Nya rön förklarar hur rökning påskyndar ateroskleros

Även om det är välkänt att cigarettrökning är en riskfaktor för utveckling av ateroskleros har kunskapen om mekanismerna för effekten på kärlväggen varit ofullständig. Nya rön visar att kärlväggens endotelceller aktiveras av substanser i röken så att leukocyter adhererar och interagerar med kärlväggens celler. Bland de substanser som medierar reaktionerna har »platelet activating factor» och kväveoxid kommit i blickfånget. Här redovisas några aktuella hypoteser.

Det är väl känt att cigarett- och cigarrökning skadar luftvägar, framkallar cancer och är en riskfaktor för utveckling av aterosklerotisk hjärtkärlsjukdom [1, 2]. Studier på både människa och djur har bekräftat att det finns en kontinuerlig och linjär relation mellan rökning och ateroskleros [3, 4]. Mindre är dock känt om mekanismerna för effekten på kärlväggen. Nu har det kommit en hel del intressanta rön om hur kärlväggens endotelceller påverkas av aktiva substanser i cigarettröken. Det är främst interaktionen mellan endotelet och leukocyter, framför allt monocyter och neutrofila granulocyter, men även trombocyter, som kommit i fokus. En annan utgångspunkt för att närma sig problemet har varit via kväveoxid, NO, och dess roll som kärlvidgande substans och reglerare av adhesiva fenomen mellan celler. Inte helt oväntat har man i några av arbetena försökt hitta motmedel, som är enkla och ofarliga, till exempel antioxidanter, främst C-vitamin.

Vi vill här redovisa en del av dessa nya rön, med tonvikten på signalsubstanser, speciellt den roll »platelet activating factor», PAF, kan spela som tänkbar minsta gemensam nämnare för rökens effekter på kärlväggen.

Cigarettröken

Cigarettrök innehåller tusentals komponenter som kan påverka både kärlväggen och cirkulerande komponenter i blodet, och därigenom öka risken för klinisk kardiovaskulär sjukdom. En av de mest uppmärksammade mekanismerna för rökens skadliga effekter är att den innehåller eller kan frisätta syreradikaler, som är cellaktiverande och cellskadande [5]. Förutom att syreradikaler direkt kan skada DNA [6, 7] kan de aktivera gener via inverkan på intracellulära signalkopplingssystem, till exempel till transkriptionsfaktorkomplexet NFκB (se nedan) m m [8]. Andra beståndsdelar i röken redovisas i Faktarutan.

Rök, leukocyter och endotel

Monocyters adhesion till endotelet sker tidigt och är av central betydelse i aterogenesen. När monocyterna fäst på endotelet tränger de in till subintiman och omvandlas till makrofager, de fyller sig med lipider och bildar stråk av inlagrat fett, »fatty streaks». Redan i unga år uppvisar rökare kraftigare fatty streaks och aterom än icke rökare.

Flera studier visar att cigarettrökning är starkt sammankopplad med monocyters adhesion till endotel. Man har noterat att serum från personer som just rökt en eller flera cigaretter får odlade endotelceller att öka sin adhesion av monocyter flerfaldigt, allt ifrån en dubblering till en tiodubbling av antalet monocyter. Denna adhesivitetsökning beror på att endotelcellerna presenterar mångdubbelt fler nya adhesionsmolekyler på sin yta, till exempel ICAM-1 och VCAM [17-20]. En del av dessa lossnar och cirkulerar i plasman [21], vilket är en typisk reaktion hos aktiverade endotelceller. Rök och rökning får även monocyter och granulocyter att bli mer adhesiva (genom uppreglering av adhesionsmolekyler på dessa celler, till exempel CD11b/CD18 [17, 22-25]), aggregera lättare [26] och bli stelare [27].

Tobaksrök har en direkt toxisk effekt på humant endotel. I in vitro-experiment har visats att serum från rökare är direkt cytotoxiskt för odlade endotelceller [28, 29]. Det är oklart vilken beståndsdel i röken som svarar för den effekten.

Rökning och kväveoxid

Kväveoxid, NO, är en viktig kärlvidgare som bildas från L-arginin med hjälp av kväveoxidsyntas (NOS) i många cellslag. I endotelceller finns en speciell isoform av enzymet, eNOS. Detta enzym är ständigt aktivt (konstitutivt) och genererar hela tiden nytt NO, vilket svarar för att både människor och djur bibehåller en vaskulär grundtonus.

Man har tidigare in vivo visat att endotelcellsberoende kärldilatation, ett NO-relaterat fenomen, är märkbart försämrad hos rökare och även hos dem

Ämnen i tobaksrök som påverkar kärlväggen

Några beståndsdelar i tobaksrök som kan påverka kärlväggen och blodkomponenter:

1. Syreradikaler och ämnen som får celler att bilda syreradikaler och PAF-liknande substanser.
2. NO-modifierande substanser.
3. Glykotoxiner, binder sig till plasmaproteiner som då omvandlas till »advanced glycation end»(AGE)-produkter [9]. Dessa aktiverar också endotelceller till att bli protrombotiska och proinflammatoriska [10].
4. Lipopolysackarid (endotoxin) som aktiverar endotel och leukocyter [11].
5. Icke närmare definierade produkter som kan aktivera komplementsystemet (speciellt C3 [12]), eller som ökar makrofagers frisättning av elastas och minskar alfa-1-antiproteasets förmåga att binda elastas [13-15], eller som modifierar C5a-receptorn på bronkialceller så att dessa svarar med ökad IL-8-produktion [16].
6. Ämnen som stimulerar eikosanoidproduktionen.

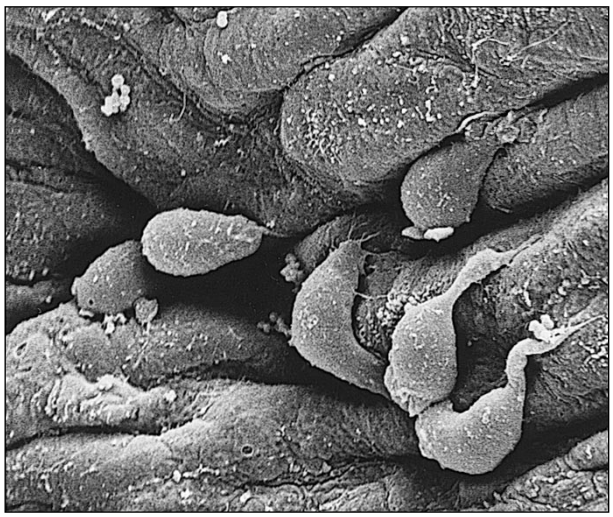
Författare

ANDERS GÜNTHER
med kand

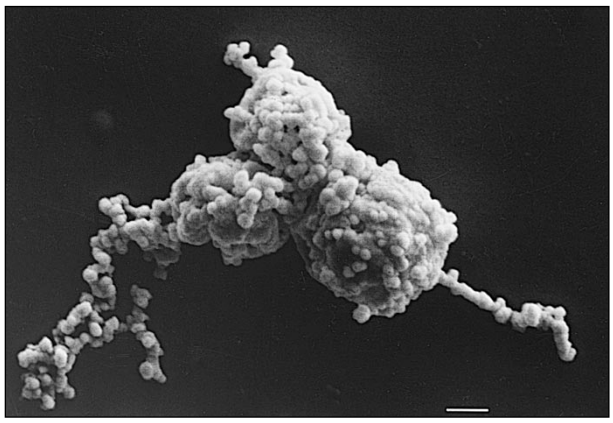
JAN PALMBLAD
professor, överläkare; båda institutionen för medicin samt hematologiska kliniken, Karolinska institutet, Huddinge sjukhus.
E-post: Jan.Palmblad@hematol.hs.sll.se

som utsatts för passiv rökning [30-32]. Det finns belägg för att substanser i cigarettrök inaktiverar endotelproducerat NO och ökar tonus i isolerade kranskärl, åtminstone i grisar [33]. Det är också sannolikt att NO, som frisätts från endotelet, minskar uttrycket av intercellulära adhesionsmolekyler som ICAM-1 och VCAM-1 [34, 35; jfr 36]. Generna för dessa och andra proinflammatoriska molekyler styrs till stor del via aktivering av transkriptionsfaktorkomplexet NFκB. Vid aktivering, till exempel med hjälp av cigarettrök [20], nybildas adhesionsmolekyler (som ICAM-1 och VCAM) och presenteras på cellytan. En effekt av det är att cellerna börjar bilda olika cytokiner, som monocytkemotaktisk peptid-1 (MCP-1), monocytkolonistimulerande faktor (M-CSF) och interleukin-2 (IL-2).

Även om regleringen av adhesionsmolekyler är komplex verkar det som om den cigarettröksrelaterade förhöjningen av adhesionen mellan monocyter och endotel, åtminstone delvis, kan vara en följd av försämrad frisättning av NO från endotelet. Lägg därtill att syreradikaler ökar uttryck av intercellulära adhesionsmolekyler och annat (se nedan), så kan man lättare se ett scenario där beståndsdelar i röken aktiverar såväl endotel som leuko- och trombocyter. Men vilka molekyler som startar förloppet har inte varit klart.



Figur 1. Svepelektronmikroskopisk bild av en hamsters endotel i aorta. Preparatet är framställt 15 minuter efter att hamstern exponerats för cigarettrök. Man ser hur leukocyter adhererar, antingen ensamma eller i små klumpar, till aortaendotelet. Man ser också en ansats till att cellerna migrerar mot gränsen mellan endotelceller. Det finns också isolerade mikrotromber som fäst vid endotelet. Notera också att endotelet är täckt av en blåsliknande struktur som tidigare också rapporterats från avbildningar av endotelceller som utsatts för cigarettrök. Bilden är från referens [37].



Figur 2. Svepelektronmikroskopisk bild som visar leukocytaggregat i blodet hos en hamster 15 minuter efter att djuret utsatts för cigarettrök. Bilden visar ett aggregat av tre leukocyter. Man ser också att det finns gott om aktiverade dendritiska trombocyter som bildar breda och trådliknande bryggor mellan de individuella leukocyterna. Bilden är från referens [37].

Rökning, PAF och andra lipider

Ett stort intresse har ägnats vilken roll PAF spelar vid kärlskada på grund av cigarettrök. PAF utgör en grupp av proinflammatoriska fosfolipider, som snabbt kan bildas (till exempel efter tillsats av väteperoxid, H_2O_2) och presenteras på cellytan på exempelvis endotelceller, granulocyter och monocyter. PAF kan även frisättas från celler. Fagocyter och trombocyter har en specifik PAF-receptor, som får dem att bli adhesiva, aggregera, migrera och frisätta syreradikaler och proteaser. Förutom att de fäster mot endotel kan fagocyterna och trombocyterna binda sig till varandra och sedan fastna på endotelet. Adhesionsmolekyler, som P-selektin, samverkar med PAF för att binda blodkropparna till varandra och endotelet.

Karl Arfors och medarbetare har nu, i ett antal försök, visat att cigarettrök på ett dramatiskt sätt ökar den PAF-medierade celladhesionen. Deras resultat talar starkt för att PAF är en nyckelmolekyl för att cigarettrök skall aktivera fagocyter, trombocyter och endotelceller så att förutsättningarna finns för att monocyter skall kunna invadera kärlväggen. Deras försök har utförts på hamstrar, där det räcker med röken från en enda cigarett för att starta hela processen [37, 38] (Figur 1 och 2).

Tanken är att cigarettröken ger ifrån sig och ger upphov till fria radikaler i kroppen. Dessa får leukocyter att adherera till endotelet och därmed frisätta ytterligare fria radikaler, varvid PAF och PAF-analoger bildas. Dessa lipider, som kan vara oxiderade, kan binda sig till PAF-receptorn och ytterligare aktivera inflammatoriska celler. Karl Arfors och medarbetare har i sina arbeten visat att en blockering av PAF-receptorn drastiskt begränsar det skadliga förlopp som cigarettröken ger upphov till. Ett annat sätt att blockera reaktionen är att tillföra C-vitamin (se nedan).

PAF-liknande substanser är även en beståndsdel i oxiderat LDL, den partikel som mer än någon annan förknippas med uppkomsten av ateroskleros, och som är kemotaktiskt för monocyter. Frostegård och medarbetare har funnit att såväl PAF som oxiderat LDL dessutom får mononukleära blodceller, sannolikt monocyter, att producera gammainterferon och TNFα, som båda medverkar till den inflammatoriska och immunologiska reaktion som styr aterosklerosen [39]. Rökning ökar även antikroppar mot oxiderat LDL.

Man har rapporterat att produktionen av eikosanoider, det vill säga aktiva metaboliter av arakidonsyra, påverkas av rökning. 12-HETE är en sådan, och råttor som exponeras för rök får en ökning av denna proinflammatoriska eikosanoid, som kan medverka till funktionsförändringar hos trombocyter och andra celler [40]. Fria radikaler kan även sätta fart på produktionen av eikosanoidisomerer, till exempel 5-oxo-ETE, som stimulerar granulocyter till adherens [41]. Rökning minskar även frisättningen av den antitrombotiska molekylen prostacyklin [42].

Rökning, vitamin C och andra antioxidanter

Vitamin C har föreslagits vara ett möjligt skydd för rökare på grund av sina egenskaper som antioxidant, det vill säga en molekyl som fångar upp syreradikaler. Ett skäl är fynden att serumnivåerna av C-vitamin ligger lågt hos rökare, speciellt direkt efter en upprökt cigarett. I studien av Weber och medarbetare [17] fann man att tio dagars C-vitamintillskott hejdar den av rökningen inducerade ökningen av adhesionsmolekylen CD11b/CD18 på monocyten. Monocytens adhesion till endotel återgick därmed till normala nivåer. Detta överensstämmer med försök in vitro där vitamin C visats ha en reducerande effekt på leukocyters adhesion till endotel efter exponering för oxiderat LDL samt försök på djur där man på-

visat minskad leukocytadhesion efter parenteral tillförsel av vitamin C [37, 38]. I studien av Adams och medarbetare [18] har dock oralt tillfört vitamin C konsekvent misslyckats att påverka adhesionen mellan humana monocyter och humant endotel hos såväl rökare som icke-rökare. N-acetylcystein har även rapporterats skydda odlade celler från tobaksrökens skadliga inverkan [43].

Även om C-vitamin kan påverka vissa steg i rökares monocyters interaktion med endotel betyder det självfallet inte att C-vitamin påverkar den utdragna aterosklerosprocessen. Det finns inga bevis idag för att en C-vitamintablett intagen vid rökpausen innebär en försäkring, än mindre ett litet skydd, mot cigarettrökningens alla skadliga effekter.

Då hjälper det endast att fimpa!

Referenser

1. Jacobs DR, Adachi H, Mulder I, Kromhout D, Menotti A, Nissinen A et al. Cigarette smoking and mortality risk. Arch Intern Med 1999; 159: 733-40.
2. Iribarren C, Tekawa IS, Sidney S, Friedman GD. Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in men. N Engl J Med 1999; 340: 1773-80.
3. Witteman JCM, Groebbe DE, Valkenburg HA, van Hemert AM, Stijnen T, Hofman A. Cigarette smoking and the development and progression of aortic atherosclerosis. Circulation 1993; 88: 2156-62.
4. Powell JT. Vascular damage from smoking: disease mechanisms in the arterial wall. Vasc Med 1998; 3: 21-8.
7. Leandersson P, Tagesson C. Cigarette smoke-induced DNA damage in cultured human lung cells: role of hydroxyl radicals and endonuclease activation. Chem Biol Interact 1992; 81: 197-208.
9. Cerami K, Founds H, Nicholl I, Mitsuhashi T, Giordano D, Vanpatten S et al. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 13915-20.
17. Weber C, Erl W, Weber K, Weber PC. Increased adhesiveness of isolated monocytes to endothelium is prevented by vitamin C intake in smokers. Circulation 1996; 93: 1488-92.
18. Adams MR, Jessup W, Celemajer DS. Cigarette smoking is assaciated with increased human monocyte adhesion to endothelial cells: Reversibility with oral L-arginine but not vitamin C. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 491-7
20. Shen Y, Rattan V, Sultana C, Kalra VK. Cigarette smoke condensate-induced adhesion molecule expression and trans-endothelial migration of monocytes. Am J Physiol 1996; 270: H1624-33.
22. Kalra VK, Ying Y, Deemer K, Natarajan R, Nadler JL, Coates TD. Mechanism of cigarette smoke condensate induced adhesion of human monocytes to cultured endothelial cells. J Cell Physiol 1994; 160: 154-62.
30. Celemajer DS, Adams MR, Clarkson P, Robinson J, McCredie R, Donald A. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. N Engl J Med 1996; 334: 150-4.
33. Murohara T, Kugiyami K, Ohgushi M, Sugiyama S, Yasue H. Cigarette smoke extracts contracts isolated porcine coronary arteries by superoxide anion-mediated degradation of EDRF. Am J Physiol 1994; 266: H874-80.
35. De Caterina R, Libby P, Peng HB, Thannickal VJ, Rajavashisth TB, Gimbrone MA et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. J Clin Invest 1995; 96: 60-8.
37. Lehr HA, Frei B, Arfors K. Vitamin C prevents cigarette smoke-induced leukocyte aggregation and adhesion to endothelium in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 7688-92.
38. Lehr HA, Weyrich AS, Saetzler RK, Jurek A, Arfors K, Zimmerman GA et al. Vitamin C blocks inflammatory platelet-activating factor mimetics created by cigarette smoking. J Clin Invest 1997; 99: 2358-64
39. Frostegård J, Huang YH, Rönnelid J, Schaffer-Elinder L. Platelet activating factor and oxidized LDL induce immune activation by a common mechanism. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 963-8.
40. Tai HH, Chang WC, Liu Y, Fukuda S. Alterations of arachidonate metabolism in cardiovascular system by cigarette smoking. Adv Exp Med Biol 1990; 273: 211-24.
43. Moldeus P, Berggren M, Grafström R. N-acetylcysteine protection against the cytotoxicity of cigarette smoke and cigarette smoke condensates in various tissues and cells in vitro. Eur J Respir Dis Suppl 1985; 139: 1123-9.

En fullständig referenslista kan erhållas från Jan Palmblad, institutionen för medicin M54, Huddinge sjukhus, 141 86 Huddinge.

Summary

New findings may explain how smoking accelerates atherosclerosis

Anders Günther, Jan Palmblad

Läkartidningen 2000; 97: 445-7.

Although it is well known that cigarette smoking is a risk factor for the development of atherosclerosis, facts have been scarce concerning mechanisms for the effects of smoke on the blood vessel wall. New findings show that endothelial cells are activated by substances found in smoke, so that leukocytes adhere to and interact with them. Among such substances platelet activating factor and nitric oxide have attracted recent attention. This paper reviews hypotheses concerning these reactions.

Correspondence: Jan Palmblad, Dept of Medicine, Huddinge sjukhus, SE-141 86 Huddinge, Sweden.

Forskare!

Meddela Läkartidningen när Du har fått ett manuskript publicerat i en välrenommerad internationell tidskrift.

Vi kommer att publicera Din egen sammanfattning av arbetet på vår nya nyhetssida om tidskriften har minst 3 i impact-faktor (se ISIs webbplats för information, www.isinet.com)!



Gör så här: Skriv en kort sammanfattning av arbetet (200–300 ord) med tonvikt på resultat och betydelse.

Använd formuleringar som kan förstås av alla läkare oberoende av specialitet.

Ge hela referensen till artikeln (enligt Vancouver-systemet) och bifoga gärna en illustrativ bild eller ett informativt diagram.

I speciella fall (t ex artiklar i N Engl J Med, Nature eller motsvarande) kan sammanfattningens publicering samordnas med artikelns publicering om Du meddelar oss publiceringsdatum minst 14 dagar i förväg.

Välkommen med din sammanfattning per e-post till redaktionen@lakartidningen.se
Josef Milerad,
medicinsk chefredaktör.