

РОЛЬ БЕЛКОВ S-100 В АТЕРОГЕНЕЗЕ: ОБЗОР

Карасов Илья Андреевич¹, Кузнецова Валерия Владимировна¹, Колесникова Юлия Андреевна¹

1 - Пермский Государственный Медицинский Университет им.ак. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия (614990, г. Пермь, ул. Петropавловская, д. 26) imyarek.yozhin@mail.ru

Ключевые слова: атеросклероз, воспаление, эндотелиальная дисфункция, S100, кальцификация

Аннотация:

Атеросклероз – это заболевание артерий, которое является основной причиной смерти в развитых странах. Этот патологический процесс связан с хроническим воспалением в артериальной стенке. Воспалительные изменения, привлечение ассоциированных с воспалением клеток и экспрессия цитокинов усугубляют данный патологический процесс. Некоторые представители семейства белков S100 принимают участие в патогенетической цепи атеросклероза. В этом обзоре обобщены роли белков S100 (S100A8, S100A9 и S100A12) в воспалении сосудов, кальцификации сосудов и окислительном стрессе в сосудистой стенке. Обсуждены роли каждого из патогенетического путей S100 в атеросклерозе, описаны применяемые экспериментальные модели, очерчен круг перспектив дальнейших исследований. Белки S100 высвобождаются из лейкоцитов, клеток гладких мышц и эндотелия в ответ на стрессовые стимулы, затем происходит связывание белков S100 с их рецепторами, что активирует каскад сигнальных реакций вниз. Этот путь состоит из транскрипции NF-κB и продукции активных форм кислорода (АФК). Предполагается, что ингибирование опосредованной белками S100 активации RAGE и TLR4 является перспективным подходом к лечению атеросклероза. Кроме того, сывороточный уровень S100A12 может позволить прогнозировать вероятность конечных сердечно-сосудистых событий.

S-100 PROTEINS IN ATHEROSCLEROSIS: A LITERATURE REVIEW

Карасов И.А¹, Кузнецова В.В¹, Колесникова Ю.А¹

1 - Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician Ye.A.Vagner Perm State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm Perm, Russia (614990, Perm, Petropavlovskaya st., 26), imyarek.yozhin@mail.ru

Abstract:

Atherosclerosis is an arterial disease that causes a large piece of death in the developed countries. This pathological process associated with chronic inflammation in the arterial wall. The inflammatory stimulation, recruitment of inflammatory cells and production of pro-inflammatory cytokines enhances vascular inflammation. Some members of the S100 proteins family take a part in atherosclerotic progression. This review summarizes the roles of S100 proteins (S100A8, S100A9 and S100A12) in the vascular

inflammation, vascular calcification and vascular oxidative stress. S100 proteins are released from leukocytes, smooth muscle cells and endothelium in response to stress stimuli, and then the binding of S100 proteins to their receptors activate downstream signaling . It consist of transcription NF-κB and reactive oxygen species (ROS) production. It suggests that the inhibition of S100 proteins-mediated RAGE and TLR4 activation appears to be a promising approach to treat atherosclerosis. In addition, recent study showed that serum S100A12 can predict future cardiovascular events.

Key words: atherosclerosis, inflammation, endothelial dysfunction, S100, calcification

Введение

По последним данным, около 17,5 миллионов человек умирают от сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно. Сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из основных причин смерти в мире[1]. Атеросклероз является наиболее распространенным патологическим процессом в структуре сердечно-сосудистой патологии. В настоящее время воспалительная природа атеросклероза не подвергается сомнению[1,2]. По современным представлениям, атеросклероз является хроническим воспалением стенки кровеносного сосуда с вовлечением активированных иммунных клеток и гладкомышечных клеток сосудов, эндотелия[3]. В последние годы все чаще внимание исследователей атерогенеза привлекают различные связанные с воспалением сывороточные маркеры – такие как S100.

S-100 – семейство кальцийсвязывающих белков, которое в последние годы находит все более широкое применение в клинической практике – как правило, для диагностики новообразований. Общее название протеинов этой группы отсылает к физическим свойствам – особенностью их является полное растворение в растворах сернокислого аммония при нейтральных значениях pH. Изучаться эти соединения стали с 1965 года, когда были открыты первые представители[1].

Известно более двух десятков подобных белков, разделенных на группы – S100A, S100B, S100P, S100Z. Структуры разных видов S100 отличаются друг от друга, но их общей чертой является наличие кальцийсвязывающих мотивов – факторов элонгации (EF). Пространственная конформация белка изменяется при связывании ионов кальция с фактором элонгации, что позволяет взаимодействовать с различными специфическими белками рецепторов и обуславливает участие во множестве реакций, связанных с ростом и развитием клеток[1]. Функции эти многообразны: участие в реакциях фосфорилирования, мышечного сокращения (подобно родственному тропонину), клеточной дифференцировке и секреции. Ранее основным клиническим значением белков S-100 считалось повышение их уровня при злокачественных образованиях - S100A4 при поражении органов ЖКТ и молочной железы,

S100B при меланоме, S100A9 при паранеопластических процессах предстательной железе. Так же повышенный уровень этих протеинов определяется в крови при специфических процессах, например в ЦНС[4,5].

В последнее же время все обширнее изучается участие S100 в процессах сосудистого воспаления, и, как следствие, атеросклероза. Как было сказано выше, белки обсуждаемой группы используются как показатель активности воспалительного процесса. Основываясь на этом, высказываются предположения о S100 как о маркерах атеросклероза, а так же как о потенциальной мишени для антиатеросклеротической терапии.

Участие в атерогенезе

В обзоре Goyette и Geszy, систематизировавших в 2011 данные об участии различных представителей S100 в воспалительных процессах, выделены несколько точек приложения обсуждаемых протеинов. S100A8, S100A9 и S100A12 продуцируются нейтрофилами, регуляция интенсивности секреции осуществляется через влияние соотношения про- и противовоспалительных цитокинов на гены, кодирующие эти белки[6].

Индукция гена S100A8 в макрофагах зависит от уровня IL-10 и есть данные о потенцировании его активности иммунодепрессантами. Возможно, большую роль играют окисленные формы S100A8 и S100A9 - окисление способствует образованию полимерных («сшитых») соединений, которые обнаруживаются в атеросклеротических бляшках. В норме S100 окисляются перекисью, гипохлоритом и оксидом азота (NO). При этом есть данные о том, что S100A8 в 200 раз более чувствителен к окислительной модификации, чем основной субстрат атеромы - липопротеины низкой плотности, и может снижать окислительное повреждение путем конкуренции[1,2,6].

S100A8 и S100A9 в S-нитрозилированной форме подавляет активацию тучных клеток и воспаление в микроциркуляторном русле, может действовать как переносчик NO для регуляции тонуса сосудов при воспалительных поражениях. S100A12 является хемоаттрактантом моноцитов и тучных клеток. S100A12 индуцирует продукцию цитокинов в тучных клетках, но не приводит к стимуляции моноцитарно-макрофагального звена. Так же этот белок образует комплексы с Zn (2+) и при этом значительно ингибирует металлопротеиназы, повышение концентрации которых приводит к нестабильности атеросклеротических бляшек[6,7].

Таким образом, S100A12 обладает провоспалительными свойствами, но при определенных условиях является ангиопротективным соединением. Подобная двойственность свойств при

атеросклерозе называется эффектом двуликого Януса - антиатерогенные факторы мешают стабилизации бляшки, повышая вероятность отрыва, и наоборот.

К членам семейства белков S100, которые ассоциированы с воспалением, как правило, относят S100A4, S100A7, S100A13 и S100A15. Так же показано участие S100A8, S100A9 и S100A12 в развитии сердечно-сосудистых заболеваниях в соответствии с современными данными. Как маркеры воспаления белки S100 (S100A8, S100A9 и S100A12) могут определяться в клетках крови, и, как уже было сказано, их уровень тесно связан с воспалением.

В цитоплазме нейтрофилов на S100A8 / A9 в среднем приходится около 40%, а на S100A12 приходится около 5%. В сосудистой стенке белки эти белки могут индуцировать активацию эпителия. Активированные эндотелиальные клетки высвобождают молекулы адгезии лейкоцитов и хемокины, что приводит к инфильтрации интимы лейкоцитами-макрофагами, Т- и В-лимфоцитами[8].

Основными рецепторами, с которыми связываются S100 при участии в развитии атеросклеротического поражения, являются (RAGE), «мусорные» сквенджер-рецепторы (CD36) и toll-подобные рецепторы 4 типа (TLR-4)[1,9].

RAGE, рецептор к конечным продуктам гликирования, при взаимодействии с белками группы S100A активирует каскад реакций, который приводит к увеличению транскрипции ядерного фактора каппа- В (NF-κB) и повышению уровня активных форм кислорода (АФК), что приводит к местному оксидативному стрессу. Так же связывание RAGE с лигандом стимулирует продукцию основных провоспалительных цитокинов - IL-6, IL-1β, TNF-α. Эти соединения так же стимулируют локальное воспаление в нескольких типах клеток: эндотелиальных, гладкомышечных клетках сосудистой стенки, лейкоцитах[1,2,9].

При испытании на модели – мышах с модифицированным геномом (организм подопытных животных экспрессировал человеческий S100A12 в гладкомышечных клетках сосудистой стенки из-за отсутствия S100A12 у дикого типа используемых мышей) – было выяснено, что S100A12 может усугубить степень атеросклероза путем местного повышения активных форм кислорода и нарушения кислотно-основного баланса (Hofman Bowman с соавторами, 2010)[2]. Так же наблюдалось увеличение количества «остеогенных» клеток в интимае, что приводило к более ранней кальцификации сосудистой стенки. Интересен так же тот факт, что в связи с усилением сосудистого воспаления и прогрессированием атеросклероза у животных моделей у ряда мышей развились аневризмы грудного отдела аорты. Таким образом можно утверждать, что механизм атерогенеза посредством S100 тесно связан с АФК.

Так же в эксперименте была показана возможность экзогенных S100A8 / A9 нарушать целостность эндотелиального барьера посредством индуцирования апоптоза клеток эндотелия через каскад Bcl-2 - каспаза-9 - каспаза-3[1].

Еще одним способом участия протеинов S100 в патогенетической цепи атеросклероза может быть механизм стимулированного гипергликемией миелопоэза. При возникновении гипергликемии, нейтрофилы могут продуцировать S100A8 / A9 при стимуляции АФК (гипергликемия так же способствует увеличению соединений агрессивного кислорода в сосудистой стенке). Белки связываются с RAGE на миелоидных клетках-предшественниках, что приводит к активации затронутого выше сигнального пути NF-κB с вытекающими биологическими эффектами.

Обследование 664 здоровых людей в возрасте 63-68 лет без выявленных сердечно-сосудистых заболеваний показали, что концентрации S100A8 / A9 в крови коррелируют с количеством нейтрофилов, которые, в свою очередь, связаны с вероятностью развития коронарной катастрофы[1].

Из данных, приведенных выше можно сделать несколько практических выводов.

- 1) S100A8 / A9 могут быть использованы как маркер нарушения толерантности к глюкозе.
- 2) S100A8 / A9 следует рассмотреть как предиктор сердечно-сосудистых катастроф, так как обсуждаемые протеины являются показателем более специфичным, нежели уровень нейтрофилов в крови.
- 3) Необходимы исследования, направленные на рационализацию терапии гипергликемии у лиц с риском развития атеросклероза с оглядкой на S100-опосредованные механизмы атерогенеза.

S100 и кальцификация

Выше мы несколько затронули процесс кальцификации сосудов, говоря об экспрессии S100A12 у генно-модифицированных мышей. Так как этот процесс является печальным и неизбежным следствием атеросклеротического поражения, необходимо поднять вопрос об участии белков группы S100 в кальцификации.

Ранее основным механизмом кальцификации стенки сосудов считалось пассивное отложение солей кальция. Позднее было обнаружено, что клетки гладких мышц постепенно могут приобретать хондроцитоподобный фенотип, что приводит к повышению экспрессии белков,

сходных с белками костного матрикса. Одним из механизмов кальцификации может быть S100A12-индуцированный окислительный стресс, который увеличивает экспрессию «остеогенных» генов, таких как фактор транскрипции-2 (Runx-2) в гладких миоцитах. На примере упомянутых ранее многострадальных мышей было показано, что аортальная ткань или первичные аортальные гладкомышечные клетки, полученные из организма мышей, экспрессировавших человеческий S100A12, имели повышенный уровень АФК и повышенную активность многих регуляторных генов, отвечающих за оссификацию, даже до значительных морфологических проявлений сосудистой кальцификации[2,10].

S100 как мишень для терапии

Очевидно, что белки семейства S100 рассматриваются как потенциальная мишень для терапии атеросклероза, так как установлено четкое участие этих соединений в цепи атерогенеза. Так как моделями, на которых изучалась роль S100 в атеросклерозе, были трансгенные мыши, то экспериментальные способы исключения этих белков из участия в сосудистом воспалении так же было проведено на экспериментальных животных.

Было показано, что выраженность атеросклеротического поражения снижалась при выключении генов, кодирующих S100A9 и RAGE. Помимо выключения экспрессии, изучалась эффективность моноклональных антител к S100A9 – их применение достоверно снижало уровень провоспалительных цитокинов (в частности, фактора некроза опухоли-альфа). Сходный эффект продемонстрировало применение соединения ABR-215757 – ингибитора S100A9.

Любопытна связь S100 и скавенджер-рецептора CD36. Разобщение их взаимодействия в теории может снизить частоту атеротромботических сердечно-сосудистых катастроф. Для этой цели, например, могут использоваться антитела к рецептору, или к S100A12, который стимулирует экспрессию этих рецепторов на клетках моноцитарно-макрофагального ряда (впоследствии превращающихся в пенистые клетки). Особый интерес представляет возможность ингибиторной терапии S100 после сердечно-сосудистых вмешательств - в перспективе это может уменьшить процент непроходимости шунтов и стенозов стентов при эндоваскулярных вмешательствах.

Заключение

Современные литературные данные показывают, что белки S100 являются не только воспалительными маркерами, но и принимают деятельное участие в патогенезе атеросклероза, что имеет большое значение в будущих исследованиях сердечно-сосудистых

заболеваний. Эти протеины могут использоваться для диагностики состояний, связанных с повышенным сердечно-сосудистым риском. Так же S100 являются перспективной мишенью для терапии атеросклероза.

Список литературы:

- 1) Xiao, X., Yang, C., Qu, S.-L., Shao, Y.-D., Zhou, C.-Y., Chao, R., ... Zhang, C. (2019). *S100 Proteins in Atherosclerosis. Clinica Chimica Acta*. doi:10.1016/j.cca.2019.11.019
- 2) Marion Hofmann Bowman 1 , Jeannine Wilk, Ahlke Heydemann, Gene Kim, Jalees Rehman, Joseph A Lodato, Jai Raman, Elizabeth M McNally S100A12 Mediates Aortic Wall Remodeling and Aortic Aneurysm *Circ Res* 106 (1), 145-54 2010 Jan 8
- 3) В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, Е.И. Самоделкин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева - Экспериментальные модели в патологии: учебник/ – Пермь: Перм. гос. ун-т., 2011. – 267 с., С.60-70
- 4) Palmer SR, Erickson LA, Ichetovkin I, Knauer DJ, Markovic SN. Circulating serologic and molecular biomarkers in malignant melanoma. *Mayo Clin Proc.* 2011 Oct;86(10):981-90. Review.
- 5) Chen H, Xu C, Jin Q, Liu Z. S100 protein family in human cancer. *Am J Cancer Res.* 2014 Mar 1;4(2):89-115. eCollection 2014. Review.
- 6) Goyette J, Geczy C Inflammation-associated S100 proteins: new mechanisms that regulate function *Amino Acids.* 2011 Oct;41(4):821-42. doi: 10.1007/s00726-010-0528-0
- 7) K. Croce, H. Gao, Y. Wang, T. Mooroka, M. Sakuma, C. Shi, G. Sukhova, R.R. Packard, N. Hogg, P. Libby, MRP-8/14 is critical for the biological response to vascular injury, *Circulation* 120 (5) (2009) 427.
- 8) B. De Lorenzo, L. Godoy, R.N. Brito, R. Pagano, M. Amorim-Dias, D. Grosso, J. Lopes, M. Mariano, Macrophage suppression following phagocytosis of apoptotic neutrophils is mediated by the S100A9 calcium-binding protein, *Immunobiology* 215 (5) (2010) 341–347
- 9) E. Harja, D.-X. Bu, B.I. Hudson, J.S. Chang, X. Shen, K. Hallam, A.Z. Kalea, Y. Lu, R.H. Rosario, S. Oruganti, Vascular and inflammatory stresses mediate atherosclerosis via RAGE and its ligands in apoE^{-/-} mice, *J. Clin. Investig.* 118 (1) (2008) 183–194

10) Earley, E.M. McNally, S100A12 in vascular smooth muscle accelerates vascular calcification in apolipoprotein E-null mice by activating an osteogenic gene regulatory program, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 31 (2) (2011) 337–344.