–1688.
31. Luo Z, Teerlink T, Griendling K et al. Angiotensin II and NADPH oxidase increase ADMA in vascular smooth muscle cells. *Hypertension*, 2010; 56: 498–504.
32. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation*, 1999; 99: 1141–1146.
33. Bech JN, Nielsen CB, Pedersen EB. Effects of systemic NO synthesis inhibition on RPF, GFR, UNa, and vasoactive hormones in healthy humans. *Am J Physiol*, 1996; 270: F845–F851.
34. Barba G, Vallance PJ, Strazzullo P et al. Effects of sodium intake on the pressor and renal responses to nitric oxide synthesis inhibition in normotensive individuals with different sodium sensitivity. *J Hypertens*, 2000; 18: 615–621.
35. Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J et al. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999; 33: 652–658.
36. Adams MR, Forsyth CJ, Jessup W et al. Oral L-arginine inhibits platelet aggregation but does not enhance endothelium-dependent dilation in healthy young men. *J Am Coll Cardiol*, 1995; 26: 1054–1061.
37. Malczewska-Malec M, Goldsztajn P, Kawecka-Jaszcz K et al. Effects of prolonged L-arginine administration on blood pressure in patients with essential hypertension (EH). *Agents Actions Suppl*, 1995; 45: 157–162.
38. Perticone F, Sciacqua A, Maio R et al. Asymmetric dimethylarginine, L-arginine, and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 518–523.
39. Schlaich MP, Parnell MM, Ahlers BA et al. Impaired L-arginine transport and endothelial function in hypertensive and genetically predisposed normotensive subjects. *Circulation*, 2004; 110: 3680–3686.
40. Weber T, Maas R, Auer J et al. Arterial wave reflections and determinants of endothelial function: a hypothesis based on peripheral mode of action. *Am J Hypertens*, 2007; 20: 256–262.
41. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R et al. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2002; 13: 490–496.
42. Li D, Liu L, Chen H et al. LOX-1 mediates oxidized low-density lipoprotein-induced expression of matrix metalloproteinases in human coronary artery endothelial cells. *Circulation*, 2003; 107: 612–617.
43. Lin SJ, Yen HT, Chen YH et al. Expression of interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist in oxLDL-treated human aortic smooth muscle cells and in the neointima of cholesterol-fed endothelial-denuded rabbits. *J Cell Biochem*, 2003; 88: 836–847.
44. Furman C, Rundlof AK, Larigauderie G et al. Thioredoxin reductase 1 is upregulated in atherosclerotic plaques: specific induction of the promoter in human macrophages by oxidized low-density lipoproteins. *Free Radic Biol Med*, 2004; 37: 71–85.
45. Maziere C, Meignotte A, Dantin F et al. Oxidized LDL induces an oxidative stress and activates the tumor suppressor p53 in MRC5 human fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000; 276: 718–723.
46. Tsimikas S, Bergmark C, Beyer RW et al. Temporal increases in plasma markers of oxidized low-density lipoprotein strongly reflect the presence of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 360–370.
47. Li D, Saldeen T, Romeo F et al. Oxidized LDL upregulates angiotensin II type 1 receptor expression in cultured human coronary artery endothelial cells: the potential role of transcription factor NF-kappaB. *Circulation*, 2000; 102: 1970–1976.
48. Gross CM, Gerbaulet S, Quensel C et al. Angiotensin II type 1 receptor expression in human coronary arteries with variable degrees of atherosclerosis. *Basic Res Cardiol*, 2002; 97: 327–333.
49. Nickenig G, Baumer AT, Temur Y et al. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation*, 1999; 100: 2131–2134.
50. Bełtowski J, Kędra A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a target for pharmacotherapy. *Pharmacol Rep*, 2006; 58: 159–178.
51. Maas R. Pharmacotherapies and their influence on asymmetric dimethylarginine (ADMA). *Vasc Med*, 2005; 10 Suppl 1: S49–S57.
52. Trocha M, Szuba A, Merwid-Ład A et al. Effect of selected drugs on plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels. *Pharmazie*, 2010; 65: 562–571.