



Hur sker angiogenes i olika vävnader?

C.BLIX, P. LUNDSTRÖM OCH N. POIJES

Fysiologi B, 2003, Karolinska Institutet

INTRODUKTION

Angiogenes kommer från grekiskans *angeion* = blodkärl och *genesis* = födelse. Angiogenes är bildning av nya blodkärl från redan existerande kärl, som svar på ett yttre kemiskt stimuli.

Dagens forskning påvisar att angiogenes regleras via olika angiogena stimulatorer och inhibitorer. Troligen är det balansen mellan dessa faktorer som reglerar den angiogena aktiviteten.

Angiogenes är ofta associerat med en rad sjukdomstillstånd som tumörväxt, ateroskleros, olika hudsjukdomar (som psoriasis) och vid normal sårhäkning i friska vävnader, men också med embryogenes/fostertillväxt och vid hypoxi i olika vävnader, tex i muskler vid träning.

Dagens forskning är huvudsakligen koncentrerad till angiogenesens roll inom cancerforskning och kardiovaskulära sjukdomar. Avsikten med detta arbete är att förklara hur angiogenes roll i andra vävnader. Vi valde att koncentrera oss på skelettmuskel, fettväv och hjärnan.

ANGIOGENES I SKELETTMUSKEL

Aktuell forskning har visat att uppreglering av angiogena stimulatorer sker i respons till ökad aktivitet i skelett muskel. Träning inducerad angiogenes verkar bero på en summation av flera stimuli; hypoxi, hypoglykemi, metaboliter, shear stress och muskelstretch är några tänkbara stimuli.

Den mest potenta angiogena faktorn verkar vara VEGF (vascular endothelial growth factor). Denna tillväxtfaktor verkar framförallt vara reglerad av hypoxi. Hypoxi leder till att en transkriptionsfaktor (HIF-1?) translokeras från cytoplasman in till kärnan, för att där inducera transkription av bla VEGF genen.

Även shear stress och kväveoxid (NO) bildning i respons till shear stress verkar kunna öka produktionen av VEGF. Huruvida metaboliter kan påverka VEGF är ännu oklart. Adenosin som har erhållit störst intresse som angiogen stimulator har i rätt försök inte påvisat någon ökning alls av VEGF. Detta i motsats till andra undersökningar som påvisar en ökning av VEGF uttryck.

Muskelstretch påverkar alla celltyper i skelettmuskeln. Tensionskrafterna påverkar mekaniskt integrin receptorer som leder till transkription av gener involverade i angiogenes. Hypoglykemi har visat sig kunna uppreglara VEGF expression i olika vävnader,

hur detta sker i skelettmuskel är än så länge oklart, vissa undersökningar antyder en koppling till samma signalväg som sker vid hypoxi.

ANGIOGENES I HJÄRNAN

Angiogenes sker även i hjärnan för att kunna tillgodose det ökade behovet av energi vid uthållighetsträning.

Försök har gjorts där man slumpmässigt delat upp råttor i olika grupper. Den ena gruppen (grupp 1) fick fri tillgång till ett ekorrhjul där man kunde mäta hur långt råttorna sprang varje dag medan den andra gruppen (grupp 2) hade minimal tillgång till motionsmöjligheter i sin bur. Den aktiverade gruppen visade en avsevärd ökning i aktivitet i hjulet per dag under en trettio dagars träningsperiod vilket torde bero på en ökad kapacitet att uppehålla sin aktivitet. Ett ökat cerebralt blodflöde förbättrar syretransporten för att kunna möta energibehovet som uppstår vid ökad neural aktivitet. Vid långvariga höga energibehov, som vid till exempel uthållighetsträning, kan ökad täthet av blodkärl reducera diffusionsdistansen och därigenom underlätta blodtillförseln. Vid närmare undersökning fann man efter försöksperioden att grupp 1 hade en klar ökning av blodkärl per kvadratmillimeter i motorcortex. Värdena för grupp 2 var i stort sätt oförändrade.

Man har även sett tecken på ökad täthet av blodkärl om man befinner sig i en hypoxisk miljö en längre tid. Bristen av syre och glukos och behovet av en ökad tillförsel kan resultera i en liknande angiogenes. Man har till exempel sett att råttor som tränat fyra veckor i ett ekorrhjul har lika stor ökning i kärltäthet som råttor som utsatts för hypoxisk miljö i tre veckor. Man kan därför anta att angiogenes är en fundamental mekanism i genom vilket hjärnan anpassar sig för att kunna möta förändringar i syretransportbehovet. Ökad kärltäthet fungerar också genom att fylla på tomma energiförråd vilket förbättrar den metabola kapaciteten och på så sätt kan den neurala aktiviteten uppehållas på ett bättre sätt.

Trots de många neurokemiska förändringar som sker i cortex under en längre tids uthållighetsträning så sker ingen förändring i den funktionella organisationen i motorcortex. Detta tror man beror på att de anpassningar i motorcortex måste göra för att underlätta långsiktig träning skiljer sig från de adaptationer som krävs för bland annat inlärning. En undersökning jämförde till exempel uthållighetsträning med en mer akrobatisk träning där försöksråttor varje dag fick lära sig att ta övervinna nya hinder som till exempel repstegar och smala broar. Slutsatsen löd att det var en skillnad mellan inlärning av en komplicerad motorisk uppgift och en enklare och i högre grad motorisk uppgift som till exempel uthållighetsträning. Inlärningen av akrobatiska träningen ökade bland annat antalet synapser, medan arbetsträningens angiogenes berodde på ökad utsöndring av tillväxtfaktorer.

ANGIOGENES I FETTVÄV

Fettväv kan öka och minska i vuxen ålder, den är vaskulariserad och har förutsättningar för angiogenes. Varje adipocyt är omgiven av ett stort nätverk utav kapillärer. Fettvävens förmåga att växa hela livet tros bero på förmågan att rekrytera nya kapillärer. Det verkar även som om fett medför en ökning av vaskulariseringen. Det sker inte i lever eller muskelfvävnad. Angiogenes och en tillväxt av fettväven är sammankopplade, en proliferation av endotelet sker hos vuxna när fettväven växer. Det kan tänkas bero på en parakrin interaktion mellan endotel och fettcellerna. Dessa producerar endotelcell specifika mitogener och angiogena faktorer. Hos obesa har man sett en tilltagande vaskularisering. Vid försök med möss har man sett att feta möss tappade i vikt när de fick inhibitorer för vaskulariseringstillväxt. Det visade

på en minskad endotelproliferation samt en ökad apoptos. Vid fortsatt behandling såg man att mössen bibehöll normal vikt samt att inga bieffekter observerades.

Vid ett annan studie har man sett att hypoxi ökar uttrycket för leptin m-RNA vilket innebär en ökning utav nya blodkärl i fettväv. Samtidigt sker minskning av bl.a GLUT-4 samtidigt som GLUT-1 m-RNA ökar. GLUT-1 är specifika och de är bland annat inblandade i bildandet av ROS (reactiv oxygen species).

Det finns andra studier som visar på motsatsen dvs angiogenesisen i fettväv minskar pga hypoxi genom ett feed-back system. Dvs genom frisättningen av leptin kommer tillväxten av kapillärerna att minska.

REFERENSER

Gustafsson T., Kraus W. Exercise-induced angiogenesis-related growth factors in skeletal muscle and their modification in muscle pathology. *Frontiers in bioscience* 6, d75-89, Januari 1, 2001

Haas T., Molecular Control of Capillary Growth in Skeletal Muscle. *Can. J. Appl. Physiol.* 27(5): 491-515 2002

Rupnick Maria.A. et al. Adipose tissue mass can be regulated through the vasculature. 10730-10735-PNAS- August 6,2002 vol 99, no.16

Kleim Jeffrey A. et al. Exercise induces angiogenesis but does not alter movement representations within rat motor cortex. *Brain Research* 934 (2002) 1-6

Grosfeld A. et al. Hypoxia increases leptin expression in human PAZ6 adipose cells, *Diabetologia* (2002) 45:527-530