



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Διπλωματική Εργασία

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Διευθυντής: Καθηγητής Μ. Κουτσιλιέρης

Μελέτη των βιοδεικτών που σχετίζονται με την αθηρωμάτωση. Ο ρόλος της συστηματικής φλεγμονής στην έναρξη και εξέλιξη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και των αθηρωματικών βλαβών.

Αριστείδης Μολυμπάκης

Επιβλέπουσα: Ελένη Κοτσιφάκη

Αναπληρώτρια καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2020



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Διπλωματική Εργασία

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Όνομα: Αριστείδης

Επώνυμο : Μολυμπάκης

Αρ. Μητρώο: 2014457

Απόφοιτος: Ιατρικής σχολής Α.Π.Θ

Θέμα:

Μελέτη των βιοδεικτών που σχετίζονται με την αθηρωμάτωση. Ο ρόλος της συστηματικής φλεγμονής στην έναρξη και εξέλιξη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και των αθηρωματικών βλαβών.

Πρωτόκολλο:

Βιβλιογραφική εργασία – ανασκόπηση.

Στην παρούσα εργασία θα παρουσιαστούν γενικά στοιχεία τα οποία αφορούν την αθηρωματική νόσο, όπως ο ρόλος της LDL, της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και η συμμετοχή των φλεγμονωδών κυττάρων και κυτταροκινών.

Θα γίνει προσπάθεια να καταγραφούν και να συζητηθούν οι βιοδείκτες που σχετίζονται με την αθηρωματική διεργασία και δυνητικά θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες πρόγνωσης, βαρύτητας και εξέλιξης της αθηρωμάτωσης.

Θα διερευνηθεί επίσης κατά πόσο η ύπαρξη συστηματικής φλεγμονής επιδρά αθροιστικά στην φλεγμονή του ενδοθηλίου οδηγώντας στην πρωιμότερη εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και αθηρωματικών βλαβών.

Ανεξάρτητα της θετικής ή αρνητικής συσχέτισης μεταξύ των συστηματικών φλεγμονωδών καταστάσεων και της αθηρωμάτωσης, θα γίνει προσπάθεια να καταγραφεί η επίδραση αυτών πάνω στους βιοδείκτες της αθηρωμάτωσης. Η ύπαρξη συστηματικής φλεγμονής είναι δυνατόν να επιδρά στην τιμή των βιοδεικτών καθιστώντας ορισμένους περισσότερο ή λιγότερο αντιπροσωπευτικούς στην εξέλιξη και βαρύτητα της αθηρωμάτωσης.



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ:

1. ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ.

2. Δομή και λειτουργία των αρτηριών μέσου και μεγάλου μεγέθους.

- α. Έσω χιτώνας (tunica intima).
- β. Μέσος χιτώνας (tunica media).
- γ. Έξω χιτώνας (tunica adventitia).

3. Κατηγοριοποίηση των αθηρωματικών βλαβών.

- α. Τύπος 1, πρώιμη βλάβη (initial lesion).
- β. Τύπος 2, λιπώδης γράμμωση (fatty streak).
- γ. Τύπος 3, λιπώδης πλάκα, ενδιάμεση βλάβη, προαθήρωμα (fatty plaque, intermediate lesion, preatheroma).
- δ. Τύπος 4, αθήρωμα (atheroma).
- ε. Τύπος 5, ινωδοαθήρωμα, ινώδης πλάκα (fibroatheroma, fibrous plaque).
- στ. Τύπος 6, επιπλεγμένες βλάβες (complicated lesion).

4. Παθογένεση της αθηρωμάτωσης

- α. Τα αρχικά στάδια της αθηρωμάτωσης.
- β. Ο ρόλος του ενδοθηλίου και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.
- γ. Ο Ρόλος των λιποπρωτεϊνών και της χοληστερόλης στην Αθηρωμάτωση.
 - 1) Απολιποπρωτεΐνες.
 - 2) Απολιποπρωτεΐνη Β και Ε.
 - 3) Χοληστερόλη.
 - I) Ιστορική αναδρομή - εξέλιξη των αθηρωματικών θεωριών.
 - II) Η οξείδωση των λιποπρωτεϊνών.
 - III) Η επίδραση της oxLDL.
 - IV) HDL χοληστερόλη.
- δ. Μακροφάγα.
 - 1) Μακροφάγα και αθηρωμάτωση.
 - 2) Η προέλευση των μακροφάγων στις αθηρωματικές βλάβες και η πρόσληψη της oxLDL.
 - 3) Θάνατος των μακροφάγων και σχηματισμός του νεκρωτικού πυρήνα.

5. Η διαδικασία της φλεγμονής.

- α. Οι φυσιολογικές φάσεις της φλεγμονής.
- β. Η επίδραση της φλεγμονής στα μακροφάγα και τα VSMCs κατά την αθηρωμάτωση.
- γ. Νεότερα δεδομένα.

6. Η συμμετοχή του μυελού των οστών και η εξωμυελική αιμοποίηση - Επιστράτευση των μονοκυττάρων.

7. Οπτικοποίηση και ποσοτικοποίηση των διαδικασιών που λαμβάνουν χώρα κατά την αθηρωμάτωση.

- α. Επιστράτευση των μονοκυττάρων - Μόρια προσκόλλησης.
- β. Συσσώρευση των μακροφάγων στις αθηρωματικές πλάκες.
- γ. Πολλαπλασιασμός των μακροφάγων στις πλάκες.

8. Η συμμετοχή της επίκτητης ανοσίας στην αθηρωμάτωση.

α. Τ- Λεμφοκύτταρα.

- 1) Γενικά.
- 2) Βοηθητικά Τ-Λεμφοκύτταρα.
 - I) Τύπος 1 (Th1) και Τύπος 2 (Th2).
 - II) Τύπος 17 (Th17).
- 3) Κυτταροτοξικά CD8+ Τ-Λεμφοκύτταρα.
- 4) Ρυθμιστικά Τ- λεμφοκύτταρα (T-regs).

β. Β-Λεμφοκύτταρα.

9. Ανοσολογικοί βιοδείκτες και αθηρωματική νόσος.

α. Ο ρόλος των κυτταροκινών στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης.

- 1) Κυτταροκίνες τύπου 1.
 - I) Ιντερφερόνη-γ (IFN-γ).
 - II) Ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (TNF-α).
 - 2) Κυτταροκίνες τύπου 2.
 - I) Ιντερλευκίνη-4 (IL-4).
 - II) Ιντερλευκίνη-5 (IL-5) / Ιντερλευκίνη-13 (IL-13).
 - 3) Κυτταροκίνες τύπου Th17.
 - I) Ιντερλευκίνη-17A (IL-17A).
 - II) Ιντερλευκίνη-22 (IL-22).
 - 4) Η υπεροικογένεια των κυτταροκινών ιντερλευκίνης-6 (IL-6) / ιντερλευκίνης-12 (IL-12).
 - I) Ιντερλευκίνη-6 (IL-6).
 - II) ιντερλευκίνη-12 (IL-12) / ιντερλευκίνη-23 (IL-23).
 - 5) Ιντερλευκίνη-27 (IL-27) / Ιντερλευκίνη-35 (IL-35).
 - 6) Οικογένεια των κυτταροκινών της ιντερλευκίνης-1 (IL-1 Family).
 - I) Ιντερλευκίνη-1 (IL-1).
 - II) Ιντερλευκίνη-18 (IL-18).
 - III) Ιντερλευκίνη-33 (IL-33).
 - 7) Οικογένεια των κυτταροκινών της ιντερλευκίνης-10 (IL-10 Family).
 - I) Ιντερλευκίνη-10 (IL-10).
 - II) Υποοικογένεια της ιντερλευκίνης-20 (IL-20).
 - α) Ιντερλευκίνη-19 (IL-19).
 - β) Ιντερλευκίνη – 20 (IL-20).
 - 8) Μεταρρεπτικός αυξητικός παράγοντας β, TGFβ -transforming growth factor β
- β. Ο ρόλος της C – αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP – C reactive protein) στην προσέγγιση της αθηρωμάτωσης. Πλεονεκτήματα έναντι άλλων βιοδεικτών.

10. Ο ρόλος των συστηματικών φλεγμονωδών νοσημάτων στην δημιουργία και εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής νόσου.

- α. Ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA - Rheumatoid Arthritis).
- β. Αγκυλοποιητική Σπονδυλαρθρίτιδα (ΑΣ).
- γ. Ψωρίαση – Ψωριασική Αρθρίτιδα.
- δ. Παθοφυσιολογικές διαδικασίες ψωριασικής νόσου – αθηρωμάτωσης.

11. Σύνοψη.

12. Βιβλιογραφία.

1. ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ.

Η αθηρωμάτωση αποτελεί χρόνια φλεγμονώδη, εκφυλιστική πάθηση η οποία προσβάλλει τις αρτηρίες μεσαίου και μεγάλου μεγέθους. Είναι δυνατόν να αρχίζει ήδη από την πρώτη δεκαετία της ζωής, εξελίσσεται καθ' όλη την διάρκεια αυτής, εντείνεται με την πρόοδο της ηλικίας, και οδηγεί σε μικροσκοπικές και μακροσκοπικές αλλαγές διαταράσσοντας την αρχιτεκτονική και την λειτουργία των αγγείων οδηγώντας τελικά στην αθηροσκλήρυνση. Σύμφωνα με τον ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) του 1958 με τον όρο αθηροσκλήρυνση αναφερόμαστε "στο σύνολο των μεταβολών του ενδοθηλίου των αρτηριών, που περιλαμβάνει την τοπική συγκέντρωση λιποειδών, βλεννοπολυσακχαριτών, αίματος και προϊόντων του ινώδους ιστού και ασβεστίου, με συνύπαρξη αλλοιώσεων στο μέσο χιτώνα". Αποτέλεσμα αυτών των διεργασιών είναι η δημιουργία πλάκας, του αθηρώματος, στο εσωτερικό του τοιχώματος των αρτηριών το οποίο προκαλεί περιορισμό και μείωση της διαμέτρου του αυλού των αρτηριών, με επακόλουθη παρακώληση της φυσιολογικής αιματικής ροής και εκδήλωση κλινικών συμπτωμάτων ανάλογα με την προσβεβλημένη περιοχή.

Τα συνηθέστερα κλινικά σύνδρομα είναι: α) από τα στεφανιαία αγγεία, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και η σταθερή ή ασταθής στηθάγχη, β) από τις καρωτίδες και τις σπονδυλοβασικές αρτηρίες, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, γ) η περιφερική αρτηριοπάθεια με διαλείπουσα χωλότητα και γάγγραινα κάτω άκρων, δ) από την κοιλιακή αορτή, η δημιουργία ανευρυσμάτων, ε) από τις σπλαχνικές αρτηρίες, η ισχαιμία μεσεντερίου και η στένωση των νεφρικών αρτηριών και στ) η αθηροεμβολική νόσος.

2. Δομή και λειτουργία των αρτηριών μέσου και μεγάλου μεγέθους.[1],[2],[3]

Όλα τα αιμοφόρα αγγεία με διάμετρο πάνω από ένα ορισμένο όριο, διαθέτουν από κοινού έναν αριθμό δομικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών χωρίς βέβαια να αποκλείονται δομικές παραλλαγές οι οποίες μπορεί να εντοπίζονται μεταξύ του ίδιου τύπου αγγείου.

Το τοίχωμα των μεσαίου (μυϊκός τύπος αρτηρίας) και μεγάλου διαμέτρου αρτηριών (ελαστικός τύπος αρτηρίας) αποτελείται από τρεις στοιβάδες οι οποίες ονομάζονται: έσω, μέσος και έξω χιτώνας.

α. Έσω χιτώνας (tunica intima).

Ο έσω χιτώνας αποτελείται από μία στιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων η οποία επικάθεται πάνω στην βασική μεμβράνη, κάτω από την οποία εντοπίζεται μια υποενδοθηλιακή στιβάδα χαλαρού συνδετικού ιστού που με την πάροδο της ηλικίας εμπλουτίζεται με λίγα, λεία μυϊκά κύτταρα. Ο έσω χιτώνας χωρίζεται από τον μέσο χιτώνα με το έσω ελαστικό πέταλο που αποτελεί το εξώτατο όριο του έσω χιτώνα. Το έσω ελαστικό πέταλο αποτελείται κυρίως από ελαστίνη και φέρει θυρίδες οι οποίες επιτρέπουν την ανταλλαγή θρεπτικών συστατικών μέσω διάχυσης για την θρέψη των κυττάρων του αγγειακού τοιχώματος.

β. Μέσος χιτώνας (tunica media).

Ο μέσος χιτώνας αποτελείται κυρίως από συγκεντρικές στιβάδες λείων μυϊκών κυττάρων οι οποίες διατάσσονται με ελικοειδή τρόπο . Μεταξύ των μυϊκών κυττάρων παρεμβάλλονται: ελαστικές ίνες, δικτυωτές ίνες (κολλαγόνο τύπου 3), πρωτεογλυκάνες και γλυκοπρωτεΐνες σε ποικίλες ποσότητες. Τα λεία μυϊκά κύτταρα αποτελούν την κυτταρική πηγή αυτής της εξωκυττάριας, θεμέλιας ουσίας. Ο μέσος χιτώνας μίας μυϊκού τύπου αρτηρίας περιέχει κυρίως λείες μυϊκές ίνες, ενώ ο μέσος χιτώνας μιας αρτηρίας ελαστικού τύπου, σχηματίζεται από στιβάδες λείων μυϊκών κυττάρων, μεταξύ των οποίων παρεμβάλλονται ελαστικά πέταλα. Ο μέσος χιτώνας χωρίζεται από τον έξω χιτώνα με το έξω ελαστικό πέταλο.

γ. Έξω χιτώνας (tunica adventitia).

Ο έξω χιτώνας αποτελείται κυρίως από ίνες κολλαγόνου (τύπου 1) και ελαστικές ίνες και βαθμιαία συνδέεται με το συνδετικό ιστό του οργάνου, διαμέσου του οποίου πορεύεται το αγγείο. Περιέχονται λίγα λεία μυϊκά κύτταρα ινοβλάστες και μαστοκύτταρα. Στον έξω χιτώνα διεισδύουν τα νεύρα και τα αγγεία των αγγείων (Vasa Vasorum), τα οποία είναι υπεύθυνα για τη μεταφορά θρεπτικών συστατικών και την απομάκρυνση μεταβολικών παραγώγων από τον έξω και τον μέσο χιτώνα. Οι μέσου μεγέθους (μυϊκού τύπου) αρτηρίες, ελέγχουν την αιμάτωση των οργάνων μέσω της σύσπασης ή χάλασης των λείων μυϊκών κυττάρων του μέσου χιτώνα. Οι μεγάλες αρτηρίες (ελαστικού τύπου) στις οποίες περιλαμβάνεται η αορτή και οι μεγάλοι κλάδοι της, συμβάλλουν στη σταθεροποίηση και εξομάλυνση της αιματικής ροής, μέσω των πολλαπλών ελαστικών πετάλων που φέρουν στο μέσο χιτώνα τους.

3. Κατηγοριοποίηση των αθηρωματικών βλαβών.

Οι αρτηρίες υφίστανται προοδευτικές και βαθμιαίες μεταβολές από τη γέννηση μέχρι το θάνατο και είναι δύσκολο να προσδιοριστεί το σημείο στο οποίο τελειώνουν οι φυσιολογικές διεργασίες της ανάπτυξης και γήρανσης και το σημείο από το οποίο εκκινούν οι υπόστροφες αλλοιώσεις.

Οι αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις χαρακτηρίζονται από ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με εστιακή πάχυνση του έσω χιτώνα. Στο σημείο της βλάβης παρατηρείται συνάθροιση μακροφάγων λείων μυϊκών κυττάρων και εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Η εναπόθεση χοληστερόλης στα μακροφάγα και τα λεία μυϊκά κύτταρα, οδηγεί στο σχηματισμό των αφρωδών κυττάρων τα οποία προοδευτικά σχηματίζουν τις (μακροσκοπικά ορατές) λιπώδεις γραμμώσεις και πλάκες. Οι μεταβολές μπορεί να επεκτείνονται στην έσω μοίρα του μέσου χιτώνα και η πάχυνση να είναι σε τέτοιο βαθμό, ώστε να προκαλείται απόφραξη του αγγείου.

Οι πρώτες παθολογικές περιγραφές των αθηροσκληρωτικών βλαβών επικεντρώθηκαν στις μορφολογίες των λιπωδών γραμμώσεων στα ινωδοαθηρώματα

(fibroatheromas FAs) και στις προχωρημένες πλάκες που περιπλέκονται με αιμορραγία, ασβεστοποίηση, έλκος και θρόμβωση. Στα μέσα της δεκαετίας του 1990 για τον προσδιορισμό των αθηρωματικών πλακών, υιοθετήθηκε η ορολογία της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας (American Heart Association (AHA) με επικεφαλής τον Dr. Stary. [4]

Πλέον, η ευρέως αποδεκτή κατηγοριοποίηση των αθηρωματικών βλαβών (σύμφωνα με την AHA) στηρίζεται στα μακροσκοπικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά που παρουσιάζουν οι βλάβες και κατατάσσονται σε βαθμούς ή τύπους από το 0 έως 6. Με βαθμό 0 αντιστοιχείται η φυσιολογική αρτηρία, με βαθμούς 1-3 αντιστοιχούνται οι πρώιμες βλάβες και με βαθμούς 4-6 οι προχωρημένες βλάβες [5], [6].

α. Τύπος 1, πρώιμη βλάβη (initial lesion).

Στην αρχική (τύπου I) αλλοίωση παρατηρούνται διάσπαρτα μακροφάγα που έχουν μεταπέσει σε αφρώδη κύτταρα , χωρίς εξωκυττάρια εναπόθεση λίπους, και ποικίλους βαθμούς προσαρμοστικής πάχυνσης του έσω χιτώνα. Μακροσκοπικά οι βλάβες δεν είναι ορατές, δεν προκαλούν μείωση του αυλού του αγγείου και παρακώλυση της κυκλοφορίας του αίματος. Ενίοτε, κάποιες βλάβες μπορεί να καθίστανται ορατές μετά από χρώση για λίπος.

β. Τύπος 2, λιπώδης γράμμωση (fatty streak).

Οι αλλοιώσεις τύπου II αποτελούνται πρωτίστως από στρώματα αφρωδών κυττάρων που προέρχονται από μακροφάγα, διατεταγμένα σε διάφορα επίπεδα, ενώ μπορεί να εντοπίζονται και λεία μυϊκά κύτταρα που εμπεριέχουν σταγόνες λίπους. Παρατηρείται επίσης, προσαρμοστική πάχυνση του έσω χιτώνα (λεία μυϊκά κύτταρα). Μακροσκοπικά, οι βλάβες μπορεί να είναι ορατές σαν κίτρινες κηλίδες ή λωρίδες (κλινικώς ασυμπτωματικές) και χρωματίζονται με χρώση για λίπος.

Οι βλάβες τύπου 1 και τύπου 2 είναι δυνατόν να παρατηρηθούν ήδη από την πρώτη δεκαετία της ζωής.

γ. Τύπος 3, λιπώδης πλάκα, ενδιάμεση βλάβη, προαθήρωμα (fatty plaque, intermediate lesion, preatheroma).

Οι αλλοιώσεις τύπου III είναι το ενδιάμεσο στάδιο μεταξύ του τύπου II και του τύπου IV. Εκτός από τα πολυάριθμα αφρώδη μακροφάγα και λεία μυϊκά κύτταρα που περιέχουν λιπίδια, περιέχουν διασκορπισμένες συλλογές σταγονιδίων και σωματιδίων λιπιδίων στον εξωκυττάριο χώρο. Αυτές δεν σχηματίζουν σαφώς αφοριζόμενο εξωκυττάριο λιπώδη πυρήνα αλλά μπορεί να διαταράσσουν τη συνοχή ορισμένων λείων μυϊκών κυττάρων του έσω χιτώνα. Κλινικά είναι ασυμπτωματικές, ενώ μακροσκοπικά μπορεί να παρουσιάζονται επηρμένες. Αυτές οι εξωκυττάρια αθροίσεις λιπιδίων είναι ο άμεσος πρόδρομος του μεγαλύτερου, συρρέοντος και περισσότερο, διασπαστικού εξωκυττάρια λιπώδη πυρήνα, ο οποίος χαρακτηρίζει τις αλλοιώσεις τύπου IV.

δ. Τύπος 4, αθήρωμα (atheroma).

Στις αλλοιώσεις τύπου IV παρατηρείται μεγάλη εξωκυττάρια άθροιση λιπιδίων που σχηματίζει τον λιπώδη πυρήνα, είναι διηθημένες με αφρώδη μακροφάγα, σαφώς οριοθετημένες, καλυπτόμενες από στρώμα πλούσιο σε πρωτεογλυκάνες. Μεταξύ του ακυτταρικού λιπώδη πυρήνα και του ενδοθηλίου εκτός από μακροφάγα ανευρίσκονται και λεία μυϊκά κύτταρα που μπορεί να περιέχουν (ή και όχι) σταγονίδια λίπους, Τ-λεμφοκύτταρα και μαστοκύτταρα. Μακροσκοπικά συνήθως γίνονται ορατές ως επηρμένες βλάβες και κλινικά συνήθως είναι ασυμπτωματικές.

Οι βλάβες τύπου 3 και 4 αρχίζουν και σχηματίζονται συνήθως από την τρίτη δεκαετία της ζωής.

ε. Τύπος 5, ινωδοαθήρωμα, ινώδης πλάκα (fibroatheroma, fibrous plaque).

Οι αλλοιώσεις τύπου V δημιουργούνται από αφρώδη κύτταρα προερχόμενα από μακροφάγα με σαφή σχηματισμό ενός ή περισσότερων λιπιδίων πυρήνων στον εξωκυττάριο χώρο, με ανάπτυξη ινώδους κάψας που τις περιβάλλει, αγγείωσης και αποτιτανώσεων. Μακροσκοπικά, πρόκειται για επηρμένες βλάβες που προκαλούν περιορισμό της διαμέτρου του προσβεβλημένου αγγείου , κλινικά ασυμπτωματικές ή επιπλεγμένες.

στ. Τύπος 6, επιπλεγμένες βλάβες (complicated lesion).

Συνιστούν βλάβες τύπου 4 ή 5, επιπλεγμένες με διαταραχή της συνέχειας του ενδοθηλίου, θρόμβωση, αιμάτωμα ή αιμορραγία. Μακροσκοπικά, προκαλούν περιορισμό της βατότητας του προσβεβλημένου αγγείου με κλινική συμπτωματολογία.

Οι βλάβες τύπου 5 και 6 συνήθως παρατηρούνται από την τέταρτη δεκαετία της ζωής.

4. Παθογένεση της αθηρωμάτωσης

Σε αντίθεση με παλαιότερες θεωρίες κατά τις οποίες η αθηρωμάτωση οφείλεται σε παθητική, χρόνια εναπόθεση λιπιδίων στο αγγειακό τοίχωμα, σημαντικές πρόσδοι της βασικής και πειραματικής επιστήμης έχουν πλέον καταδείξει την πολυπαραγοντική βάση δημιουργίας και εξέλιξης της νόσου, αναγνωρίζοντας τη συμβολή της φλεγμονής καθώς και τους μοριακούς και κυτταρικούς μηχανισμούς που διαδραματίζουν εξέχουσα θέση στη διαδικασία [7].

Από τα μέχρι τώρα δεδομένα η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η συσσώρευση oxLDL υποενδοθηλιακά, και η φλεγμονή , αποτελούν ισχυρούς προφλεγμονώδεις παράγοντες που συμβάλουν τόσο στην έναρξη όσο και στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης. (μέχρι σήμερα δεν έχει ακόμα αποκρυπτογραφηθεί το πλήρες φάσμα αλληλεπίδρασης μεταξύ

των μοριακών και κυτταρικών μηχανισμών πάνω στο ενδοθήλιο και το αγγειακό τοίχωμα).

Πλήθος παραγόντων και μηχανισμών υποστηρίζεται ότι εμπλέκονται στην Παθολογία της αθηρωμάτωσης, οι οποίοι κατατάσσονται στους τροποποιήσιμους, στους μη τροποποιήσιμους και σε αυτούς με μικρότερη ή αβέβαιη συμμετοχή στην όλη διαδικασία. Στους μη-τροποποιήσιμους ανήκουν: το φύλο, η ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό και οι γενετικοί παράγοντες. Στους τροποποιήσιμους ανήκουν: το κάπνισμα, η υπέρταση, ο διαβήτης, η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία, η δίαιτα δυτικού τύπου με μειωμένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και η μειωμένη φυσική δραστηριότητα [8]. Ενώ, μεταξύ των παραγόντων με αβέβαιη συμμετοχή ανήκουν η θρομβοφιλία [9], η έλλειψη ύπνου [10], η συστηματική φλεγμονή [11], η ατμοσφαιρική ρύπανση [12], και οι περιοδοντικές παθήσεις [12].

Κύριο και καλύτερα μελετημένο παράγοντα στην αιτιολογική δημιουργία και εξέλιξη της αθηρωμάτωσης μέχρι σήμερα κατέχει η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη και τα επίπεδα αυτής (low density lipoprotein, LDL), ενώ αποτελεί κύριο θεραπευτικό στόχο στην προσπάθεια ελέγχου της εξέλιξης της νόσου [13], [14].

Η LDL εμπλέκεται στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης μέσω της οξειδωσης της, η οποία λαμβάνει χώρα πιθανόν, τόσο στην κυκλοφορία του αίματος μέσω της επίδρασης οξειδωτικών παραγόντων, αλλά κυρίως υποενδοθηλιακά στον έσω χιτώνα των αρτηριών όπου και μετατρέπεται σε οξειδωμένη LDL (oxidized LDL, oxLDL), το οποίο και αποτελεί ένα από τα πρώτα βήματα στην έναρξη της αθηρωματικής διαδικασίας. Η oxLDL, επάγει το οξειδωτικό stress, προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ενεργοποίηση και προσέλκυση λευκοκυττάρων, σχηματισμό αφρωδών κυττάρων, και αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης. Επίσης συντελεί στην αυξημένη έκκριση χημειοτακτικών παραγόντων και προαθηρογόνων κυτταροκινών, οδηγώντας σε κυτταρικό πολλαπλασιασμό, απόπτωση και παθολογική αναδόμηση του αγγειακού τοιχώματος, επάγοντας παράλληλα την παραγωγή θρομβογόνων παραγόντων. Αντίθετα, ο καρδιαγγειακός κίνδυνος σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (high density lipoprotein, HDL). Αυτό αποδίδεται στις αθηροπροστατευτικές της ιδιότητες που περιλαμβάνουν την αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης από την περιφέρεια στο ήπαρ, καθώς και την αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη και αντιθρομβωτική δράση της [15].

Ο ρόλος των τριγλυκεριδίων στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης είναι λιγότερο σαφής, ενώ, αθηρογόνος θεωρείται η λιποπρωτεΐνη(α) [lipoprotein(α), Lp(α)] [16], [17].

Η υπεργλυκαιμία και η ινσουλινοαντίσταση στον ΣΔ συμβάλλει στην αθηρογένεση μέσω πληθώρας μηχανισμών με σημαντικότερους, το οξειδωτικό stress και το σχηματισμό προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (advanced glycation end products, AGEs) και την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (protein kinase C, PKC) [17], [18], [19].

Η οξείδωση της LDL, η μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου (nitric oxide, NO) και η ανάπτυξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, η αύξηση της έκφρασης μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα, η αύξηση της παραγωγής πλήθους φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως της ιντερλευκίνης 6 (interleukin 6, IL-6) και

χημειοκινών, όπως της χημειοτακτικής πρωτεΐνης για τα μονοκύτταρα 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), είναι μόνο μερικοί από τους πολυάριθμους μηχανισμούς που συνδέουν το ΣΔ με την αθηρωμάτωση.

Ειδικότερα, η ινσουλινοαντίσταση και η υπερινσουλιναμία που επικρατεί στο ΣΔ τύπου 2, υποστηρίζεται ότι συμβάλουν στον αυξημένο σχηματισμό αφρωδών κυττάρων λόγω αυξημένης πρόσληψης και μειωμένης εκροής λιπιδίων από τα μακροφάγα [20].

Η ΑΥ αποτελεί άλλον ένα μείζονα, προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης [21] [22], λόγω πρόκληση οξειδωτικού stress στο αρτηριακό τοίχωμα, μέσω της επαγωγής της νικοτιναμινο-αδενινο-φωσφο- δινουκλεοτίδιο (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) οξειδάσης [23].

Η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο αποτελούν παράγοντες, υπεύθυνους για την αθηρωμάτωση μέσω συνδυασμού άλλων παραγόντων που σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση, την υψηλή αρτηριακή πίεση, τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και την χαμηλή HDL [24].

Στους κλασικούς, τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου ανήκει και το κάπνισμα το οποίο αυξάνει το οξειδωτικό stress και συμβάλλει στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μέσω μείωσης της βιοδιαθεσιμότητας του NO, επάγοντας την οξείδωση της LDL, την ανάπτυξη δυσλιπιδαιμίας και την αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης των λευκοκυττάρων όπως των ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1, διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης 1) και VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1, μόριο προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων 1) [25],[26]. Συντελεί στη διατήρηση της φλεγμονής μέσω αύξησης των επιπέδων της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (C - reactive protein, CRP) και προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως της IL-6 και του παράγοντα νέκρωσης όγκων α (tumor necrosis factor alpha, TNF α). Παράλληλα, επάγει την υπερπηκτικότητα μέσω μείωσης της ινωδολύσης και μέσω αύξησης του ινωδογόνου, παράγοντες δηλαδή που το συνδέουν με την αθηρογένεση [26].

α. Τα αρχικά στάδια της αθηρωμάτωσης.

Τα πρώτα στάδια της αθηρωμάτωσης περιλαμβάνουν: την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την είσοδο LDL, την παραμονή και τροποποίηση αυτής στον έσω χιτώνα, τη στρατολόγηση λευκοκυττάρων και τον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων.

β. Ο ρόλος του ενδοθηλίου και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

Το ενδοθήλιο αποτελείται από μονή στιβάδα κυττάρων που καλύπτουν την εσωτερική επιφάνεια των αιμοφόρων αγγείων και αποτελεί λειτουργικό και δομικό φράγμα μεταξύ του αίματος και του τοιχώματος του αγγείου. Ακόμα, αποτρέπει την προσκόλληση και συσσώρευση αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων, ελέγχει τη διαπερατότητα του αγγείου στα συστατικά του πλάσματος και ρυθμίζει την αιματική ροή. Παρέχει αντιφλεγμονώδεις δράσεις, προστατεύει από το οξειδωτικό stress και εξισορροπεί τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και θάνατο [27]. Επιπλέον, ρυθμίζει την ινωδολύση καθώς και τον καταρράκτη πήξης μέσω απελευθέρωσης παραγόντων που

επάγουν ή αναστέλλουν την πήξη ρυθμίζοντας έτσι τις αιμοστατικές ιδιότητες των αιμοφόρων αγγείων. Είναι υπεύθυνο για τη ρύθμιση του αγγειακού τόνου μέσω παραγωγής αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών ουσιών ως απάντηση σε μια ποικιλία ερεθισμάτων. Παράγει μεγάλο αριθμό βιολογικά δραστικών μορίων όπως μονοξειδίου του Αζώτου (NO), προσταγλανδινών και κυτταροκινών, οι οποίες παίζουν καθοριστικό ρόλο στη φυσιολογική προσαρμογή ή στην παθολογική δυσλειτουργία του και στη ρύθμιση της ανακατανομή του αίματος [28]. Το ενδοθήλιο μπορεί και ρυθμίζει τη διάμετρο του αιμοφόρου αγγείου μέσω της απελευθέρωσης NO, ως απάντηση της δράσης αγωνιστών όπως η ακετυλοχολίνη και η βραδυκίνη, μηχανικών ερεθισμάτων όπως μεταβολές στη διατμητική τάση, της ισχαιμίας καθώς και της αύξησης της θερμοκρασίας η οποία οδηγεί σε μυοχάλαση και αγγειοδιαστολή [29].

Το NO συντίθεται από το αμινοξύ L-αργινίνη και το οξυγόνο μέσω της συνθάσης του NO (nitric oxide synthase NOS). Υπάρχουν τρεις κύριες ισομορφές της συνθάσης του NO: η ενδοθηλιακή NOS (eNOS), η νευρωνική NOS (nNOS) και η επαγωγίμη inducible NOS (iNOS) οι οποίες μπορούν και εκφράζονται ταυτόχρονα στα κύτταρα που παράγουν NO. Και οι τρεις συνθάσες παράγουν NO, αλλά ενίοτε, η iNOS υπερεκφράζεται, απελευθερώνοντας μεγάλες ποσότητες NO, οι οποίες μπορεί να έχουν κυτταροτοξικό αποτέλεσμα και να παρεμποδίζουν τελικά τη φυσιολογική συσταλτικότητα του μυοκαρδίου.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, στο ακέραιο ενδοθήλιο, τα ορμονικά και μηχανικά ερεθίσματα επάγουν την eNOS να παράγει NO, το οποίο στη συνέχεια διαχέεται στα λεία μυϊκά κύτταρα του αγγείου προκαλώντας χάλαση, και αναστέλλοντας τοπικά τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό [29]. Ειδικότερα, στα ενδοθηλιακά κύτταρα το NO αναστέλλει την έκφραση των μορίων προσκόλλησης, επάγει τον πολλαπλασιασμό και αναστέλλει την απόπτωση. Αντιθέτως, στα λεία μυϊκά κύτταρα, οδηγεί στην αναστολή του πολλαπλασιασμού και της μετανάστευσής τους προς τον έσω χιτώνα αντιρροπώντας την επίδραση της αγγειοτενσίνη II (ATII), των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και των αυξητικών παραγόντων, αναστέλλοντας παράλληλα την παραγωγή εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας.

Το NO έμμεσα ασκεί αντιαθηρογόνα δράση, κυρίως με την αύξηση της έκφρασης του IκBα (NF-κB inhibitor alpha) που αποτελεί αναστολέα του μεταγραφικού πυρηνικού παράγοντα κB (NF-κB: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) [30].

Ο NFκB είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας ο οποίος ελέγχει τη μεταγραφή των γονιδίων πλήθους κυτταροκινών όπως του TNF, της IL-1β, της IL-6 και της ιντερφερόνης γ (interferon γ, IFNγ) χημειοκινών όπως του MCP1 καθώς και μορίων προσκόλλησης όπως των VCAM-1 (μόριο προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων 1, vascular cell adhesion molecule 1), ICAM-1 (διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης 1, intercellular adhesion molecule 1) σελεκτινών, και ενζύμων που παράγουν ενεργείς μορφές οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) και λιπιδικούς μεσολαβητές φλεγμονής, όπως είναι οι λιποξυγενάσες 5 και 12 και η κυκλοξυγενάση 2 (cyclooxygenase 2, COX-2), ένζυμα τα οποία διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην δημιουργία και εξέλιξη της αθηρωμάτωσης [31].

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι μία από τις πρώτες παρατηρούμενες αλλαγές κατά τη διαδικασία της αθηρωμάτωσης, (πολύ πριν σχηματιστεί αθηρωματική πλάκα) και έγκειται στην απώλεια των φυσιολογικών ομοιοστατικών λειτουργιών του ενδοθηλίου, προδιαθέτοντας την ανάπτυξη μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων [32]. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι πιθανότερο να συμβεί σε αρτηριακές καμπές και διακλαδώσεις, όπου διαταράσσεται η φυσιολογική αιματική ροή και υπάρχει χαμηλή διατμητική τάση [33], [34]. Κύρια αιτία στην ανάπτυξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας συνιστά η μειωμένη διαθεσιμότητα NO η οποία οδηγεί σε αυξημένο οξειδωτικό stress πάνω στο ενδοθήλιο [35]. Τελικά, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία οδηγεί σε μια προφλεγμονώδη, προθρομβωτική, αγγειοσυσπαστική κατάσταση με αυξημένη κυτταρική προσκόλληση και οξειδωτικό στρες [36].

Η εκτίμηση της μπορεί έμμεσα να πραγματοποιηθεί με μη-επεμβατικές μεθόδους όπως: η μέτρηση της μεσολαβούμενης από τη ροή του αίματος διαστολή (flow mediated dilatation, FMD) και η μέτρηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity, PWV) [37],[38]. Οι μέθοδοι αυτοί παρέχουν προτιμότερους δείκτες πρόβλεψης ανάπτυξης της αθηροσκλήρωσης, έναντι των πιο επεμβατικών μεθόδων, δεδομένου ότι η εφαρμογή τους είναι ευκολότερη, ανώδυνη και μπορούν να εφαρμοστούν σε μεγάλο κομμάτι του πληθυσμού.

Όλοι οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης, όπως η υπερλιπιδαιμία, ο ΣΔ, η ΑΥ και το κάπνισμα συνδέονται μέσω ποικίλων μηχανισμών με μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του NO [39], [40]. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, μπορεί να βελτιωθεί με τη διόρθωση των υποκείμενων παραγόντων, όπως της υπερλιπιδαιμίας με δίαιτα ή με θεραπεία με στατίνη (αναστολέας αναγωγής του HMG - συνενζύμου Α), η οποία αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα του NO [41], [42] με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης [43] ή με υψηλές δόσεις αντιοξειδωτικών όπως η βιταμίνη C ή τα φλαβονοειδή (τα οποία περιέχονται σε κόκκινο κρασί και μοβ χυμό σταφυλιών) [44], [45]. Ωστόσο, πειστικά κλινικά οφέλη από αυτές τις θεραπείες έχουν αποδειχθεί μόνο για τις στατίνες.

γ. Ο Ρόλος των λιποπρωτεϊνών και της χοληστερόλης στην Αθηρωμάτωση.

1) Απολιποπρωτεΐνες.

Οι απολιποπρωτεΐνες είναι πρωτεΐνες οι οποίες συνδέονται με λιποδιαλυτές ουσίες όπως η χοληστερόλη και τα φωσφολιπίδια και σχηματίζουν τις λιποπρωτεΐνες. Με τη βοήθεια των λιποπρωτεϊνών, λιπίδια και λιποδιαλυτές βιταμίνες μπορούν και μεταφέρονται στο αίμα, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και στη λέμφο. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το λιπιδικό μέρος των λιποπρωτεϊνών είναι αδιάλυτο στο νερό. Οι απολιποπρωτεΐνες και τα φωσφολιπίδια μέσω των αμφίφιλων ιδιοτήτων που διαθέτουν, δημιουργούν σωματίδια λιποπρωτεϊνών τα οποία, μεταφέρονται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος και της λέμφου.

Οι απολιποπρωτεΐνες εκτός του ότι συμβάλουν στον σχηματισμό και τη σταθερότητα της δομής των λιποπρωτεϊνών αλλά και στη διαλυτότητά τους στο υδατικό περιβάλλον

του πλάσματος αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς των λιποπρωτεϊνών όπως και με μεταφορικές πρωτεΐνες λιπιδίων, διαδραματίζοντας καθοριστικό ρόλο στην πρόσληψη και κάθαρση των λιπών. Πολλές φορές δε, αποτελούν συμπαράγοντες ενζύμων, τα οποία εμπλέκονται στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών [46].

Διαφορετικές απολιποπρωτεΐνες περιέχονται στις διάφορες κατηγορίες λιποπρωτεϊνών, οι οποίες επηρεάζουν και τη λειτουργία τους. Η απολιποπρωτεΐνη A-I (apoA1) είναι το κύριο δομικό πρωτεϊνικό συστατικό των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL), αν και υπάρχει και σε άλλες λιποπρωτεΐνες σε μικρότερες ποσότητες [47].

Η απολιποπρωτεΐνη A-IV (apoA4) συντίθεται στο λεπτό έντερο και εκκρίνεται στην εντερική λέμφο κατά την απορρόφηση του λίπους, είναι παρούσα στα υπολείμματα χυλομικρών, και στην HDL. Θεωρείται ότι συμμετέχει στην απορρόφηση, μεταφορά και μεταβολισμό των λιπιδίων, στην ομοιοστάση της γλυκόζης και της πρόσληψης τροφής[48]. Ανεπάρκεια της συσχετίζεται με την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης και διαβήτη, γεγονός που την καθιστά πιθανό θεραπευτικό στόχο για τη θεραπεία αυτών των ασθενειών [49].

Η απολιποπρωτεΐνη B διαδραματίζει έναν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στη μεταφορά των λιποπρωτεϊνών και αποτελεί την πρωταρχική δομική πρωτεΐνη πολλών λιποπρωτεϊνών [46].

Η απολιποπρωτεΐνη C-III (apoC3) παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των λιπιδίων, ειδικά όσον αφορά στη ρύθμιση του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών που είναι πλούσια σε τριγλυκερίδια (triglyceride-rich lipoproteins TRIs) [50].

Η apoE είναι ο κύριος φορέας χοληστερόλης στον εγκέφαλο [51], παράγεται κυρίως από τα αστροκύτταρα και μεταφέρει χοληστερόλη σε νευρώνες μέσω των υποδοχέων της apoE, οι οποίοι ανήκουν στην οικογένεια υποδοχέων των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών [52]. Στην κυκλοφορία, υπάρχει ως συστατικό διαφόρων κατηγοριών λιποπρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων των υπολειμμάτων χυλομικρών, της VLDL, της IDL και ορισμένων HDL, παίρνοντας μέρος στη μεταφορά λιπιδίων μεταξύ διαφορετικών κυττάρων. Πρόσφατα δεδομένα σχετικά με τις apoA1 και apoE υποδηλώνουν ότι οι τριτοταγείς δομές αυτών των δύο μελών της οικογένειας των ανθρώπινων απολιποπρωτεϊνών είναι σχετικές [53].

Η απολιποπρωτεΐνη F (apoF) είναι μια από τις μικρότερες απολιποπρωτεΐνες στο πλάσμα του αίματος, επίσης γνωστή ως ανασταλτική πρωτεΐνη μεταφοράς λιπιδίων (lipid transfer inhibitory protein - LTIP). Συνιστά ένα πρωτεϊνικό συστατικό των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος που μπορεί *in vitro*, να αναστέλλει την μεταφορά λιπιδίων μεταξύ λιποπρωτεϊνών, ενώ αποτελεί και σημαντικό ρυθμιστή της πρωτεΐνης μεταφοράς εστέρων χοληστερίνης (Cholesteryl ester transfer protein - CETP) η οποία είναι υπεύθυνη για την μεταφορά εστέρων χοληστερόλης από την HDL στις λιποπρωτεΐνες VLDL, IDL και LDL. [54], [55].

Η απολιποπρωτεΐνη M (apoM) συμμετέχει στο μεταβολισμό των λιπιδίων και παρουσιάζει αντί-αθηροσκληρωτικές λειτουργίες. Είναι παρούσα στις υψηλής (HDL), χαμηλής (LDL) και πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL).

2) Απολιποπρωτεΐνη Β και Ε.

Η απολιποπρωτεΐνη Β (αροΒ) εμφανίζεται σε δύο ισομορφές, την αροΒ100 και την αροΒ48. Η αροΒ100 είναι η κύρια δομική απολιποπρωτεΐνη των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL), κάθε σωματίδιο LDL περιέχει μόνο ένα μόριο αροΒ100 [56].

Η αροΒ100 παράγεται κυρίως στο ήπαρ, όπου και συμμετέχει στη σύνθεση και την έκκριση πλούσιων σε τριγλυκερίδια – πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL). Στην κυκλοφορία, οι VLDL μεταβολίζονται σε εμπλουτισμένα με χοληστερόλη ενδιάμεσης (IDL) και χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL) μέσω της προοδευτικής υδρόλυσης των τριγλυκεριδίων από τη λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL) και την ηπατική λιπάση.

Στον άνθρωπο, η αροΒ48 παράγεται αποκλειστικά στο έντερο μέσω ενός μοναδικού μηχανισμού επεξεργασίας από το ενζύμου αροbec-1 [57]. Η αροΒ100 είναι η πλήρους μήκους πρωτεΐνη, η οποία περιέχει 4536 αμινοξέα, ενώ το αροΒ48 περιέχει το πρώτο 48% των αμινοτελικών αμινοξέων. Η αροΒ48 απαιτείται για τη σύνθεση και την έκκριση πλούσιων σε τριγλυκερίδια χυλομικρών, τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στην εντερική απορρόφηση των λιπών και των λιποδιαλυτών βιταμινών που προέρχονται από τη διατροφή. Παρόμοια με το μεταβολισμό των VLDL, τα χυλομικρά μεταβολίζονται στην κυκλοφορία μέσω της υδρόλυσης των τριγλυκεριδίων από την λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL) και την ηπατική λιπάση, και ελευθερώνουν ελεύθερα λιπαρά οξέα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για ενέργεια από τους ιστούς.

Οι μετρήσεις της LDL χοληστερόλης (LDL-C) αντιπροσωπεύουν τη σταθερή κατάσταση της παραγωγής της VLDL, του μεταβολισμού της σε LDL και της κάθαρσης της LDL με τη μεσολάβηση του υποδοχέα της LDL (LDLR).

Η ΑροΒ100 χρησιμεύει ως προσδέτης στον υποδοχέα LDLR για τη διαμεσολαβούμενη μέσω υποδοχέα κάθαρση της LDL από το ήπαρ.

Η αροΕ διαμεσολαβεί στην κάθαρση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια υπολειμμάτων (υπολείμματα IDL και των υπολείμματα χυλομικρών) είτε μέσω της οδού LDLR, είτε μέσω του υποδοχέα υπολειμμάτων (remnant receptor pathway). Η ύπαρξη του μονοπατιού του υποδοχέα υπολειμμάτων υποδεικνύεται από το γεγονός ότι ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία [58]. (familial hypercholesterolemia FH), οι οποίοι έχουν πλήρη έλλειψη LDLR, έχουν σημαντικά αυξημένα επίπεδα LDL-C αλλά φυσιολογικά επίπεδα τριγλυκεριδίων στο αίμα. Η κάθαρση αυτών των υπολειμμάτων περιλαμβάνει τη δέσμευση τους από πρωτεογλυκάνες θειϊκής ηπαρίνης και από την LDLR πρωτεΐνη τύπου 1 LRP1 (LDLR like protein-1) στον ηπατικό χώρο του Disse, μέσω μιας διαδικασίας που απαιτεί τοπικό εμπλουτισμό με ηπατική παραγόμενη αροΕ [59],[60].

3) Χοληστερόλη.

1) Ιστορική αναδρομή - εξέλιξη των αθηρωματικών θεωριών.

Οι μελέτες του Anitschkow το 1913 ήταν από τις πρώτες που έδειξαν τη συμμετοχή της χοληστερόλης στην αθηρωμάτωση, αφού μια δίαιτα πλούσια σε χοληστερόλη είχε ως συνέπεια τη δημιουργία αθηρώματος στο τοίχωμα των αρτηριών κονίκλων, όμοιο με αυτό που εντοπίζεται στους ανθρώπους. (220:Anitschkow NNC. S. Ueber experimentelle Cholesterinsteatose und ihre Bedeutung fur die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. Zentralbl Allg Pathol. 1913;24:1–9.) Το 1939, ο Muller περιέγραψε οικογένειες με κληρονομική υψηλή χοληστερόλη και αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου [61].

Εντούτοις, θα χρειαστούν αρκετές δεκαετίες ερευνών προτού επιδημιολογικές μελέτες όπως οι Framingham [61] και MRFIT [62], τεκμηριώσουν ότι τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων. Στη συνέχεια, τα επίπεδα της LDL-C βρέθηκε ότι σχετίζονται άμεσα με τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων[63], ενώ τα επίπεδα της HDL-C βρέθηκε ότι σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι μελέτες των επτά χωρών από τον Ancel Keys έδειξαν ότι τα ποσοστά θνησιμότητας που σχετίζονταν με παθήσεις των στεφανιαίων αγγείων ήταν υψηλότερα σε χώρες με υψηλότερα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα (π.χ. Φινλανδία, Νορβηγία και ΗΠΑ) σε σχέση με τις χώρες της Νότιας Ευρώπης και την Ιαπωνία, όπου και τα επίπεδα χοληστερόλη ήταν χαμηλότερα[64], [64]. Τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης προτάθηκε να συσχετιστούν με την ποσότητα των κορεσμένων λιπαρών στη διατροφή, ως εκ τούτου γεννήθηκε η υπόθεση της χοληστερόλης, προτείνοντας ότι η μείωση της LDL-C θα οδηγούσε σε μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων [65], [65].

Οι παραπάνω μελέτες οδήγησαν στην υπόθεση της κατακράτησης (retention hypothesis). Η κατακράτηση αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών στο αρτηριακό τοίχωμα είναι κρίσιμο γεγονός εκκίνησης και πυροδότησης της φλεγμονώδους απόκρισης που προάγει την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. Πρώτα διατυπώθηκε το 1995 από τους Williams και Tabas [66]. Η υπόθεση βασίστηκε σε έρευνες δύο δεκαετιών που αποδεικνύουν ότι οι λιποπρωτεΐνες που περιέχουν apoB συγκρατούνται στο αρτηριακό τοίχωμα μέσω αλληλεπίδρασης με πρωτεογλυκάνες [67],[68]. Οι πρωτεογλυκάνες αποτελούνται από έναν πρωτεϊνικό πυρήνα που ενώνεται ομοιοπολικά σε μία ή περισσότερες γλυκοζαμινογλυκάνες (GAGs), μέσω σχηματισμού ιοντικού δεσμού μεταξύ των θετικά φορτισμένων γλυκοζαμινογλυκανών και των αρνητικά φορτισμένων αμινοξέων των apoB [68]. Οι Boren και συνεργάτες, αναγνώρισαν την κύρια θέση πρόσδεσης των πρωτεογλυκανών στην LDL και έδειξε ότι μία μοριακή μετάλλαξη ενός μόνο σημείου στην apoB100 (θέση B) μειώνει τη δυνατότητα πρόσδεσης στις πρωτεογλυκάνες [69], [69]. Η μετάλλαξη της «θέσης B» σε ποντίκια είχε ως αποτέλεσμα, μειωμένη συγκράτηση της apoB100 στο τοίχωμα της αρτηρίας και μειωμένη αθηροσκλήρωση, υποστηρίζοντας την υπόθεση της κατακράτησης [70]. Στη συνέχεια ανακαλύφθηκαν θέσεις πρόσδεσης για την apoB48 [71] και μία δεύτερη θέση πρόσδεσης (θέση A) στην

apoB100 η οποία αποκαλύπτεται όταν η LDL τροποποιηθεί από τη φωσφολιπάση A2, σχηματίζοντας ένα μικρό πυκνό σωματίδιο[72].

Παραδόξως, η φυσική LDL, παρά τις ισχυρές ενδείξεις για τον κρίσιμο ρόλο της στην προαγωγή της αθηροσκλήρωσης, ούτε επάγει τον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων, ούτε σημαντικής φλεγμονής in Vitro. Αυτές οι παρατηρήσεις οδήγησαν στην υπόθεση πως η LDL πρέπει να υποστεί τροποποίηση, ώστε να προκαλέσει το σχηματισμό αφρωδών κυττάρων και φλεγμονή. Η δέσμευση της LDL στις πρωτεογλυκάνες προκαλεί δομικές μεταβολές στην LDL που επηρεάζουν τόσο τη διαμόρφωση της apoB100, όσο και τη λιπιδική σύνθεση της [72]. Ως εκ τούτου, η δέσμευση της LDL στις πρωτεογλυκάνες την καθιστά πιο επιρρεπή σε οξείδωση και σχηματισμό συσσωματωμάτων, προάγοντας το σχηματισμό αφρωδών κυττάρων και την φλεγμονή. Η οξειδωμένη LDL (oxLDL) μπορεί να προκαλέσει περαιτέρω παραγωγή πρωτεογλυκανών από τα λεία μυϊκά κύτταρα του τοιχώματος των αγγείων με αποτέλεσμα τη συγκράτηση μεγαλύτερης ποσότητας LDL δημιουργώντας έναν φαύλο κύκλο. Επιπλέον, τα μακροφάγα εκκρίνουν σφίγγομυελινάση (sphingomyelinase), η οποία προκαλεί τη δημιουργία συσσωματωμάτων LDL, ενώ παράλληλα δρα συνεργικά με τη λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL) προάγοντας τη δέσμευση της LDL και της λιποπρωτεΐνης a (LPa) στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων και στην εξωκυττάρια ουσία, κατάσταση που επάγει την κατακράτηση των μακροφάγων εντός του τοιχώματος της αρτηρία [73], [74], [74].

Η παρεμπόδιση της συγκράτησης apoB - λιποπρωτεϊνών στο αρτηριακό τοίχωμα αποτελεί μία πιθανή στρατηγική στην πρόληψη της αθηροσκλήρωσης.

II) Η οξείδωση των λιποπρωτεϊνών.

Οι λιποπρωτεΐνες αποτελούνται εξωτερικά από μια στιβάδα φωσφολιπιδίων (PL) ανάμεσα στα οποία παρεμβάλλονται μόρια ελεύθερης χοληστερόλης και από εστέρες χοληστερόλης και τριγλυκερίδια στον πυρήνα τους. Η σύσταση των πλευρικών αλυσίδων των PL είναι πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA), η φύση των οποίων επηρεάζεται από τη διατροφή. Τα PUFA των PL (και σε μικρότερο βαθμό τα PUFA των εστέρων χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων στον πυρήνα των λιποπρωτεϊνών) είναι ιδιαίτερα ευάλωτα στην οξείδωση από ελεύθερες ρίζες, και ιδιαίτερα από τις ελεύθερες ρίζες υδροξυλίου (OH). Αυτή η ευπάθεια προκύπτει από τη σχετικά χαμηλή ενέργεια που απαιτείται από τις ελεύθερες ρίζες στο να δεσμεύσουν άτομα υδρογόνου, όταν αυτά συνδέονται μεταξύ τους με γειτονικούς διπλούς δεσμούς.

Η οξείδωση των PUFA των φωσφολιπιδίων των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος οδηγεί στον σχηματισμό μιας ποικιλίας αλδεϋδικών ενώσεων και οξειδωμένων φωσφολιπιδίων γεγονός που καθιστά τα σωματίδια αυτά προαθηρογόνα.

Παρόλο που η oxLDL, αναφέρεται ως μία διακριτή οντότητα, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι οι οξειδωτικά τροποποιημένες LDLs (oxLDLs) είναι στην πραγματικότητα πολύ ετερογενή και πολύπλοκα σωματίδια.

Η οξείδωση της LDL in vitro έχει χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα για να μελετηθούν οι βιολογικές δραστηριότητες της oxLDL, αλλά ακόμη και in vitro υπάρχει μεγάλη

ποικιλομορφία των σωματιδίων, ανάλογα τη μέθοδο οξειδωσης (έκθεση στον αέρα, στο χαλκό ή στις οξειδάσες) και τη διάρκεια της οξειδωσης.

Οι ακριβείς μηχανισμοί που προκαλούν την οξείδωση των λιποπρωτεϊνών *in vivo* είναι ακόμη, εν μέρει μόνο κατανοητοί. Η LDL που κυκλοφορεί στο πλάσμα φαίνεται να προστατεύεται από την οξείδωση, τόσο από διαιτητικά αντιοξειδωτικά, όπως η βιταμίνη E και C όσο και από προστατευτικά ένζυμα, όπως οι υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης (glutathione peroxidases) [75],[76] οι περοξειδοξίνες (peroxiredoxins), η PAF-ακετυλυδρολάση (PAF-acetylhydrolase, επίσης γνωστή ως συνδεδεμένη με τις λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάση A2 (Lp-PLA2) [77],[78] και οι παραοξονάσες (PON) [79],[80]. Η είσοδος της LDL στον υποενδοθηλιακό χώρο είναι αυξημένη στα σημεία διακλάδωσης της αρτηρίας και σε άλλα σημεία, όπου το αίμα εμφανίζει στροβιλώδη ροή ή χαμηλή διατμητική τάση. Η κατακράτηση της LDL στον έσω χιτώνα, λόγω αλληλεπίδρασης με την θεμέλια ουσία και των πλούσιων σε θειϊκή χονδροϊτίνη πρωτεογλυκανών που αυτή περιέχει, απομακρύνει την LDL από το αντιοξειδωτικό περιβάλλον του πλάσματος και την εκθέτει σε μια ποικιλία από οξειδάσες και υπεροξειδάσες που παράγουν ισχυρούς οξειδωτικούς παράγοντες και μπορούν να οξειδώσουν την LDL. Σε αυτές ανήκουν: η μυελοϋπεροξειδάση (MPO) [81], η οξειδάση ξανθίνης (XO)[82] οι οξειδάσες NADPH (NOX) [83] και η επαγωγίμη συνθάση νιτρικού οξειδίου (iNOS)[84]. Οι οξυγενάσες όπως οι λιποξυγενάσες (LOX) έχει επίσης αποδειχθεί ότι οξειδώνουν την LDL *in vitro* [85], [86]. Η έκταση και το μέγεθος με το οποίο καθένα από αυτά τα ένζυμα συνεισφέρει στην οξείδωση της LDL, *in vivo* και κατ' επέκταση στην αθηροσκλήρωση δεν είναι ακόμα πλήρως αποσαφηνισμένο.

Ενώ η oxLDL έχει μελετηθεί με μεγαλύτερη λεπτομέρεια, όλες οι λιποπρωτεΐνες είναι ευάλωτες στην οξείδωση τουλάχιστον, *in vitro*, η οξειδωτική τροποποίηση μπορεί να μεταβάλει τις βιολογικές ιδιότητες τους με τέτοιους τρόπους που ίσως να τις καθιστά αθηρογόνες.

Τα είδη λιποπρωτεϊνών του πλάσματος που έχουν την υψηλότερη περιεκτικότητα σε οξειδωμένα φωσφολιπίδια (oxPL) εξαρτώνται από τα υπό εξέταση είδη oxPL. Όλα τα οξειδωμένα φωσφολιπίδια (oxPL) δε σχηματίζονται, *in situ* στις λιποπρωτεΐνες που εντοπίζονται, αλλά μπορούν να αλλάζουν θέση και να μεταφέρονται μεταξύ άλλων λιποπρωτεϊνών και ιστών.

Η Lp (a) (lipoprotein(a), λιποπρωτεΐνη (a)) είναι ο κύριος μεταφορέας στο πλάσμα των oxPLs που ανιχνεύονται με IgM E06 ανοσοαντίδραση [87].

Η ανοσοαντίδραση IgM E06, χρησιμοποιεί ένα φυσικό αυτοαντίσωμα IgM και μπορεί να εντοπίζει ποικιλία οξειδωμένων μορίων φωσφατιδιλοχολίνης χωρίς όμως να έχει την ίδια ευαισθησία στην αναγνώριση των διαφορετικών οξειδωμένων φωσφολιπιδίων. Με την χρήση της, έμμεσα μπορεί να ποσοτικοποιηθεί η oxLDL στο πλάσμα και στους διάφορους ιστούς, αφού είναι σε θέση να αναγνωρίζει το κεφαλικό άκρο φωσφοχολίνης μόνο στα οξειδωμένα φωσφολιπίδια που περιέχονται στα αρoB σωματίδια. [87],[88] Σημαντικές συσχετίσεις έχουν βρεθεί μεταξύ των επιπέδων της oxLDL και της έκτασης των αθηρωματικών βλαβών στους ανθρώπους. Η μέτρηση της oxLDL χρησιμοποιώντας την ανοσοαντίδραση IgM E06 έχει αναδείξει ότι: 1) υπάρχει σημαντική αύξηση της oxLDL σε οξεία στεφανιαία σύνδρομα [89], 2) η θεραπεία με στατίνες μειώνει σημαντικά τα

επίπεδα της oxLDL[90], 3) τα επίπεδα oxLDL είναι υψηλότερα σε παιδιά με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, σε σύγκριση με τα αδέλφια τους[91], 4) τα επίπεδα της oxLDL προβλέπουν την εμφάνιση και την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης και της συμπτωματικής καρδιαγγειακής νόσου[92]. Επίσης 5) τα αυξημένα επίπεδα oxLDL μπορούν να προβλέπουν μελλοντικά καρδιακά συμβάματα σε διαβητικούς ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, 6) τα επίπεδα oxLDL είναι ιδιαίτερος αυξημένα σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και καρδιαγγειακή νόσο- συγκριτικά με την κάθε μια κατάσταση μεμονωμένα [93], 7) η θεραπεία με φιβράτες μειώνει τα επίπεδα της oxLDL [94]. Φαίνεται έτσι πως υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας και των επιπέδων της oxLDL και της ανάπτυξης και εξέλιξης καρδιαγγειακής νόσου.

III) Η επίδραση της oxLDL.

Η κατακράτηση της LDL στον υποενδοθηλιακό χώρο οδηγεί στην τροποποίησή της σε ιδιαίτερα αθηρογόνα σωματίδια που εκκινούν φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Ένα βασικό σημείο αυτής της διαδικασίας είναι ότι η συγκράτηση της LDL οδηγεί σε οξειδωτική τροποποίησή της, επιτρέποντας την αναγνώριση της οξειδωμένης LDL (oxLDL), μέσω των εκκαθαριστών υποδοχέων των μακροφάγων. Η πρόσληψη της oxLDL από τα μακροφάγα προκαλεί αξιοσημείωτη συσσώρευση χοληστερόλης, μετατρέποντας τα σε αφρώδη κύτταρα, οδηγώντας στην έναρξη της ανάπτυξης των αθηροσκληρωτικών βλαβών. Η oxLDL ασκεί ένα ευρύ φάσμα βιολογικών δράσεων που είναι κρίσιμες για την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης.

Πιο συγκεκριμένα, η oxLDL στα μακροφάγα: α) παίζει το ρόλο συνδέτη και αναγνωρίζεται από τους εκκαθαριστές υποδοχείς (scavenger receptors, SRs) β) λειτουργεί ως υπόστρωμα για ανεξέλεγκτη, μη ρυθμισμένη πρόσληψη χοληστερόλης [77], γ) επάγει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών [95], [96],[97] [97], [98], δ) Διεγείρει την πόλωση του M1 (ελάχιστη οξειδωμένη LDL) ή του M2 φαινοτύπου (πολύ οξειδωμένη LDL)[75], ε) αναστέλλει την έξοδο χοληστερόλης από τις αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις [99], στ) επάγει την απόπτωση των μακροφάγων και τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας.

Στα ενδοθηλιακά κύτταρα: α) επάγει την έκφραση μορίων προσκόλλησης επιφάνειας [81], [83], β) επάγει την έκφραση προφλεγμονωδών γονιδίων και την έκκριση κυτταροκινών [86],[100].

Στα λεία μυϊκά κύτταρα επάγει τον πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση τους στον έσω χιτώνα και τη μετάβαση τους σε φλεγμονώδη φαινότυπο [101], [102], [103], [104].

Στα Λεμφοκύτταρα: α) δρα ως αντιγόνο [105], β) επάγει τη χημειοταξία [106], γ) αυξάνει την παραγωγή αντισωμάτων [106].

Στους άλλους κυτταρικούς πληθυσμούς: α) επάγει τη χημειοταξία των μονοκυττάρων, των πολυμορφοπύρηνων και των ηωσινόφιλων, β) αυξάνει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων [107],[108], [109],[109],[110], γ) ενεργοποιεί τα δενδριτικά κύτταρα και προκαλεί την έκκριση κυτταροκινών και την ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων.[75], .

Από τις προαθηρογόνες δράσεις της oxLDL ιδιαίτερης σημασίας είναι ότι αναγνωρίζεται και προσλαμβάνεται μέσω των εκκαθαριστών υποδοχέων και όχι μέσω του υποδοχέα της LDL(LDLR)[109], [110], [111]. Ενώ η εσωτερίκευση της LDL από τον LDLR οδηγεί σε μειорύθμιση των LDL υποδοχέων και συνεπώς σε μείωση της πρόσληψης της LDL, στην περίπτωση της πρόσληψης των oxLDL μέσω των εκκαθαριστών υποδοχέων δεν ισχύει κάτι τέτοιο [112],[113],[114]. Αναλυτικότερα, τα μακροφάγα, εκφράζουν εκκαθαριστές υποδοχείς με αποτέλεσμα να προσλαμβάνουν μεγάλες ποσότητες oxLDL και να μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα στο τοίχωμα των αγγείων, σχηματίζοντας αθηρωματικές βλάβες [115]. Ανάλογα με το βαθμό οξειδωσής της oxLDL, τα μακροφάγα εκδηλώνουν προφλεγμονώδη φαινότυπο τύπου M1 ή αντιφλεγμονώδη φαινότυπο τύπου M2 [116] και αντίστοιχα εκκρίνουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως IL-1, IL-6, IL-12 και TNF-α IFN-γ, ή αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως IL-10,IL-4 TGFβ. Στην πρώτη περίπτωση του M1 φαινότυπου [117], [118], [119], [120] επάγεται η στρατολόγηση μονοκυττάρων, ουδετερόφιλων, ηωσινοφίλων και T κυττάρων [121], [122], [123], [124], [125], στο αρτηριακό τοίχωμα. Στην ίδια κατεύθυνση συμβάλλει και η αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης επιφανείας, και η απελευθέρωση χημειοκινών από τα ενδοθηλιακά κύτταρα [126],[127],[128],[129],[130],[131], ως αποτέλεσμα της έκθεσης τους στην oxLDL. Επιπλέον, η ανάστροφη μετανάστευση των μακροφάγων από τις αθηροσκληρωτικές βλάβες αναστέλλεται [132], επάγεται η νέκρωση τους και σε συνδυασμό με την ελαττωματική εφεροκύτωση επάγεται η σταδιακή ανάπτυξη ασταθών αθηρωματικών πλακών [133],[134],[135]. Αντιθέτως, στην περίπτωση του M2 φαινότυπου, επάγεται ο τερματισμός της φλεγμονώδους διαδικασίας, η αναγέννηση και αποκατάσταση των καταστραμμένων ιστών.

Επιπρόσθετα, η oxLDL, επάγει τον πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση και τη μετάβαση σε έναν προφλεγμονώδη φαινότυπο των λείων μυϊκών κυττάρων[136],[137],[138],[139]. Η έκθεση στην oxLDL ενεργοποιεί τα δενδριτικά κύτταρα τα οποία με τη σειρά τους επάγουν τον πολλαπλασιασμό των T-κυττάρων και την παραγωγή IL-17 [140], ενώ την ίδια στιγμή η oxLDL διαδραματίζει το ρόλο νέο-αντιγόνου [141], προκαλώντας την παραγωγή αντισωμάτων από τα λεμφοκύτταρα [121].

Το σύνολο των κυτταρικών αποκρίσεων που ενεργοποιεί η oxLDL στα μακροφάγα, στα δενδριτικά κύτταρα, στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα T κύτταρα και στα λεία μυϊκά κύτταρα, οδηγεί σε φλεγμονή, σχηματισμό αλλοιώσεων μέσω αθηρογένεσης και δημιουργία ασταθών αθηροσκληρωτικών πλακών[142],[143],[144].

Όπως αναλύεται λεπτομερώς παρακάτω, η ταυτοποίηση των υποδοχέων για τα διάφορα συστατικά της oxLDL και των άλλων οξειδωμένων λιποπρωτεϊνών έχει δώσει σημαντική εικόνα για τους μηχανισμούς με τους οποίους αυτές οι οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες ασκούν τα παθοφυσιολογικά τους αποτελέσματα.

IV) HDL χοληστερόλη.

Η απολιποπρωτεΐνη A-I (apoA-I) είναι η κύρια πρωτεΐνη στην HDL και συμβάλλει τόσο στη δομή όσο και λειτουργία της HDL. Η HDL μεσολαβεί σε μια σειρά

αθηροπροστατευτικών διεργασιών, αφού η φτωχή σε λιπίδια apoA-I συμβάλλει στην απομάκρυνση της χοληστερόλης από τα μακροφάγα και στην πρόληψη του σχηματισμού αφρωδών κυττάρων. Μέσω της αντίστροφης μεταφοράς χοληστερόλης η HDL προσλαμβάνει χοληστερόλη από την περιφέρεια και τα αφρώδη κύτταρα και μέσω αλληλεπίδρασης με τον SR-BI (εκκαθαριστής υποδοχέας BI - scavenger receptor BI) μπορεί να τη μεταφέρει άμεσα στο ήπαρ για εκκαθάριση[145].

Η HDL μειώνει την οξείδωση της LDL και την οξειδωτική κατάσταση των κυττάρων με την αφαίρεση υδροϋπεροξειδίων (Hydroperoxides) λιπιδίων από την LDL και τα κύτταρα με τη βοήθεια της apoA-I. Παράλληλα, εμποδίζει την οξείδωση της LDL μέσω των αντιοξειδωτικών ενζύμων που διαθέτει (PON1, LCAT και Lp-PLA2). Η HDL συμβάλλει στη διατήρηση του φραγμού των ενδοθηλιακών κυττάρων, ενώ μέσω υποδοχέων στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων (SR-BI, S1P, ABCG1) διεγείρει την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου προκαλώντας αγγειοχάλαση. Προλαμβάνει το σχηματισμό θρόμβων παρεμποδίζοντας τη δράση των παραγόντων πήξης και διεγείροντας την εκροή της χοληστερόλης από τα μακροφάγα μέσω του SR-BI, οδηγεί σε μειωμένη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων. Προλαμβάνει την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων και των μακροφάγων μεσολαβώντας σε σηματοδοτικά μονοπάτια που ρυθμίζουν την έκφραση της προ-αποπτωτικής πρωτεΐνης Bid και του αντί-αποπτωτικού παράγοντα Bcl-xl, καθώς και με τη μείωση του στρες του ενδοπλασματικού δικτύου αφού απομακρύνει την περίσσεια ελεύθερης χοληστερόλης και των οξειδωμένων λιπιδίων από τα κύτταρα. Μειώνει τη φλεγμονή στις αθηρωματικές πλάκες, προάγοντας τον αντιφλεγμονώδη M2 φαινότυπο των μακροφάγων και μέσω της ABCA1 / JAK2 σηματοδότησης, οδηγεί στην αυξημένη παραγωγή των αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών IL-10 και TGF-β[145].

Επιπρόσθετα, αναστέλλει τη μετατροπή των μακροφάγων στο φλεγμονώδη τύπο M1, παρεμποδίζοντας την (επαγόμενη από αντιγόνα) παραγωγή ιντερφερόνης γ (IFN-γ) από τα T βοηθητικά λεμφοκύτταρα (T helper 1 – Th1). Τέλος, η HDL ελέγχει έναν αριθμό αθηροπροστατευτικών διεργασιών μέσω τροποποίησης της γονιδιακής έκφρασης με τη μεταφορά microRNAs στα κύτταρα[145].

Υπάρχει αντίστροφη σχέση μεταξύ των επιπέδων HDL-χοληστερόλης στο πλάσμα και του καρδιαγγειακού κινδύνου. Τιμές άνω των 75 mg / dL (1,9 mmol / L) σχετίζονται με σύνδρομο μακροζωΐας. Οι τιμές πάνω από 60 mg / dL (1,5 mmol / L) καταμετρούνται ως αρνητικός παράγοντας κινδύνου στην ανάλυση κινδύνου Framingham [13]. Ωστόσο, η μείωση της εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων από την αύξηση της HDL-χοληστερόλης δεν έχει τεκμηριωθεί, ιδιαίτερα σε ασθενείς με καλά ελεγχόμενα επίπεδα LDL-χοληστερόλης [146], [147],[148]. Τυχαίοποιημένη μελέτη έδειξε ότι τα αυξημένα επίπεδα HDL-χοληστερόλης στο πλάσμα μέσω ορισμένων γενετικών μηχανισμών δε σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο MI [149]. Αυτά τα δεδομένα αμφισβητούν την ιδέα ότι η αύξηση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης μεταφράζεται σε ομοιόμορφη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων. Μία εξήγηση για την έλλειψη οφέλους από τις θεραπείες που αυξάνουν τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης που έχουν δοκιμαστεί μέχρι στιγμής είναι ότι η αύξηση της δε βελτιώνει απαραίτητα τη διαδικασία αντιστροφής μεταφοράς της χοληστερόλης προς την HDL. Έτσι, η HDL μπορεί να

χρησιμεύσει ως δυνητικός βιοδείκτης κινδύνου, αλλά δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η HDL-χοληστερόλη αποτελεί τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου.

δ. Μακροφάγα.

Τα μακροφάγα είναι από τα πιο πολυάριθμα και ποικίλα λευκοκύτταρα στο σώμα. Οι λειτουργίες τους κυμαίνονται από την ανίχνευση παθογόνων μικροοργανισμών, την πέψη κυτταρικών υπολειμμάτων και τη σημαντική παραγωγή κυτταροκινών-κλειδιών και άλλων ρυθμιστικών παραγόντων σε όλο το σώμα.

Από την ανακάλυψή τους το 1882, τα μακροφάγα ήταν ένα αγαπημένο κύτταρο για τους βιολόγους, πιθανότατα λόγω της ευκολίας απομόνωσης, καλλιέργειας και της μεγάλης ποικιλίας των λειτουργιών τους.

Ο Eli Metchnikoff, πρωτοπόρος της ανοσολογίας, τα ανακάλυψε και τα ονόμασε μακροφάγα. Μετά από έναν και πλέον αιώνα μελετών, η συμμετοχή των μακροφάγων στην ομοιόσταση και τις ασθένειες δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητή. Αυτό οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην τεράστια ποικιλομορφία, την πλαστικότητα και την παρουσία τους σε όλους σχεδόν τους ιστούς και τις ασθένειες. Επιπλέον κατέχουν διττή συμπεριφορά έχοντας τόσο αντιφλεγμονώδεις δράσεις βοηθώντας στην επιδιόρθωση των ιστών όσο και προφλεγμονώδεις όταν εμπλέκονται σε καταστάσεις μόλυνσης και φλεγμονής. Οι φαινότυποι αυτοί μπορούν ακόμα και να συνυπάρχουν ή να αλληλεπικαλύπτονται στον ίδιο ιστό, ανάλογα με το στάδιο και τη διάρκεια της φλεγμονώδους διαδικασίας.

Πολλές καρδιαγγειακές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένης ιδίως της αθηροσκλήρωσης, έχουν αναγνωριστεί ως φλεγμονώδεις καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από διήθηση μονοκυττάρων και διαφοροποίηση τους σε μακροφάγα με αποτέλεσμα την προώθηση και συντήρηση της τοπικής φλεγμονής [150]. Στην αθηροσκλήρωση ειδικά, οι εκκαθαριστές υποδοχείς των μακροφάγων και η ποσότητα των αφρωδών κυττάρων αποτελεί έναν από τους ακρογωνιαίους λίθους της βαρύτητας και της παθογένειας της νόσου [151].

Μέχρι πριν μια δεκαετία, η υπόθεση ότι τα μακροφάγα στους ενήλικους οργανισμούς αναπληρώνονται αποκλειστικά από μονοκύτταρα που εξέρχονται από την κυκλοφορία του αίματος και υφίστανται διαφοροποίηση στους ιστούς ήταν κυρίαρχη. [152]. Οι νέες τεχνολογίες και οι αναλύσεις εις βάθος της διαδικασίας ανάπτυξης και διαφοροποίησης των μακροφάγων στα έμβρυα ποντικών έχουν οδηγήσει στην εξευγενισμό και συμπλήρωση αυτής της θεωρίας και πλέον είναι αποδεκτό ότι τα μονοκύτταρα που παράγονται από τα ενήλικα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα (hematopoietic stem cell - HSC) δεν αποτελούν τη μοναδική πηγή αναπλήρωσης και προέλευσης των μακροφάγων [153]. Πιο συγκεκριμένα, τα μακροφάγα αποικίζουν τους διάφορους ιστούς κατά την διάρκεια διακριτών χρονικών περιόδων κατά την εμβρυογένεση και αντιστοιχούν σε 3 διακριτές καταβολές: α) του λεκιθικού ασκού, β) του εμβρυικού ήπατος γ) του μυελού των οστών. Σε κάθε στάδιο, μακροφάγα μεταναστεύουν και εγκαθίστανται στους ιστούς, κατ' αντιστοιχία από τον λεκιθικό ασκό, από το εμβρυϊκό ήπαρ και τέλος, από το μυελό των οστών, ο οποίος συνεχίζει να παρέχει

ώριμα μονοκύτταρα και μακροφάγα στους διάφορους ιστούς καθόλη τη διάρκεια της ζωής. Τελικώς, στους ιστούς κατά τη διάρκεια της ηρεμίας ή της φλεγμονής μπορούν να εντοπιστούν 4 τύποι μακροφάγων: 1) Τα μόνιμα εγκατεστημένα μακροφάγα των ιστών (resident macrophages), 2) Τα προερχόμενα από μονοκύτταρα μακροφάγα, τα οποία τυπικά αυξάνονται κατά την διάρκεια ιστικής βλάβης, 3) Τα προερχόμενα από μονοκύτταρα ιστικά μακροφάγα, χωρίς ικανότητα πολλαπλασιασμού στους ιστούς, 4) Μονοκύτταρα τα οποία μεταναστεύουν μέσω των ιστών [154], [155], [156], [157], [158, 159], [160], [161]

Παρόλο που σε μερικές μελέτες ως «μόνιμα εγκατεστημένα μακροφάγα των ιστών» αναφέρονται αυτά που έχουν εμβρυϊκές καταβολές, εντούτοις, ο πλέον σωστός ορισμός είναι αυτός που περιέχει τα μακροφάγα τα οποία έχουν συγκεκριμένη έκφραση γονιδίων, εξαρτώμενη από τον ιστό τον οποίο αποικίζουν. Επιπλέον, αυτά τα μακροφάγα, διαθέτουν μια εγγενή ικανότητα αυτοσυντήρησης και διατήρησης του πληθυσμού τους μέσω πολλαπλασιασμού. Αυτό σε μεγάλο βαθμό επιβεβαιώνεται και από μελέτες αλλογενών μεταμοσχεύσεων, όπου εκδηλωνόταν νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή με παρατεταμένη επιβίωση των δερματικών πληθυσμών των μακροφάγων στα δερματικά μοσχεύματα, έναντι των υπολοίπων μυελικών κυτταρικών σειρών που έφερε το μόσχευμα (π.χ δενδριτικά κύτταρα) και οι οποίες είχαν αντικατασταθεί από κύτταρα του λήπτη) [162]. Αντίστοιχα, ανθρώπινα κυψελιδικά μακροφάγα σε μεταμοσχευμένους πνεύμονες εμφάνιζαν σημάδια πολλαπλασιασμού ακόμα και ένα έτος μετά τη μεταμόσχευση[163], [164].

Κατά τη διάρκεια φλεγμονής, τα μονοκύτταρα είναι σε θέση να διαφοροποιηθούν σε μακροφάγα χωρίς απαραίτητα να μετατραπούν σε μόνιμα εγκατεστημένα μακροφάγα ιστού[165]. Υπό προϋποθέσεις, σε αντίθεση με τα ήδη ώριμα μακροφάγα που επιστρατεύονται από άλλους ιστούς, τα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα του αίματος, μπορούν να μετατραπούν σε μόνιμα εγκατεστημένα μακροφάγα ιστού στην περίπτωση μείωσης ή εξάλειψης των φυσιολογικά εγκατεστημένων πληθυσμών μακροφάγων στον ιστό στον οποίο μεταναστεύουν [166]. Αυτή η διαδικασία μπορεί να συνοδεύεται από το «κόστος» της αυξημένης φλεγμονής, όπως έδειξε ο Misharin και συνεργάτες [167]. Τα μονοκύτταρα τα οποία έχουν επιστρατευθεί λόγω φλεγμονής έχουν την δυνατότητα να γίνουν κυψελιδικά εγκατεστημένα μακροφάγα στους πνεύμονες, ωστόσο η διαδικασία αυτή είναι αργή και παραδόξως στα ενδιάμεσα στάδια διαφοροποίησης σχηματίζονται μακροφάγα που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία ασθενειών (π.χ., ίνωση του πνεύμονα σε μοντέλο μπλεομυκίνης)[167].

Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι μονοκυττάρων: τα κλασικά (Ly6c +) μονοκύτταρα, τα οποία προέρχονται από το μυελό των οστών και χρησιμοποιούν CCR2 (C-C chemokine receptor type 2) για να αποκτήσουν πρόσβαση στο αίμα [168] , [169], [170] , [171], και μη κλασικά (Ly6c-) μονοκύτταρα που προκύπτουν από τα κλασικά μονοκύτταρα[169], [170]. Στους ανθρώπους, τα κλασικά μονοκύτταρα αντιπροσωπεύουν τον κύριο πληθυσμό που κυκλοφορούν στο αίμα (~ 95%). Χρησιμοποιώντας μια τεχνική σηματοδότησης με βαρύ ύδωρ, βρέθηκε ότι τα ανθρώπινα κλασικά μονοκύτταρα έχουν χρόνο ημίσειας ζωής, περίπου 1 ημέρας στην κυκλοφορία, αυτά τα κύτταρα εισέρχονται στους ιστούς, πεθαίνουν ή ωριμάζουν σε μη κλασικά μονοκύτταρα. Τα ανθρώπινα μη

κλασικά μονοκύτταρα βρέθηκαν να έχουν παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 7 ημερών[172].Κλασικά και μη κλασικά μονοκύτταρα διαθέτουν μοναδικές ιδιότητες. Τα κλασικά μονοκύτταρα επιστρατεύονται στους ιστούς ως απάντηση σε ερεθίσματα, αν και μπορούν να κυκλοφορούν διερχόμενα μέσα από τους ιστούς σε σταθερή κατάσταση [173], ενώ τα μη κλασικά μονοκύτταρα περιπολούν το ενδοθήλιο προάγοντας την αγγειακή υγεία[174], [175], [176] , [177] , [178].

1) Μακροφάγα και αθηρωμάτωση.

Τα μονοκύτταρα/μακροφάγα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη, συντήρηση και εξέλιξη της αθηρωματικής διαδικασίας, το σχηματισμό του αθηρώματος και τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας με αποτέλεσμα την εκδήλωση υποκλινικής ή κλινικής συμπτωματολογίας.

Οι τροποποιημένες λιποπρωτεΐνες ενεργοποιούν τα μακροφάγα του έσω χιτώνα , ενώ παράλληλα επάγουν τη στρατολόγηση και διαφοροποίηση μονοκυττάρων. Η πρόσληψη των τροποποιημένων LDL από τα μονοκύτταρα/μακροφάγα έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων και την απαρχή των αθηροσκληρυντικών διεργασιών.

2) Η προέλευση των μακροφάγων στις αθηρωματικές βλάβες και η πρόσληψη της oxLDL.

Τα μακροφάγα που εντοπίζονται στις αθηρωματικές πλάκες αποτελούν μείγμα κυττάρων διαφορετικής προέλευσης και αντιπροσωπεύουν την ισορροπία μεταξύ της πρόσληψης μονοκυττάρων από το αίμα και διαφοροποίησης τους σε ιστικά μακροφάγα, τον *in situ* πολλαπλασιασμό των ήδη εγκατεστημένων μακροφάγων, καθώς και τη μετανάστευση, επιβίωση ή θάνατο αυτών.

Η συγκράτηση λιποπρωτεϊνών που περιέχουν απολιποπρωτεΐνη Β και είναι πλούσιες σε χοληστερόλη στο αρτηριακό τοίχωμα και η οξειδωτική τροποποίηση αυτών, τις μετατρέπει σε προφλεγμονώδη σωματίδια, ικανά να ενεργοποιήσουν τα μακροφάγα του έσω χιτώνα αλλά και να προσελκύσουν στον υποενδοθηλιακό χώρο μονοκύτταρα από την κυκλοφορία, τα οποία διαφοροποιούνται σε μακροφάγα . Η φαγοκυττάρωση και η κάθαρση των συσσωρευμένων λιποπρωτεϊνών στα πρώτα στάδια θεωρείται ευεργετική και αθηροπροστατευτική, η απουσία όμως αρνητικής ανατροφοδότησης λόγω της πρόσληψης μέσω των εκκαθαριστών υποδοχέων, έχει ως αποτέλεσμα την υπερβολικά μεγάλη συσσώρευση λιπιδίων μέσα στα μακροφάγα και τη μετατροπή τους σε αφρώδη κύτταρα.

Τα αφρώδη κύτταρα είναι χαρακτηριστικό των πρώιμων αθηρωματικών βλαβών , η συνάθροιση των οποίων οδηγεί στο σχηματισμό των λιπωδών ραβδώσεων μέσα στις οποίες εγκλωβίζονται και συμβάλλουν στην εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας.

Η στρατολόγηση των κυκλοφορούντων μονοκυττάρων απαιτεί την αλληλεπίδραση τουλάχιστον 3 διακριτών διεργασιών: την προσκόλληση τους στο ενδοθήλιο, την κύλιση τους πάνω σε αυτό και τη μετανάστευση τους στον έσω χιτώνα. Η ενεργοποίηση του

ενδοθηλίου κάτω από την επίδραση των τροποποιημένων λιποπρωτεϊνών η λόγω τραυματισμού, επάγει τον καταρράκτη προσκόλλησης και μετανάστευσης των μονοκυττάρων από την κυκλοφορία στον υποενδοθηλιακό χώρο. Οι χημειοκίνες που εκφράζονται στο ενδοθήλιο, ιδιαίτερα η P-Selectin και E-Selectin εκκινούν τη παγίδευση και κύλιση των μονοκυττάρων, ενώ το μόριο VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1, μόριο προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων 1) και ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1, διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης 1) προκαλούν προσκόλληση των μονοκυττάρων πάνω στην ενδοθηλιακή επιφάνεια. Στη συνέχεια, η μετανάστευση των μονοκυττάρων μέσω του ενδοθηλίου ξεκινάει με τη βοήθεια του VCAM-1 και του PECAM-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule 1- μόριο προσκόλλησης 1 αιμοπεταλίων ενδοθηλιακών κυττάρων) επίσης γνωστό ως CD31(σύμπλεγμα διαφοροποίησης 31 - cluster of differentiation 31) και τοπικά παραγόμενων χημειοκινών.

Μία από τις κυριότερες χημειοτακτικές κυτταροκίνες ή χημειοκίνες, οι οποίες δίνουν το σήμα για μετανάστευση στα λευκοκύτταρα είναι η MCP-1 ή CCL2. Η MCP-1 ασκεί εκλεκτικά χημειοταξία στα μονοκύτταρα και παράγεται από τα ενδοθηλιακά και τα λεία μυϊκά κύτταρα. Η παραγωγή της MCP-1 διεγείρεται από την oxLDL και από μεσολαβητές της φλεγμονής και βρίσκεται σε αυξημένα επίπεδα σε θέσεις αθηρωματικών βλαβών [179], [180].

Εκτός της MCP-1 και του υποδοχέα της CCR2 (C-C motif receptor 2), δεδομένα υπάρχουν για συμβολή στην αθηρογένεση και άλλων χημειοκινών για τα μονοκύτταρα όπως της IL-8 ή CXCL8 (chemokine C-X-C motif ligand), της CX3CL1 ή fractalkine (με υποδοχέα τον CX3CR1, C-X-C motif receptor 1), της CCL5 ή RANTES (regulated upon activation normal T cell expressed and secreted) (με υποδοχέα τον CCR5) και της CCL20 (με υποδοχέα τον CCR6) [181],[182],[183], αφού, η εξάλειψη αυτών των αξόνων χημειοκίνης - υποδοχέας σε ApoE - / - ποντίκια επιρρεπή για αθηρωμάτωση οδήγησε σε ~ 90% μείωση των αθηρωματικών βλαβών.

Συνδέτες και υποδοχείς που ανήκουν στις οικογένειες μορίων νευρωνικού προσανατολισμού είναι επίσης πιθανό να εμπλέκονται στην στρατολόγηση και προσκόλληση των μονοκυττάρων. Η έκφραση μορίων των οικογενειών νετρίνης (netrin), σεμαφορίνης (semaphorin) και εφρίνης (eprin) στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αρτηριών συσχετίζεται με τις αθηρωματικές διεργασίες [184]. Ποιό συγκεκριμένα, η έκφραση της εφρίνης B2, η οποία λειτουργεί ως χημειοτακτικό μόριο των μονοκυττάρων [184], και της sema7A [185], η οποία αλληλεπιδρά με β1 ιντεγκρίνη, είναι αυξημένη στις περιοχές που είναι επιρρεπείς για αθηρωμάτωση. Αντίθετα, η έκφραση της netrin-1 και της sema3A, οι οποίες αναστέλλουν τη μετανάστευση των μονοκυττάρων, μειώνεται σε επίδραση προαθηρογόνων παραγόντων και οδηγεί σε αυξημένη προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο [184].

Η υπερχοληστερολαιμία σχετίζεται με αυξημένους αριθμούς κυκλοφορούντων μονοκυττάρων σε ποντίκια, χοίρους και κουνέλια [186],[187], και εικάζεται ότι επιταχύνει την πρόσληψη μονοκυττάρων σε περιοχές με προδιάθεση ανάπτυξης αθηρωμάτωσης. Σε ApoE - / - ποντίκια, τα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα, ιδιαίτερα το υποσύνολο Ly6chigh (υποκατηγορία των Ly6c +), είναι ~ 50% υψηλότερα σε σύγκριση με τα ApoE +/ + ποντίκια[182], [188]. Αυτή η αύξηση πιθανότατα προκύπτει από τον

εμπλουτισμό του μυελού των οστών [189] και των σπληνικών [190] αιματοποιητικών βλαστοκυττάρων με χοληστερόλη που επάγει τον πολλαπλασιασμό τους.

Η υπεργλυκαιμία αυξάνει επίσης τα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα [191] μέσω μηχανισμών που αλληλεπικαλύπτονται με αυτούς της υπερχοληστερολαιμίας [192]. Τα υψηλότερα επίπεδα κυκλοφορούντων μονοκυττάρων σε υπεργλυκαιμικά ποντίκια οδήγησαν στην αυξημένη στρατολόγηση τους στις αθηρωματικές πλάκες, γεγονός που δρα ανασταλτικά στην αναστροφή της αθηρωματικής βλάβης μετά τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης [191],[192].

Αφού διεισδύσουν από το ενδοθήλιο στον έσω χιτώνα, τα μονοκύτταρα διαφοροποιούνται σε μακροφάγα και προσλαμβάνουν τις τοπικά συσσωρευμένες τροποποιημένες λιποπρωτεΐνες. Το αυξημένο οξειδωτικό στρες στο τοίχωμα της αρτηρίας προάγει τις βλαβερές τροποποιήσεις της LDL, δημιουργώντας σήματα «βλάβης» που αναγνωρίζονται από τους εκκαθαριστές υποδοχείς των μακροφάγων.

Το 1979, οι Brown και Goldstein, απέδειξαν ότι τα μακροφάγα είχαν ειδικές θέσεις πρόσδεσης (υποδοχείς) για την ακετυλιωμένη LDL (AcLDL) που επέτρεπε την πρόσληψη αυτής της τροποποιημένης LDL ακόμη και παρουσία υψηλών επιπέδων κυτταρικής χοληστερόλης [112]. Αυτό ήταν σε αντίθεση με τον ήδη γνωστό μηχανισμό πρόσληψη LDL με την μεσολάβηση του LDLR, η οποία είναι αξιοσημείωτα μειωμένη όταν αυξάνονται τα επίπεδα της κυτταρικής χοληστερόλης. Η σύνθεση της χοληστερόλης μειώνεται επίσης με την απορρόφηση της LDL μέσω του LDLR [193]. Η έλλειψη αρνητικής ανατροφοδότησης κατά τη διάρκεια της πρόσληψης τροποποιημένης LDL μέσω αυτού του άγνωστου υποδοχέα, προτάθηκε ως εύλογος μηχανισμός για τη μαζική συσσώρευση χοληστερόλης στα μακροφάγα και τη μετατροπή τους σε αφρώδη κύτταρα. Ο υποτιθέμενος υποδοχέας που μεσολαβεί αυτή τη δέσμευση ονομάστηκε εκκαθαριστής υποδοχέας μακροφάγων (MSR - macrophage scavenger receptor). Αργότερα, η oxLDL [194] και η MDA-LDL [195] αποδείχθηκε ότι ανταγωνίζονται με την AcLDL για πρόσδεση και πρόσληψη από τα μακροφάγα, υποδεικνύοντας ότι ήταν φυσικοί προσδέτες για τον MSR.

Μελέτες που ακολούθησαν έδειξαν ότι τα μακροφάγα εκφράζουν ένα ευρύ φάσμα εκκαθαριστών υποδοχέων που αναγνωρίζουν την oxLDL [196]. Αυτοί οι εκκαθαριστές υποδοχείς ανήκουν σε μια μεγαλύτερη οικογένεια υποδοχέων αυτή των υποδοχέων αναγνώρισης προτύπου (pattern recognition receptors), οι οποίοι είναι ικανοί να συνδέονται με ένα ευρύ φάσμα προσδετών. Αυτοί οι υποδοχείς περιλαμβάνουν τους SRA (εκκαθαριστές υποδοχείς A), SR-B1, SREC-1, MARCO, CD36, LOX-1 ,(lectin-like oxidized LDL receptor-1, παρόμοιος με λεκτίνη υποδοχέας-1 οξειδωμένης LDL), και τον εκκαθαριστή υποδοχέα για τη φωσφατιδυλοσερίνη phosphatidylserine και την oxLDL (επίσης γνωστό ως CXCL16) (31), με τους SR-A και CD36 να διαμεσολαβούν την πλειονότητα (75% έως 90%) της πρόσληψης της oxLDL χοληστερόλης από τα μακροφάγα in vitro [197]. Η ενεργοποίηση των εκκαθαριστών υποδοχέων από την oxLDL και ιδιαίτερα του SR-A, συμβάλλει στον πολλαπλασιασμό των μακροφάγων μέσα στις αθηρωματικές πλάκες [198]. Ο SR-AI φαίνεται να αναγνωρίζει κατά προτίμηση, την περισσότερο οξειδωμένη LDL και κυρίως τροποποιημένα υπολείμματα λυσίνης, όπως MDA-λυσίνες. Αντίθετα, ο CD36 φαίνεται να συνδέεται κατά προτίμηση με τα

οξειδωμένα φωσφολιπίδια της oxLDL και ιδιαίτερα την οξειδωμένη φωσφατιδυλοχολίνη [199].

Μια άλλη σημαντική κατηγορία υποδοχέων των μακροφάγων που εντάσσεται στην ευρύτερη κατηγορία των υποδοχέων αναγνώρισης προτύπου και διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην πρόσληψη oxLDL αλλά και στην ενεργοποίηση των μακροφάγων, είναι οι υποδοχείς τύπου Toll (TLR – Toll like receptors). Ίσως οι πιο σημαντικοί μεταξύ αυτών είναι ο TLR-2 [200], [201], TLR-4 [202], TLR-6 [203], TLR-7 [204] και ο TLR9 [204]. Οι TLR μπορούν να αλληλεπιδρούν με εκκαθαριστές υποδοχείς για παράδειγμα ο CD36 μπορεί και σχηματίζει σύμπλοκα με τους TLR4 και TLR6 οι οποίοι μπορούν και αναγνωρίζουν την oxLDL και να ενεργοποιούν τον NFκappaB [203]. Ενώ τα βακτηριακά συστατικά, όπως ο βακτηριακός λιποπολυσακχαρίτης (LPS) είναι πλήρεις αγωνιστές για τους TLRs, τα συστατικά της oxLDL φαίνεται να λειτουργούν ως μερικοί αγωνιστές των TLRs. Η κοινή δέσμευση τόσο των βακτηριακών LPS όσο και της oxLDL σε κοινούς υποδοχείς φαίνεται να επιδρά στην ενεργοποίηση των μακροφάγων και των δενδριτικών κυττάρων, με τέτοιο τρόπο όπου οι πλήρεις αγωνιστές LPS αδυνατούν να επιφέρουν πλήρη ενεργοποίηση των κυττάρων παρουσία oxLDL [205], [206].

Οι Robbins και συνεργάτες [198] έδειξαν ότι η στρατολόγηση νέων κυκλοφορούντων μονοκυττάρων κυριαρχεί στις πρώιμες πλάκες, ενώ υπάρχει ισχυρός πολλαπλασιασμός των μακροφάγων που βρίσκονται στις προχωρημένες βλάβες. Πιο συγκεκριμένα, υπολόγισαν ότι σε ApoE -/- ποντίκια η σχετική συμβολή στη βλάβη του πολλαπλασιασμού in situ των μακροφάγων ήταν ~ 30% για την πρώιμη αθηροσκλήρωση ενώ, έως και 87% στην προχωρημένη αθηρωματική πλάκα.

Η συνειδητοποίηση ότι ο πολλαπλασιασμός των μακροφάγων συμβάλλει στην εξέλιξη της βλάβης στην προχωρημένη αθηροσκλήρωση έχει φέρει στο προσκήνιο νέες θεραπευτικές στρατηγικές που στοχεύουν αυτή τη διαδικασία. Μία στρατηγική είναι η μεσολαβούμενη από νανοσωματίδια χορήγηση σιμβαστατίνης στα μακροφάγα της πλάκας [207]. Οι στατίνες δρουν στο μεβαλονικό μονοπάτι σύνθεσης της χοληστερόλης, το οποίο διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα [208]. Χρησιμοποιώντας νανοσωματίδια συνδεδεμένα σε HDL ως μέσο μεταφοράς του φαρμάκου στα μακροφάγα της αθηρωματικής πλάκας, χορηγήθηκε σιμβαστατίνη για 1 εβδομάδα σε ApoE-/- ποντίκια με προχωρημένες αθηρωματικές πλάκες, η οποία οδήγησε σε μείωση έως και 45% στα μακροφάγα των πλακών [207]. Η θεραπεία με σιμβαστατίνη-HDL δε μείωσε την πρόσληψη των μονοκυττάρων στις αθηρωματικές βλάβες, αλλά συνδέθηκε με μείωση του πολλαπλασιασμού των μακροφάγων (~ 25%) και με τη μειωμένη έκφραση φλεγμονωδών γονιδίων σε αυτά. Παρόλο που οι στατίνες έχουν επίσης και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν ότι η αναστολή του τοπικού πολλαπλασιασμού των μακροφάγων μπορεί να είναι μια αποτελεσματική στρατηγική στην καταστολή της φλεγμονής μέσα στην αθηρωματική βλάβη.

Τα μακροφάγα που συσσωρεύονται στις αρτηριοσκληρωτικές πλάκες έχουν μειωμένη ικανότητα μετανάστευσης, γεγονός που συμβάλλει στην αποτυχία της λύσης της φλεγμονής και οδηγεί σε πιο προχωρημένες και πιο πολύπλοκες πλάκες [209].

Τα σήματα που ρυθμίζουν την κατακράτηση των μακροφάγων δεν έχουν ακόμα πλήρως διευκρινιστεί, φαίνεται όμως ότι η κατακράτηση της χοληστερόλης από τα

μακροφάγα τα οδηγεί σε αυξημένη έκφραση και έκκριση της Νετρίνης-1 (netrin-1) και της σεμαφορίνης 3E (semaphorin 3E) οι οποίες δρουν τοπικά αναστέλλοντας τη μετανάστευση τους. [210],[132] . Η υποξία επίσης που επικρατεί μέσα στις πλάκες μπορεί να επάγει την έκφραση της Νετρίνης-1, η οποία χρησιμεύει ως παράγοντας επιβίωσης των μακροφάγων που υποβάλλονται σε οξειδωτικό στρες[132] .

Άλλοι παράγοντες που αναστέλλουν την κυτταρική κίνηση, όπως τα μόρια προσκόλλησης [211], πιθανότατα συμβάλλουν στη κατακράτηση των μακροφάγων. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε πως η αυξημένη έκφραση της αDβ2 ιντεγρίνης στα φλεγμονώδη μακροφάγα συμβάλει στην κατακράτηση τους στις αρτηριοσκληρωτικές πλάκες [212]. Επίσης το μόριο προσκόλλησης C (JAM-C, Junctional adhesion molecule C) που εκφράζεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα φαίνεται να μπλοκάρει την αντίστροφη μετανάστευση μέσω του ενδοθηλίου, των προερχόμενων από μονοκύτταρα κυττάρων του αθηρώματος.

Η έκφραση του JAM-C αυξάνεται στις χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης της αθηροσκλήρωσης. Η παρεμπόδιση αυτού του μορίου στις στενές ενδοθηλιακές συνδέσεις, οδήγησε σε αυξημένη αντίστροφη μετανάστευση των μακροφάγων μέσω του ενδοθηλίου *in vitro*, και επιτάχυνε τη αντίστροφη μετανάστευση μακροφάγων από τις πλάκες κατά τη διάρκεια της υποχώρησης της αθηροσκλήρωσης [213].

Περαιτέρω μελέτη της προόδου και της ύφεσης της αθηροσκλήρωσης είναι πιθανό να διασαφηνίσει πρόσθετα σήματα που αναστέλλουν την κυτταρική κίνηση ή εμποδίζουν τη λύση της φλεγμονής.

3) Θάνατος των μακροφάγων και σχηματισμός του νεκρωτικού πυρήνα.

Ο μεταβολισμός της χοληστερόλης των μακροφάγων ρυθμίζεται από, την ισορροπία της πρόσληψης χοληστερόλης, την εστεροποίηση και αποθήκευση της χοληστερόλης και την εκροή της ελεύθερης χοληστερόλης από το κύτταρο. Με την υπερβολική πρόσληψη χοληστερόλης, ο μεταβολισμός των λιπιδίων των μακροφάγων μπορεί να καταστεί απορρυθμισμένος, με αποτέλεσμα την παραγωγή φλεγμονωδών σημάτων, στρες του ενδοπλασματικού δικτύου (reticulum reticulum, ER), την ενεργοποίηση του ινφλαμασώματος και τελικά τον κυτταρικό θάνατο.

Η περίσσεια της κυτταρικής χοληστερόλης αποθηκεύεται σε σταγονίδια λιπιδίων ως χοληστερυλεστέρας, και σε αυτή τη μορφή, η χοληστερόλη είναι σχετικά αδρανής. Ωστόσο, η ελεύθερη χοληστερόλη, η οποία μπορεί να συσσωρευτεί εάν ο μεταβολισμός της χοληστερόλης απορρυθμιστεί, μπορεί να είναι τοξική. Η μεταφορά ελεύθερης χοληστερόλης από τα λυσοσώματα στο ER (όπου μπορεί να υποστεί εστεροποίηση ώστε να αποθηκευτεί σε σταγονίδια λιπιδίων), καθίσταται ελαττωματική στα αφρώδη κύτταρα[214]. Επιπλέον, ο εμπλουτισμός των μεμβρανών του ενδοπλασματικού δικτύου με ελεύθερη χοληστερόλη και η δυσλειτουργία του λόγω στρες, μπορεί να οδηγήσει σε ελαττωματική εστεροποίηση της χοληστερόλης από την acyl-CoA χοληστερολική ακυλοτρανσφοράση, κατάσταση που ευνοεί περαιτέρω συσσώρευση ελεύθερης χοληστερόλης. Αυτή η δυσλειτουργία στο μεταβολισμό των λιπιδίων συμβάλλει στο

στρες του ER, που αν παραταθεί και συνδυαστεί με άλλους δυσμενείς παράγοντες, μπορεί να οδηγήσει στον αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο των μακροφάγων [215].

Τα αφρώδη κύτταρα που πεθαίνουν, εάν δεν απομακρυνθούν σωστά, μπορούν να απελευθερώσουν τα λιπίδια και τον ιστικό παράγοντα που περιέχουν, οδηγώντας στον σχηματισμό του νεκρωτικού πυρήνα της αθηρωματικής πλάκας. Η αποτελεσματική κάθαρση των αποπτωτικών κυττάρων από τα υπόλοιπα μακροφάγα που τα περιβάλλουν (εφεροκύτωση- efferocytosis) απαιτεί άθικτες οδούς μεταβολισμού των λιπιδίων (όπως εστεροποίηση και εκροή χοληστερόλης) για τη διαχείριση των λιπιδίων που προσλαμβάνουν. [216]. Εντούτοις, στις προχωρημένου σταδίου αθηρωματικές πλάκες, η ικανότητα των μακροφάγων να διαχειρίζονται αποτελεσματικά την κάθαρση των θανόντων κυττάρων μειώνεται, κατάσταση που αποδίδεται μερικώς στη μεγάλη ποσότητα χοληστερόλης που αυτά απελευθερώνουν. Επίσης τα αποπτωτικά κύτταρα επηρεάζουν σημαντικά τη διαδικασία εφεροκύτωσης μέσα στην πλάκα, αφού εκφράζουν το σήμα CD47 «μη με φάς» (Don't eat me) το οποίο μπορεί να μπλοκάρει και να εμποδίσει την φαγοκυττάρωση τους [217].

Στις προχωρημένες αθηρωματικές πλάκες, η αυξημένη απόπτωση των μακροφάγων σε συνδυασμό με την ελαττωματική εφεροκύτωση, προκαλεί κυτταρική νέκρωση και απελευθέρωση κυτταρικών συστατικών και λιπιδίων που σχηματίζουν τον νεκρωτικό πυρήνα. Αυτό το χαρακτηριστικό, σε συνδυασμό με την ελάττωση του πάχους της ινώδους κάψας, αυξάνει την ευπάθεια αυτών των πλακών στη ρήξη και στον επακόλουθο σχηματισμό θρόμβου με ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις.

Παρόλο που αρχικά θεωρείτο ότι ο κυτταρικός θάνατος είναι ένα παθητικό γεγονός, έχει γίνει πλέον σαφές ότι υπάρχουν προγραμματισμένες μορφές νεκρωτικού και λυτικού θανάτου, οι οποίες είναι ενεργές στην αθηροσκλήρωση [218]. Η πυρόπτωση (pyroptosis), μια εξαρτώμενη από κασπάση μορφή κυτταρικού θανάτου που σχετίζεται με την ενεργοποίηση του φλεγμονώσματος (inflammasome), προκύπτει από τη διάσπαση της γασδερίνης-D (gasdermin-D) και το σχηματισμό πόρων στη πλασματική μεμβράνη [219]. Η νεκρόπτωση, μια ανεξάρτητη από κασπάση μορφή προγραμματισμένης νέκρωσης που εξαρτάται από την πρωτεΐνη που αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα κινάσης 3 (RIP, kinase receptor-interacting protein 3) και τη φωσφορυλίωση της MLKL (multilineage kinase-domain like) για να σχηματίσει το ολιγομερές νεκρόσωμα (necrosome) [220], έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό πόρων στις κυτταρικές μεμβράνες και την απελευθέρωση των κυτταρικών συστατικών, συμπεριλαμβανομένης της τριφωσφορικής αδενοσίνης, των μιτοχονδρίων και των μοριακών μοτίβων που σχετίζονται με βλάβες.

Συνδυάζοντας όλα τα παραπάνω δεδομένα θα μπορούσαμε να πούμε πώς υπό φυσιολογικές συνθήκες, η πρόσληψη της oxLDL από τα μακροφάγα στα αρχικά στάδια έναρξης της αθηρωμάτωσης, είναι πιθανώς προστατευτική επειδή η επακόλουθη εκροή της χοληστερόλης από τα μακροφάγα στην HDL μέσω της αντίστροφης μεταφοράς χοληστερόλης, καθώς και η μετανάστευση αυτών των μακροφάγων από το αρτηριακό τοίχωμα στους λεμφαδένες χρησιμεύει στη μείωση του φορτίου χοληστερόλης του αρτηριακού τοιχώματος. Ωστόσο, κάτω από συνθήκες όπου η ικανότητα αντίστροφης μεταφοράς χοληστερόλης μειώνεται ή όπου η αντίστροφη μετανάστευση των

μακροφάγων παρεμποδίζεται, η πρόσληψη της oxLDL από τα μακροφάγα οδηγεί σε συσσώρευση μεγάλων ποσοτήτων χοληστερόλης στο αρτηριακό τοίχωμα και στην έναρξη παθοφυσιολογικών διεργασιών που σταδιακά οδηγούν στη δημιουργία πιο εκτεταμένων και προχωρημένων αθηρωματικών πλακών.

5. Η διαδικασία της φλεγμονής.

α. Οι φυσιολογικές φάσεις της φλεγμονής.

Γενικά, μία υγιής φλεγμονώδης απόκριση αποτελείται από 3 φάσεις: τη φάση της φλεγμονής, τη φάση της λύσης της φλεγμονής και τη φάση μετά την λύση της.

Σε απάντηση σε τραυματισμό ή λοίμωξη, το ανοσοποιητικό σύστημα δημιουργεί μία συντονισμένη απάντηση οξείας φλεγμονής με στόχο την εξάλειψη του αιτιολογικού παράγοντα, ακολουθούμενη από τη φάση αποκατάστασης που επιτρέπει στον ιστό να επιστρέψει στην ομοιόσταση.

Κατά τη διάρκεια της φάσης έναρξης της οξείας απόκρισης, λαμβάνει χώρα μια τοπική απελευθέρωση διαλυτών μεσολαβητών συμπεριλαμβανομένων κυτταροκινών (π.χ. IL-1β, IL-6, TNF-α), συμπληρώματος, βιοδραστικών λιπιδίων (προσταγλανδινών, λευκοτριενίων) και αγγειοδραστικών αμινών (ισταμίνη, βραδυκίνη), οδηγώντας σε αυξημένη αιματική ροή και διαπερατότητα των αγγείων που συνοδεύεται από οίδημα του ιστού[221]. Ως απάντηση σε αυτά τα σήματα, σε συνδυασμό με την αυξημένη έκφραση των μορίων προσκόλλησης του ενδοθηλίου, τα ουδετερόφιλα μεταναστεύουν στη βλάβη όπου και εξουδετερώνουν τους παθογόνους παράγοντες. Αφού η αρχική προσβολή εξουδετερωθεί επαρκώς, η ένταση της φλεγμονής πρέπει να μειωθεί και τα κυτταρικά υπολείμματα να απομακρυνθούν, ώστε να περιοριστεί πιθανή παράπλευρη βλάβη των υγείων ιστών και να επιτραπεί η επισκευή των ιστών που υπέστησαν φθορά. Αυτή είναι η φάση "λύσης" της φλεγμονής και παρόλο που θεωρείτο ότι προέκυπτε απ' τον παθητικό τερματισμό της αρχικής φλεγμονώδους απόκρισης, πλέον είναι σαφές ότι αποτελεί ενεργητική διαδικασία με τη συμμετοχή πρωτεϊνών (π.χ. αλανίνης A1 και IL-10), αερίων (π.χ. μονοξειδίου του άνθρακα, υδρόθειου) και λιπιδίων (λιποξίνες και προτεκτίνες)[221].

Στα πρώτα στάδια της φάσης λύσης της φλεγμονής, η σύνθεση προφλεγμονωδών μεσολαβητών μειώνεται και τα ήδη υπάρχοντα μόρια καταβολίζονται, αποτρέποντας περαιτέρω διήθηση λευκοκυττάρων. Τα φλεγμονώδη κύτταρα εκκαθαρίζονται είτε με επανείσοδο στη συστηματική κυκλοφορία είτε μέσω απόπτωσης και συνοδού εφεροκύτωσης, για να αποτραπεί η πιθανότητα νέκρωσης που θα επάγει μια χρόνια φλεγμονώδη διέγερση.

Τα μακροφάγα, τα οποία πολώνονται προς ένα φαινότυπο που προάγει τη λύση της φλεγμονής, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εφεροκύτωση των αποπτωτικών πολυμορφοπύρηνων και συμμετέχουν στην αποκατάσταση των ιστών και την παραγωγή εξωκυττάριας ουσίας.

Τελικά, στη φάση που ακολουθεί τη λύση της φλεγμονής, η συμμετοχή επιπλέον ανοσοκυττάρων που περιλαμβάνουν: ρυθμιστικά Τ λεμφοκύτταρα, Τ κύτταρα μνήμης και Β κύτταρα μνήμης καθώς επίσης και μόνιμα εγκατεστημένων ιστικών μακροφάγων σε συνδυασμό με μακροφάγα προερχόμενων από Ly6c^{high} μονοκύτταρα, συσσωρεύονται τοπικά για να προετοιμάσουν για μελλοντικές ανοσολογικές απαντήσεις εναντίον φλεγμονωδών παραγόντων[222].

Στις περιπτώσεις όπου η διαδικασία λυσης αποτυγχάνει, για παράδειγμα, επειδή τα φλεγμονώδη ερεθίσματα επιμένουν ή επειδή κάποια παθολογική διαδικασία μειώνει τα επίπεδα των διαμεσολαβητών λύσης της φλεγμονής ή την αποτελεσματικότητά τους, η φλεγμονώδης αντίδραση διατηρείται και από οξεία γίνεται χρόνια και ο οργανισμός δεν είναι σε θέση να αναπτύξει κατάλληλη δευτερογενή απάντηση. Πράγματι, η αποτυχία λυσης της φλεγμονής είναι μέρος της αιτιολογίας πολλών χρόνιων φλεγμονωδών ασθενειών όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, το άσθμα, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, οι καρκίνοι, η νόσος του Alzheimer και η προχωρημένη αθηροσκλήρωση [223], [224].

β. Η επίδραση της φλεγμονής στα μακροφάγα και τα VSMCs κατά την αθηρωμάτωση.

Η προχωρημένη αθηροσκλήρωση είναι αποτέλεσμα παρατεταμένης φλεγμονής και ελαττωματικής λύσης της. Η επίμονη υποενδοθηλιακή συγκράτηση των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν απολιποπρωτεΐνη Β100 παρέχει διαρκές φλεγμονώδες ερέθισμα που οδηγεί στη συνεχή πρόσληψη λευκοκυττάρων και παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και οξειδωτικών ουσιών [66]. Παρουσία υψηλών επιπέδων προφλεγμονωδών κυτταροκινών και τροποποιημένων λιποπρωτεϊνών, τα επιστρατευμένα μακροφάγα πολώνονται προς έναν προφλεγμονώδη φαινότυπο [225].

Αυτά τα μακροφάγα εμφανίζουν διασταυρούμενη επικοινωνία με τα VSMCs, τα οποία ενισχύουν τον φλεγμονώδη κύκλο παράγοντας επιπλέον προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και εξωκυττάρια θεμέλια ουσία που επάγει περαιτέρω κατακράτηση λιποπρωτεϊνών [66], [226], [227]. Επιπλέον, τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων (VSMCs - vascular smooth muscle cells) μπορούν να προσλαμβάνουν λιπίδια και να μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα[228]. Το 2003 βρέθηκε ότι όταν τα VSMCs ποντικίου φορτώνονταν με χοληστερόλη, *in vitro*, τροποποιούσαν την έκφραση των γονιδίων τους και οδηγούνταν σε μία κατάσταση μειωμένης έκφρασης σημαντικών δεικτών που φυσιολογικά εκφράζουν τα VSMCs, όπως η άλφα ακτίνη και η καλπονίνη ((alpha-actin, calponin) και στην αυξημένη έκφραση παραγόντων που φυσιολογικά εκφράζουν τα μακροφάγα, όπως οι CD68, Igals3, ABCA1 [229]. Ανάλογα με το στάδιο της βλάβης, τουλάχιστον το 30% των κυττάρων με θετικούς δείκτες μακροφάγων στις αθηρωματικές πλάκες φαίνεται να προέρχεται από VSMCs. Οι ιδιότητες και οι λειτουργίες αυτών των κυττάρων που προέρχονται από VSMCs, ιδιαίτερα *in vivo*, παραμένουν σε μεγάλο βαθμό άγνωστες. *In vitro*, δεν είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά στη φαγοκυττάρωση ή την εφεροκύτωση, σε σύγκριση με τα «αυθεντικά» μακροφάγα [230]. Έτσι, φαίνεται η συμμετοχή τους στις προχωρημένες πλάκες να έχει επιβαρυντικό ρόλο στο συνολικό

χοληστερινικό φορτίο του τοιχώματος, αφού η αποπρωτική κάθαρση τους εμφανίζεται μειωμένη, οδηγώντας σε ακόμα μεγαλύτερη συσσώρευση χοληστερόλης και κυτταρικών συγκριμάτων μέσα στη πλάκα, με συνέπεια την αύξηση του μεγέθους της και τη συντήρηση του μικροπεριβάλλοντος φλεγμονής που επικρατεί. Αυτό το υπερφλεγμονώδες μικροπεριβάλλον εμποδίζει τα VSMCs που περιβάλλουν την βλάβη και διατηρούν τα λειτουργικά χαρακτηριστικά τους, να παράγουν το κολλαγόνο που απαιτείται για την ανάπτυξη ενός προστατευτικού καλύμματος που απομονώνει την θρομβογόνο αναπτυσσόμενη πλάκα από την κυκλοφορία του αίματος.

Επιπλέον, αυτή η επίμονη φλεγμονή επάγει την απόπτωση, δημιουργώντας αποπτωτικά κύτταρα που πρέπει να καθαριστούν από τα μακροφάγα της βλάβης[231]. Όμως η εφεροκύτωση συχνά δυσλειτουργεί στις προχωρημένες πλάκες, οδηγώντας σε συσσώρευση συγκριμάτων και νεκρών κυττάρων, τα οποία στη συνέχεια υποβάλλονται σε δευτερογενή νέκρωση με απελευθέρωση ανοσογόνων αντιγόνων, δημιουργώντας περισσότερη φλεγμονή και σχηματίζοντας μεγαλύτερο νεκρωτικό πυρήνα [231],[232],[233] ενώ ταυτόχρονα η συμμετοχή της πρωτογενούς νεκρόπτωσης συμβάλλει ακόμα περισσότερο στην όλη διαδικασία [234], [235]. Οι αυξανόμενοι σε μέγεθος νεκρωτικοί πυρήνες σε συνδυασμό με την λέπτυνση της ινώδους κάψας που τους περιβάλλει, αποτελούν σταθερά και κυρίαρχα ευρήματα της προχωρημένης αθηρωματικής νόσου και σχετίζονται με κλινικά καρδιαγγειακά συμβάματα [236], [237].

Η λειτουργική εφεροκύτωση, εκτός από την απομάκρυνση των κυτταρικών υπολειμμάτων, προάγει την παραγωγή αντιφλεγμονωδών ουσιών και ενεργοποιεί μοριακά μονοπάτια που συμβάλλουν στον τερματισμό της φλεγμονώδους διεργασίας. Τα μακροφάγα που διατηρούν ανεπηρέαστη τη λειτουργία της, μπορούν να αυξάνουν την παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως η IL-10 και ο TGF- β , και να καταστέλλουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως της IL-8, IL-1 β και του TNF- α . [238], [239]. Επιπλέον, η πρόσληψη αποπτωτικών σωματιδίων από τα μακροφάγα, αυξάνει τη σύνθεση εξειδικευμένων μεσολαβητών που επάγουν τη λύση της φλεγμονής (SPM - specialized pro-resolving mediators)[240]. Οι SPM ανήκουν σε μια ολοένα αυξανόμενη κατηγορία κυτταρικών σηματοδοτικών μορίων, που σχηματίζονται στα κύτταρα από το μεταβολισμό των ω -3 λιπαρών οξέων και του αραχιδονικού (PUFA), από ένα ή συνδυασμό ενζύμων λιποξυγενάσης, κυκλοοξυγενάσης και κυτοχρώματος P450 μονοξυγενάσης. Περιοχές με προχωρημένες βλάβες όπου η εφεροκύτωση δυσλειτουργεί, χαρακτηρίζονται από μειωμένη παραγωγή SPM [241],[242].

γ. Νεότερα δεδομένα.

Νέες, κυρίως πειραματικές μελέτες, με ελπιδοφόρα αποτελέσματα, θέτουν ως στόχο την εξάλειψη των προφλεγμονωδών σημάτων ως θεραπευτική στρατηγική στην επίλυση της φλεγμονής και τη βελτίωση της αθηρωμάτωσης και των επιπλοκών της. Σύμφωνα με τη μελέτη CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study) στην οποία μελετήθηκε η Κανακινουμάμπη, ένα νέο αντί- IL-1 β μονοκλωνικό αντίσωμα, έδειξε ότι σε άτομα υψηλού κινδύνου, τα περισσότερα από τα οποία ήδη είχαν λάβει θεραπεία με στατίνη, η θεραπεία με Κανακινουμάμπη οδήγησε σε μείωση των μη

θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, των μη θανατηφόρων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων ή των θανάτων καρδιαγγειακής αιτιολογίας, χωρίς μείωση των επιπέδων των λιπιδίων [243]. Υπήρξε, ωστόσο, αύξηση των θανατηφόρων λοιμώξεων, πιθανώς λόγω της σχετικής ανοσοκαταστολής από τη χρήση της Κανακινουμάμπη. Η μελέτη CANTOS αποτελεί ορόσημο, αφού είναι η πρώτη κλινική δοκιμή που δείχνει ότι η ρητή και αποκλειστική στόχευση της φλεγμονής μπορεί να μειώσει τα κλινικά καρδιαγγειακά συμβάματα, κάνοντας παράλληλα ακόμα πιο εμφανή το ρόλο που η φλεγμονώδης διαδικασία διαδραματίζει στην αθηρωμάτωση και στις επιπλοκές αυτής.

Ταυτόχρονα, εμπλέκει έμμεσα και τον μυελό των οστών ως όργανο το οποίο συμβάλλει στην καρδιαγγειακή νόσο, δεδομένου ότι η ιντερλευκίνη-1β είναι κατά κύριο λόγο προϊόν παραγόμενο από τα λευκοκύτταρα [244].

Η μελέτη CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που διερευνά άμεσα τη φλεγμονώδη υπόθεση της αθηροθρόμβωσης, αξιολογεί εάν η χαμηλή δόση μεθοτρεξάτης μειώνει τα καρδιακά επεισόδια, τα εγκεφαλικά επεισόδια ή το θάνατο σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 ή μεταβολικό σύνδρομο που είχαν καρδιακή προσβολή ή πολλαπλές στεφανιαίες στενώσεις, καταστάσεις δηλαδή που σχετίζονται με αυξημένη προφλεγμονώδη ανταπόκριση.

Η CIRT είναι μια διπλή-τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη που βασίστηκε σε συμβάματα και σκοπό είχε να τυχαιοποιήσει 7.000 άνδρες και γυναίκες από τις Ηνωμένες Πολιτείες και τον Καναδά. Η δόση της μεθοτρεξάτης που χορηγήθηκε ήταν μεταξύ 15 έως 20 mg per os ανά εβδομάδα, ποσότητα που συνήθως χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Τελικά, η μελέτη σταμάτησε νωρίτερα έχοντας μελετήσει συνολικά 4.786 ασθενείς για περίοδο 4 ετών αφού συγκεντρώθηκαν ικανοποιητικά δεδομένα προκειμένου να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα σύμφωνα με το οποίο, η χαμηλή δόση μεθοτρεξάτης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και σε αντίθεση με τη μελέτη CANTOS, δεν μείωσε τα επίπεδα της IL-1β, IL-6, hsCRP ή των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, μεταξύ των ασθενών με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο και συνοδό διαβήτη ή μεταβολικό σύνδρομο . <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01594333?term=cirt&rank=6&view=record> , [245].

Η μελέτη JUPITER μια τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διερεύνησε τη χρήση της ροσουβαστατίνης στην πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Η μελέτη επικεντρώθηκε σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα LDL χοληστερόλης, αλλά με αυξημένα επίπεδα hsCRP (high-sensitivity C-reactive protein – υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσα πρωτεΐνη). Τα αυξημένα επίπεδα hs-CRP αποτελούν βιοδείκτη της φλεγμονής και έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου, περιφερικής αρτηριακής νόσου και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου [246]. Η JUPITER είναι η πρώτη κλινική δοκιμή που έδειξε ότι η θεραπεία με στατίνη μπορεί να προσφέρει όφελος σε ασθενείς με χαμηλά έως κανονικά επίπεδα LDL χοληστερόλης και καμία γνωστή καρδιαγγειακή νόσο [1]. Η ροσουβαστατίνη μείωσε τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης κατά 50% και τα επίπεδα hsCRP πρωτεΐνης κατά 37% , και φάνηκε να βοηθάει μειώνοντας τόσο την φλεγμονή,

αλλά και την LDL χοληστερόλη, η οποία ήταν ήδη σε φυσιολογικά ή χαμηλά επίπεδα. [247]

Άλλη μία νέα προσέγγιση στην αντιμετώπιση της αθηρωμάτωσης είναι η παρέμβαση στο επίπεδο λύσης της φλεγμονής. Αν και τα SPMs είναι υποσχόμενα μέσα παρέμβασης σύμφωνα με δοκιμές σε ζωικά μοντέλα, η κλινική τους χρήση είναι δύσκολη λόγω της αστάθειας τους και του μικρού χρόνου ημιζωής τους. Παρόλα αυτά αποτελούν ελκυστικούς υποψηφίους επειδή σε αντίθεση με τις θεραπείες που στοχεύουν στη φλεγμονή, οι θεραπείες που επάγουν τη λύση της, είναι λιγότερο ανοσοκατασταλτικές και μπορεί στην πραγματικότητα να ενισχύσουν την άμυνα των ξενιστών [248]. Μία από τις πρώτες προσεγγίσεις στη στόχευση της λύσης της φλεγμονής ήταν το atreleuton, ένας αναστολέας 5-LOX. Στις μελέτες φάσης II σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομο, η συνολική παραγωγή λευκοτριενίων μειώθηκε. Ωστόσο, η αγγειακή φλεγμονή που μετρήθηκε με απεικόνιση με FDG-PET δεν παρουσίασε σημαντική βελτίωση [249],[250]. Δεδομένου του διπλού ρόλου του 5-LOX στη δημιουργία και των λευκοτριενίων και των λιποξινών, είναι πιθανό αυτό το ουδέτερο αποτέλεσμα να οφειλόταν στην απώλεια τόσο των προ-φλεγμονωδών όσο και των παραγόντων λύσης της φλεγμονής.

6. Η συμμετοχή του μυελού των οστών και η εξωμυελική αιμοποίηση - Επιστράτευση των μονοκυττάρων.

Φυσιολογικά η παραγωγή των αιμοποιητικών κυττάρων λαμβάνει χώρα εντός του μυελού των οστών από τον πολλαπλασιασμό, διαίρεση και ωρίμανση των προγονικών αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων. Σε διάφορες καταστάσεις, κυρίως όταν απαιτείται γρήγορος ρυθμός ανανέωσης των αιμοποιητικών κυττάρων, σε αιματολογικές διαταραχές και παθολογικές καταστάσεις που προκύπτουν δευτερογενώς από την αποτυχία του μυελού των οστών, μπορεί να εμφανιστεί εξωμυελική παραγωγή αίματος σε διάφορους ιστούς.

Ο σπλήνας είναι συχνά ένας τόπος εξωμυελικής αιμοποίησης, καθώς τα προγονικά βλαστικά κύτταρα που κινητοποιούνται από τον μυελό των οστών εισέρχονται και εγκαθίστανται σε αυτόν μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας.

Η εξωμυελική αιμοποίηση ευνοεί την ανάπτυξη της μυελό-ερυθροειδούς σειράς σε σχέση με τα λεμφοκύτταρα, επειδή τα προγονικά κύτταρα των λεμφοκυττάρων πρέπει να υποστηρίζονται από στοιχεία που παράγονται από τον οστίτη ιστό, ο οποίος υπάρχει μόνο στα οστά [251], [252]. Η χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση που επικρατεί στην αθηροσκλήρωση, χαρακτηρίζεται από συνεχή κινητοποίηση βλαστοκυττάρων και προγονικών κυττάρων από τον μυελό προς τον σπλήνα. Μετά την εγκατάστασή τους σ' αυτόν, αρχίζει ο πολλαπλασιασμός και η ωρίμανσή τους σε μυελικές σειρές. Ενώ σε σταθερές συνθήκες παρουσιάζουν περιορισμένες δυνατότητες αυτοανανέωσης, κατά τις περιόδους υπερχοληστερολαιμίας, τα σπληνικά μονοκύτταρα πολλαπλασιάζονται με έντονους ρυθμούς, [253] εξέρχονται στην κυκλοφορία και συγκεντρώνονται στα φλεγμονώδη όργανα, όπως το αθηροσκληρωτικό αγγειακό τοίχωμα [190], μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας.

7. Οπτικοποίηση και ποσοτικοποίηση των διαδικασιών που λαμβάνουν χώρα κατά την αθηρωμάτωση.

α. Επιστράτευση των μονοκυττάρων - Μόρια προσκόλλησης.

Τα μονοκύτταρα εισέρχονται στο αρτηριακό τοίχωμα του αγγείου μέσω του εκτεταμένου δικτύου των εξαιρετικά διαπερατών νεοαγγείων που αναπτύσσονται κατά την εξέλιξη της πλάκας[254]. Τα νεοαγγεία της πλάκας είναι επενδυμένα με ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία εκφράζουν ειδικά μόρια προσκόλλησης, όπως τα VCAM -1, η P-σελεκτίνη και E-σελεκτίνη, και διευκολύνουν τη μετακίνηση των μονοκυττάρων από το αίμα στο τοίχωμα του αγγείου[255]. Αφού μετακινηθούν στο αθήρωμα, μπορούν να παράγουν τροποποιητικούς μεσολαβητές της νόσου όπως IL-1β, και σταδιακά μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα, συμβάλλοντας στο συνολικό κυτταρικό και λιπιδικό φορτίο των αναπτυσσόμενων πλακών [253].

Η καρδιαγγειακή μαγνητική τομογραφία (CMR - cardiac magnetic resonance imaging) αυξημένης αντίθεσης με χρήση γαδολίνιου [256], [257], [258] και, σε μικρότερο βαθμό, η υπερηχογραφική απεικόνιση με μικροφουσαλίδες [259] έχουν εφαρμοστεί στην προσπάθεια ποσοτικοποίησης της νεοαγγείωσης και της διαπερατότητας της πλάκας στην αθηροσκλήρωση. Η ποσότητα συσσώρευσης στο αγγειακό τοίχωμα του ιχνηθέτη με βάση το γαδολίνιο σχετίζεται με τη νεοαγγείωση και τη διαπερατότητα της πλάκας στα μονοκύτταρα και συνεπώς αντανακλά έμμεσα την ενεργή στρατολόγηση των μονοκυττάρων και τη συσσώρευση μακροφάγων στις πλάκες. Η πρόσληψη του ιχνηθέτη από το τοίχωμα του αγγείου μπορεί να εκτιμηθεί με τη μέτρηση, σε διαδοχικές εικόνες, της ενίσχυσης του σήματος κατά τον μαγνητικού συντονισμό T1 [260],[261], [262] [207], [263] και / ή κατά τον χρόνο χαλάρωσης T1 μετά την έγχυση της ουσίας [257] , [264], [265], [266], [267]. Η διαδικασία αυτή επιτρέπει την παρακολούθηση της κινητικής πρόσληψης του ιχνηθέτη μέσα στο τοίχωμα του αγγείου, από την οποία μπορούν να εξαχθούν ποσοτικοποιημένα αποτελέσματα για τον αγγειακό όγκο (v_p) και τη διαπερατότητα (K^{trans}) της αθηρωματικής πλάκας [268]. Βάσει μετρήσεων που πραγματοποιήθηκαν βρέθηκε πως ο αγγειακός όγκος και η διαπερατότητα είναι αυξημένοι στα αθηρώματα που είναι πλούσια σε μακροφάγα και νεοαγγεία.[258], [269], [270], [271]. Αυξημένη βρέθηκε επίσης η διαπερατότητα σε μονοκύτταρα, των αθηρωματικών πλακών στις καρτίδες, σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα HDL[269] και αυξημένη CRP. Παράλληλα μπόρεσε να απεικονιστεί η δοσοεξαρτώμενη ευεργετική δράση της χορήγησης στατινών, η οποία οδηγεί σε μείωση του αγγειακού όγκο στις αθηρωματικές πλάκες [272].

Με παρόμοιες τεχνικές απεικόνισης, με τη βοήθεια νανοσωματιδίων τεχνήτιου-99 και ράδιο-σεσημασμένων αντισωμάτων, μετρήθηκε η έκφραση του VCAM-1 στο αγγειακό τοίχωμα αορτών ApoE- / - αθηροσκληρωτικών ποντικών και βρέθηκε αυξημένη σε σύγκριση με τα ApoE+ / + ποντίκια και τα ApoE- / - ποντίκια που λάμβαναν στατίνη [273]. Αυξημένο απεικονιστικό σήμα βρέθηκε επίσης για τον VCAM-1, P-σελεκτίνη και E-

σελεκτίνη, στις συμπτωματικές ανθρώπινες καρωτιδικές πλάκες [274], και στις ευάλωτες καρωτιδικές πλάκες των ApoE - / - ποντικών [275] , [276], το οποίο αποδόθηκε στην αυξημένη έκφραση των μορίων προσκόλλησης και την αυξημένη περιεκτικότητα των πλακών σε μακροφάγα[274],[277].

β. Συσσώρευση των μακροφάγων στις αθηρωματικές πλάκες.

Η παρουσία άφθονων, ενεργοποιημένων εγκατεστημένων μακροφάγων αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα των ασταθών αθηροσκληρωτικών πλακών οι οποίες διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, ρήξης και θρόμβωσης και κατά συνέπεια μπορούν να προκαλέσουν οξεία κλινικά συμβάματα όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικού επεισοδίου. Αν και πολλοί ιχνηθέτες έχουν προταθεί και διερευνηθεί [278], μέχρι σήμερα, η απεικόνιση των συσσωρευμένων μακροφάγων στην πλάκα στηρίζεται στη χρήση μη-ειδικών ραδιενεργών ιχνηθετών PET όπως η 18F φθοροδεοξυγλυκόζη (18F-FDG) η οποία συσσωρεύεται στα μεταβολικά ενεργά κύτταρα, όπως τα μακροφάγα της πλάκας, δε μεταβολίζεται άμεσα και μπορεί να ανιχνεύεται με την χρήση PET απεικόνισης. Το σήμα 18F-FDG PET είναι υψηλότερο στις ευάλωτες ανθρώπινες καρωτιδικές πλάκες και σχετίζεται με περιοχές που έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε μακροφάγα , νεοαγγεία και πλούσιο σε λιπίδια νεκρωτικό πυρήνα[279].

Αυτά τα ευρήματα, καθώς και η εξαιρετική αξιοπιστία της τεχνικής, [280],[281] επέτρεψαν την χρήση της 18F-FDG PET σε προκλινικές και κλινικές δοκιμές φαρμάκων. Μελέτες σε αθηροσκληρωτικά κουνέλια, έδειξαν, ότι ενώ η πρόσληψη 18F-FDG στις αθηρωματικές πλάκες της αορτής αυξάνεται κατά τη διάρκεια εξέλιξης της νόσου, βρέθηκε ότι σταθεροποιείται ή μειώνεται μετά από παρεμβάσεις που αποσκοπούν στη μείωση των επιπέδων των λιπιδίων, είτε με τροποποίηση της διατροφής από υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά σε κανονική διατροφή [282], είτε μετά από θεραπεία με στατίνες [283], [284]. Συμπληρωματικά, μια ανθρώπινη μελέτη κατέδειξε πρόσφατα μια εξαρτώμενη από τη δόση μείωση του σήματος 18F-FDG, ήδη από τη 4η εβδομάδα θεραπείας με υψηλή δόση ατορβαστατίνης, με περαιτέρω μείωση μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας [285]. Το ίδιο θεραπευτικό σχήμα έχει επίσης βρεθεί ότι έχει αντιφλεγμονώδη δράση στην περιοδοντική φλεγμονή, έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, επιβεβαιώνοντας έτσι τα γνωστά πλειοτροπικά αποτελέσματα των στατινών[286] , περί βελτίωσης του λιπιδαιμικού προφίλ με παράλληλη αντιφλεγμονώδη δράση. Σε παρόμοια συμπεράσματα στον άνθρωπο, κατέληξε και η μελέτη ATHEROMA (Ατορβαστατίνη: Επιδράσεις στη μείωση της δραστηριότητας των μακροφάγων - Atorvastatin Therapy: Effects on Reduction of Macrophage Activity), η οποία διαπίστωσε μείωση της πρόσληψης της ferumoxtran-10 στις αθηρωματικές πλάκες των καρωτίδες μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με υψηλή δόση ατορβαστατίνης, υποδηλώνοντας μείωση της φλεγμονής στην πλάκα [287].

γ. Πολλαπλασιασμός των μακροφάγων στις πλάκες.

Ο 18F-FLT (18F-labeled thymidine analog fluorothymidine) ιχνηθέτης έχει χρησιμοποιηθεί για τον ποσοτικό προσδιορισμό του πολλαπλασιασμού των μακροφάγων σε αρτηριοσκληρωτικές πλάκες με τη βοήθεια της χρήσης PET [288]. Πειράματα σε ποντίκια έχουν δείξει υψηλότερο σήμα 18F-FLT στην αορτή, τον μυελό των οστών και τον σπλήνα των αθηροσκληρωτικών ApoE - / - ποντικών συγκριτικά με του αγρίου τύπου, υποδεικνύοντας την ύπαρξη ενεργού πολλαπλασιασμού τόσο των μακροφάγων στις αρτηριοσκληρωτικές πλάκες όσο και των προγονικών μονοκυττάρων / μακροφάγων στα αιμοποιητικά όργανα.

Η συνδυασμένη χρήση όλων αυτών των νέων ιχνηλατών μαζί με τις βελτιωμένες απεικονιστικές τεχνικές, μας επιτρέπει να διαμορφώσουμε μια πιο αποκρυσταλλωμένη εικόνα για το σύνολο των διαδικασιών που λαμβάνουν χώρα κατά την αθηρωμάτωση. Η ενεργότητα και η βαρύτητα της μπορεί να ποσοτικοποιηθεί και να οπτικοποιηθεί σε πολλά διαφορετικά επίπεδα, αρχίζοντας από την παραγωγή και επιστράτευση των μονοκυττάρων από τον μυελό των οστών και τις εξωμυελικές εστίες αιμοποίησης, την αυξημένη έκφραση των μορίων προσκόλλησης στο ενδοθήλιο που διευκολύνουν την μετανάστευση, διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμό των μονοκυττάρων και των μακροφάγων μέσα στις αθηρωματικές πλάκες, μέχρι την εκτίμηση της υποκείμενης τοπικής φλεγμονής και της τοπικής νεοαγγειογένεσης. Ταυτόχρονα προσφέρουν τη δυνατότητα να γίνονται άμεσα αντιληπτές οι ευεργετικές επιδράσεις θεραπευτικών ενεργειών, όπως της τροποποίησης της διατροφής σε δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά και της χρήσης στατινών στον έλεγχο της φλεγμονής και την υποτροπή της νόσου.

8. Η συμμετοχή της επίκτητης ανοσίας στην αθηρωμάτωση.

α. T- Λεμφοκύτταρα.

1) Γενικά.

Στους ανθρώπους, τα στοιχεία ότι η επίκτητη ανοσία και οι ανοσολογικές της προσαρμογές συμβάλλουν στην ανάπτυξη της αθηρωμάτωσης, καθώς και στις επιπλοκές αυτής, προκύπτουν από δεδομένα συσχέτισης από αναλύσεις αίματος ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο, και από παρασκευάσματα αθηρωματικών βλαβών, τα οποία έχουν αφαιρεθεί χειρουργικά.[289]. Πολλές μελέτες έχουν εντοπίσει συσχετίσεις μεταξύ των T-λεμφοκυττάρων και του οξέως στεφανιαίου συνδρόμου, χρησιμοποιώντας αναλύσεις αίματος ασθενών οι οποίοι το εκδήλωσαν. Επίσης, ο αυξημένος κίνδυνος αθηροσκληρωτικής νόσου των ασθενών με συστηματικές αυτοάνοσες παθήσεις, όπως του συστηματικού ερυθρεμάτωση λύκου και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας [290] ενισχύει την υπόθεση της συμμετοχής ανοσολογικών αντιδράσεων της επίκτητης ανοσίας που προάγουν την αθηροσκλήρωση.

Ενεργοποιημένα T-κύτταρα CD4 + και CD8 + ταυτοποιήθηκαν για πρώτη φορά σε ανθρώπινα αθηρώματα στη δεκαετία του 1980 με τη χρήση ανοσοϊστοχημείας[291], [292]. Τα T κύτταρα ταυτοποιήθηκαν επίσης σε πρώιμες αλλοιώσεις σε αρουραίους που λάμβαναν δίαιτα πλούσια σε χοληστερόλη[293]. Αθηροσκληρωτικές βλάβες σε ποντίκια Ldlr - / - και Apoε - / - περιέχουν επίσης T λεμφοκύτταρα[294],[295]. Τα T κύτταρα μπορούν θεωρητικά να επηρεάσουν την αθηροσκλήρωση με δύο γενικούς τρόπους: (α) Λειτουργώντας τοπικά εντός του αρτηριακού τοιχώματος επηρεάζοντας τα κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος και άλλα γειτνιάζοντα T λεμφοκύτταρα και (β) Διεγείροντας εξαρτώμενες από T κύτταρα, κυτταρικές αποκρίσεις εντός των λεμφικών οργάνων, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε παραγωγή κυκλοφορούντων αντισωμάτων, τα οποία προάγουν ή αναστέλλουν φλεγμονώδη γεγονότα στο αρτηριακό τοίχωμα. Μελέτες υποστηρίζουν την συστηματική ενεργοποίηση των T κυττάρων στον σπλήνα υπερχοληστερολαιμικών ποντικών [296] καθώς και στο αίμα των ασθενών με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο ή σταθερή στηθάγχη [297].

Είναι πιθανό, πολλά διαφορετικά αντιγόνα, να μπορούν να επάγουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις των T λεμφοκυττάρων στις αθηρωματικές αλλοιώσεις, όμως η οριστική ταυτοποίηση οποιουδήποτε από αυτά τα αντιγόνα παραμένει ακόμα ασαφής. Τα πιο συχνά μελετημένα αντιγόνα είναι αυτά που βρίσκονται στην oxLDL [298] και στη φυσική LDL[299]. Αυτά τα αντιγόνα είναι πιθανότερο να είναι πεπτίδια που προέρχονται από την απολιποπρωτεΐνη Β 100 (ApoB-100), το κύριο πρωτεϊνικό συστατικό των σωματιδίων LDL. Η ομοιοπολική τροποποίηση της ApoB-100 κατά τη διάρκεια της οξειδωσης της LDL στις αθηρωματικές πλάκες, μπορεί να δημιουργεί νέους αντιγονικούς επιτόπους στους οποίους ο οργανισμός δεν επιδεικνύει ανοχή όπως συμβαίνει φυσιολογικά με τη μη-τροποποιημένη ApoB-100.

2) Βοηθητικά T-Λεμφοκύτταρα.

I) Τύπος 1 (Th1) και Τύπος 2 (Th2).

Η σύσταση και ο φαινότυπος των T-λεμφοκυττάρων στις αθηρωματικές βλάβες είναι καθοριστικός για τον ρόλο που αυτά θα διαδραματίσουν στην ανάπτυξη και διατήρηση της δομικής σταθερότητας της πλάκας.

Υπάρχουν διαφορετικές, ως προς τη λειτουργία τους, κατηγορίες T κυττάρων: τα βοηθητικά T κύτταρα ανιχνεύουν την αναγνώριση των αντιγόνων και εμπíπτουν σε δύο κύριους λειτουργικούς υποτύπους γνωστούς ως Th1 και Th2 και ένα πιο πρόσφατα αναγνωρισμένο υποσύνολο T κυττάρων, τα Th17 κύτταρα [300]. Οι 3 υποκατηγορίες των T – βοηθητικών λεμφοκυττάρων (Th) διακρίνονται μεταξύ τους βάσει των κυτταροκινών που παράγουν, έτσι τα Th1 εκκρίνουν κυρίως: IFN-γ και IL-2. Τα Th2 εκκρίνουν IL-4, IL-5 και IL-13 και τα Th17, που εκκρίνει IL-17 (A και F) και IL-22.

Κύρια κυτταροκίνη υπεύθυνη για την διαφοροποίηση των T-Λεμφοκυττάρων προς τον Th1 τύπο είναι η IL-12. Άφθονα στοιχεία δείχνουν ότι τα Th1 κύτταρα και η IFN-γ έχουν προφλεγμονώδη δράση ενισχύοντας την ανάπτυξη της αθηρωματικής βλάβης και συμβάλλοντας στη ρήξη της πλάκας[301], [298]. Στοιχεία τα οποία ενισχύονται

περαιτέρω βάσει μελετών σε ποντίκια στα οποία η γενετική σίγαση της έκφρασης του υποδοχέα της IFN- γ μείωσε σημαντικά την ανάπτυξη της βλάβης σε Ldlr - / - ποντίκια [302], [303] ενώ η εξωγενής χορήγηση IFN- γ σε ποντίκια που διατηρούσαν την λειτουργικότητα του υποδοχέα, οδήγησε σε σημαντική ανάπτυξη της βλάβης[304].

Η IFN- γ ασκεί διάφορες βιολογικές επιδράσεις οι οποίες είτε προάγουν την ανάπτυξη της βλάβης, είτε αποσταθεροποιούν τις ήδη σχηματισμένες πλάκες. Μεταξύ των δράσεων της, περιλαμβάνεται η αύξηση της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης και των χημειοκινών από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, η διέγερση της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών, ενεργών μορφών οξυγόνου και μεταλλοπρωτεϊνών από τα μακροφάγα, η αναστολή της εκροής χοληστερόλης από αφρώδη κύτταρα και η αναστολή της σύνθεσης κολλαγόνου από τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα [305].

Υπάρχουν περιορισμένα και ασυνεπή δεδομένα σχετικά με την επίδραση των Th2 κυττάρων ή των κυτταροκινών που παράγουν (IL-4, IL-5 ή IL-13) τόσο στην αθηροσκληρωτική νόσο του ποντικίου όσο και του ανθρώπου. Οι περισσότερες μελέτες που εντόπισαν IFN- γ και T κύτταρα τα οποία εκφράζουν IFN- γ , στις αθηρωματικές βλάβες τόσο στον άνθρωπο όσο και στο ποντίκι δεν ανίχνευσαν κυτταροκίνες τύπου Th2. Ωστόσο, κάποιες έρευνες υποδεικνύουν ότι τα Th2 και η IL-4 μπορεί να σχετίζεται με προχωρημένες αθηροσκληρωτικές βλάβες σε ApoE - / - ποντίκια[306]. Επιπλέον, μειωμένη ανάπτυξη βλαβών αναφέρθηκε σε ποντίκια Ldlr - / - και ApoE - / - με έλλειψη IL-4 [307],[308].

II) Τύπος 17 (Th17).

Τα Th17 κύτταρα ανακαλύφθηκαν περίπου 20 έτη μετά την πρώτη περιγραφή των κυττάρων Th1 και Th2, αυτή η ανακάλυψη οδήγησε σε επανεξέταση του φαινοτύπου των Th κυττάρων που εμπλέκονται σε διάφορες ανοσολογικές / φλεγμονώδεις ασθένειες τόσο στα ποντίκια όσο και στον άνθρωπο. Τα Th17 κύτταρα και η IL-17 διαδραματίζουν κρίσιμους ρόλους στην ανοσία και στην ανοσοπαθολογία (91), όμως η επίδραση τους στην αθηροσκλήρωση παραμένει ασαφής. Παρόλο που έχει τεκμηριωθεί η παρουσία της IL-17A και του mRNA της σε ανθρώπινες αλλοιώσεις[309], [310] οι συσχετίσεις μεταξύ της ποσότητας της IL-17 και της σταθερότητας της πλάκας καθώς επίσης και της έκτασης της νόσου, είναι περιορισμένες και δεν έχουν εξαχθεί σαφή συμπεράσματα. Ο λόγος των Th κυττάρων που παράγουν IFN- γ προς τα T κύτταρα που παράγουν IL-17 στις αθηρωματικές πλάκες που έχουν αποσπαστεί από ανθρώπινες στεφανιαίες αρτηρίες είναι περίπου 10:1, ενώ πολλά από τα T κύτταρα εξέφραζαν τόσο την IL-17 όσο και την IFN- γ [311]. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν τη σπάνια παρουσία των Th17 κυττάρων στις αθηρωματικές βλάβες. Μελέτες με ApoE^{-/-} και Ldlr^{-/-} ποντίκια έχουν καταδείξει άλλοτε τον αθηροπροστατευτικό ρόλο των Th17 κυττάρων και άλλοτε τον προφλεγμονώδη και προαθηρογόνο ρόλο που διαδραματίζουν[312] , [313], [314], [309], [315].

Οι αντιφάσεις μεταξύ των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με το ρόλο των Th17 κυττάρων αντανακλούν πιθανώς τις πολύπλοκες και ακόμα ανεπαρκώς κατανοητές σχέσεις μεταξύ των αποκρίσεων των Th1 και των Th17. Από την μία πλευρά, μία πιθανή

εξήγηση του αθηροπροστατευτικού ρόλου των Th17 είναι πως η IL-17 εμποδίζει τη διαφοροποίηση των T κυττάρων στα προαθηρογόνα Th1 κύτταρα [309], [316]. Από την άλλη πλευρά όμως, τόσο σε μοντέλα ασθενειών ποντικού, όσο και στους ανθρώπους, τα Th17 και Th1, συνεισφέρουν πιθανόν μέσω συνέργειας στην παθογένεση, και τις φλεγμονώδεις διαδικασίες, των ίδιων αυτοάνοσων παθήσεων. Επιπλέον τόσο τα Th1 όσο και τα Th17 έχει φανεί ότι μπορούν να συνυπάρχουν στον ίδιο ιστό και να επαναδιαφοροποιούνται προς τον έναν ή τον άλλο φαινότυπο.

Μια ενδιαφέρουσα εξήγηση των αντιφατικών δεδομένων σχετικά με τις απαντήσεις Th17 / IL-17 στην αθηροσκλήρωση σχετίζεται με την κατάσταση του μικροβιώματος του εντέρου. Η εντερική βακτηριακή χλωρίδα μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα των ποντικών να προσαρμόζουν τις αντιδράσεις των Th17 στα αυτοαντιγόνα τους[317]. Ως εκ τούτου, η διαφορετική σύσταση της εντερικής χλωρίδας, αποτέλεσμα διαφόρων καταστάσεων ή ασθενειών, τόσο στα ποντίκια όσο και στους ανθρώπους, μπορεί να επηρεάζει την συνεισφορά των Th17 κυττάρων στην αθηροσκλήρωση.

Ανεξάρτητα από τα αντιφατικά προκλινικά δεδομένα της επίδρασης της IL-17, σύντομα θα προκύψουν νέα δεδομένα τα οποία θα μας επιτρέψουν να αξιολογήσουμε τις επίδρασης του αποκλεισμού του IL-17A (Interleukin 17 receptor A) στις κλινικές εκδηλώσεις της αθηροσκλήρωσης, αφού η θεραπεία με αντι-IL-17A (Brodalumab) για την ψωρίαση αρχίζει να έχει κλινική εφαρμογή[318].

3) Κυτταροτοξικά CD8+ T-Λεμφοκύτταρα.

Τα κυτταροτοξικά CD8+ T λεμφοκύτταρα (CTLs - cytotoxic T lymphocytes) αναγνωρίζουν πεπτίδια που προέρχονται από κυτοσολικά αντιγόνα. Τα CTLs όταν ενεργοποιηθούν, μπορούν να σκοτώνουν άμεσα γειτονικά κύτταρα που εκφράζουν συγκεκριμένα αντιγόνα- στόχους μέσω ενός εξαρτώμενου από περφορίνη/γρανζίμη B (perforin / granzyme B) μηχανισμού. Επιπλέον μπορούν να εκκρίνουν INF- γ και να ενεργοποιήσουν τα μακροφάγα. Τα CTLs αποτελούν την κύρια άμυνα του οργανισμού έναντι των ιών και των ενδοκυτταρικών βακτηριδίων και μυκήτων και συμβάλλουν στην παθολογία πολλών αυτοάνοσων ασθενειών καθώς και στην απόρριψη των αλλομοσχευμάτων. Αν και συνήθως δεν είναι τόσο άφθονα όσο τα βοηθητικά CD4+ T λεμφοκύτταρα, τα CD8+ T λεμφοκύτταρα, μπορεί να αποτελούν μέχρι και το ήμισυ των T λεμφοκυττάρων στις προχωρημένες αθηρωματικές αλλοιώσεις [319]. Αρκετοί μεσολαβητές που παράγονται στις πλάκες μπορούν να οδηγήσουν στην στρατολόγηση CTLs, ικανών να σκοτώσουν τα τοπικά λεία μυϊκά κύτταρα και μακροφάγα, διαδικασία που συνδέεται με την πρόοδο της αθηρωματικής βλάβης [320]. Αν και η φύση των πεπτιδικών αντιγόνων που αναγνωρίζουν τα CTLs στους αρτηριοσκληρωτικούς ασθενείς δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί, συνολικά τα δεδομένα δείχνουν ότι τα CD8+ T λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται στο πλαίσιο της υπερχοληστερολαιμίας.

Εντός της αθηρωματικής βλάβης, παρόλο που φαίνεται ότι δεν συμβάλλουν σημαντικά στην ανάπτυξη των πρώιμων αθηρωματικών βλαβών στα ποντίκια και τους ανθρώπους, μπορούν να προάγουν τη φλεγμονή και την αστάθεια των πιο προχωρημένων βλαβών[289].

4) Ρυθμιστικά T- λεμφοκύτταρα (T-regs).

Τα ρυθμιστικά T-λεμφοκύτταρα (Tregs) παίζουν σημαντικό ρόλο στην αθηρογένεση και η βιολογία τους έχει πρόσφατα αναθεωρηθεί [321]. Τα Tregs περιλαμβάνουν διάφορα υποσύνολα T λεμφοκυττάρων των οποίων οι κύριες λειτουργίες είναι να αναστέλλουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις, και όχι να παρέχουν προστατευτική ανοσία έναντι παθογόνων παραγόντων. Τα Tregs είναι απαραίτητα προκειμένου να αποτρέπονται θανατηφόρες αυτοάνοσες αντιδράσεις και ασθένειες.

Τα ρυθμιστικά T λεμφοκύτταρα που φέρουν τους αντιγονικούς επίτοπους επιφανείας CD4 και CD25 παράγουν TGF-β και IL-10 και ασκούν αντιφλεγμονώδη δράση[322] , [323]. Η IL-10 επάγει τη διαφοροποίηση των μακροφάγων προς τον M2 πληθυσμό, ο οποίος σε αντίθεση με το M1 θεωρείται ότι λειτουργεί προστατευτικά ασκώντας αντιφλεγμονώδη δράση [324], [325]. Δεδομένα από μελέτες σε πειραματόζωα με γονιδιακές τροποποιήσεις ή με μεταμόσχευση μυελού τον οστών τεκμηριώνουν τον προστατευτικό αυτό ρόλο των Treg[326] , [327].

β. B-Λεμφοκύτταρα.

Η χυμική ανοσία διαμεσολαβείται μέσω των B λεμφοκυττάρων. Αυτά τα κύτταρα ανταποκρίνονται σε αντιγόνα με T (T-cell) εξαρτώμενο τρόπο και υφίστανται διαφοροποίηση και ωρίμανση, και εν τέλει μετατρέπονται σε κύτταρα ικανά να εκκρίνουν αντισώματα. Τα ενεργοποιημένα B κύτταρα εκκρίνουν αντισώματα για να μπλοκάρουν/αδρανοποιήσουν το ειδικό αντιγόνο, το οποίο προκάλεσε την ενεργοποίησή τους , ενώ μπορούν να εντοπίζονται είτε μεμονωμένα, είτε ως συσσωματώματα εντός των αθηρωματικών πλακών[328]. Τα B-κύτταρα διαιρούνται σε υποσύνολα, τα B1 και B2. Τα κύτταρα B1 παράγουν κατά κύριο λόγο αντισώματα IgM και προστατεύουν από την αθηροσκλήρωση[316]. Τα κύτταρα B2 παράγουν κατά κύριο λόγο πολύ εξειδικευμένα αντισώματα IgG και προάγουν την αθηροσκλήρωση[329].

Πληθώρα δεδομένων υποδεικνύει ότι τα B2 κύτταρα ενεργοποιούνται από αντιγόνα που σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση, όμως η εκτίμηση της συμμετοχής τους στην αθηρογένεση δεν είναι ξεκάθαρη. Ακόμα δεν έχει αποσαφηνιστεί η έκταση της συμμετοχής των αντισωμάτων που εκκρίνουν ή η άμεση επίδραση που τα ίδια ασκούν με την παρουσία τους στις αθηρωματικές πλάκες. Στα ποντίκια ο τίτλος των ειδικών IgG αντισωμάτων εναντίον της oxLDL συσχετίζεται με την εξέλιξη ή την ύφεση των βλαβών [330]. Αντίθετα, στους ανθρώπους η συσχέτιση του τίτλου των IgG με την πρόοδο ή ύφεση της νόσου είναι πιο δύσκολο να εκτιμηθεί, πιθανώς λόγω της μεγαλύτερης ποικιλομορφίας των ασθενών και του ιστορικού που έχουν. Πάντως, σε μονομεταβλητές αναλύσεις, υπάρχει γενικά θετική συσχέτιση των επιπέδων των IgG αντισωμάτων έναντι της OxLDL με κλινικές καρδιαγγειακές εκδηλώσεις[331],[332]. Το εάν οι τίτλοι των IgG μπορούν να τροποποιήσουν την εξέλιξη των καρδιαγγειακών παθήσεων ή αν μπορούν να λειτουργήσουν μόνο ως βιοδείκτες της εξέλιξης της νόσου, παραμένει ασαφές. Ωστόσο, σε ζωικά μοντέλα, η αύξηση των τίτλων της IgG μέσω ανοσοποίησης με

ομόλογη τροποποιημένη LDL είναι αθηροπροστατευτική[333]και μειώνει τον σχηματισμό νέων πλακών [334], [335], [336]. Επίσης, σε κυτταροκαλλιέργειες μακροφάγων, ειδικά IgG αντισώματα έναντι της oxLDL, έχει φανεί ότι αναστέλλουν την πρόσληψη της oxLDL από τα μακροφάγα, υποδεικνύοντας μία δυναμικά θεραπευτική παρέμβαση στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης, ενώ άλλα δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα B κύτταρα είναι αθηροπροστατευτικά μέσω μηχανισμών ανεξάρτητων από τα αντισώματα [337]. Αντίθετα, άλλες μελέτες σε ποντίκια υποστηρίζουν τον προαθηρογόνο ρόλο των B-2 κυττάρων[316], [338].

Ο ρόλος της χυμικής ανοσίας δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, φαίνεται όμως ότι δρα περισσότερο αθηροπροστατευτικά παρά προαθηρογόνα [339], [340], αφού η ανεπάρκεια των B λεμφοκυττάρων ή η έκπτωση της χυμικής ανοσίας, μετά από σπληνεκτομή ή χορήγηση αντισώματος εναντίον του CD20 των B λεμφοκυττάρων σε πειραματόζωα, βρέθηκαν να επιτείνουν την ανάπτυξη της αθηροσκλήρυνσης [316], [341],[337].

9. Ανοσολογικοί βιοδείκτες και αθηρωματική νόσος.

Σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας ως βιοδείκτης χαρακτηρίζεται μια εργαστηριακή παράμετρος που προσδιορίζεται με τρόπο αντικειμενικό κι αξιολογείται ως δείκτης φυσιολογικών και παθολογικών βιολογικών διεργασιών ή απόκρισης σε θεραπευτική παρέμβαση [342].

Η αθηροσκλήρωση συμβάλλει στην ανάπτυξη πολλών καρδιαγγειακών επιπλοκών, οι οποίες παραμένουν η κύρια αιτία θανάτου στις ανεπτυγμένες χώρες. Είναι το αποτέλεσμα μια χρόνιας φλεγμονώδους διαδικασίας των μεγάλων και μεσαίου μεγέθους αγγείων στην οποία συμμετέχει, τόσο η φυσική, όσο και η επίκτητη ανοσία. Η φλεγμονή είναι βασικός παράγοντας σε όλα τα στάδια της εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης. Τα κύτταρα που εμπλέκονται στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης, ενεργοποιούνται από διαλυτούς παράγοντες, τις κυτταροκίνες, οι οποίες επηρεάζουν έντονα την πρόοδο της νόσου. Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες επιταχύνουν την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης, ενώ οι αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες μπορούν να προκαλούν επιβράδυνση ή υποστροφή της νόσου. Η μέτρηση και αξιολόγηση αυτών των βιοδεικτών θα μπορούσε να παρέχει στοιχεία για την πρόοδο, την βαρύτητα ή την υποστροφή της αθηρωμάτωσης ως ανταπόκριση σε θεραπεία ή διαιτητικά μέτρα.

α. Ο ρόλος των κυτταροκινών στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης.

Οι κυτταροκίνες είναι πρωτεΐνες μεσολαβητές, οι οποίες συμμετέχουν σε πληθώρα φυσιολογικών διεργασιών, διαδραματίζοντας παράλληλα σημαντικό ρόλο σε όλα τα στάδια εξέλιξης και λύσης της φλεγμονής. Αποτελούν μια ετερόκλητη ομάδα μορίων που περιλαμβάνει περισσότερους από εκατό εκκρινόμενους παράγοντες, οι οποίοι υποδιαιρούνται στις επιμέρους κατηγορίες: ιντερλευκίνες (ILs-interleukins), παράγοντες νέκρωσης όγκων (TNFs- tumor necrosis factors), ιντερφερόνες (IFNs - interferons), αυξητικοί παράγοντες μετασχηματισμού (TGFs - transforming growth factors), παράγοντες διέγερσης αποικιών (CSFs-colony-stimulating factors) και διάφορες

χημειοκίνες. Οι κυτταροκίνες παράγονται από: τα T κύτταρα, τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα αιμοπετάλια, καθώς και από τα ενδοθηλιακά κύτταρα (ECs), τα λεία μυϊκά κύτταρα SMCs και τα λιποκύτταρα. Σε απόκριση στην φλεγμονή και σε άλλα ερεθίσματα, διενεργείται αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών που συμβάλλει στην πρόοδο της αθηροσκλήρωσης [305].

Η επαγόμενη από κυτταροκίνες ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία του ενδοθηλίου συνοδευόμενη από αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης επί αυτού και χημειοκινών που προάγουν τη μετανάστευση των ανοσοκυττάρων (μονοκύτταρα, ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα) στις αθηροσκληρωτικές βλάβες[343]. Οι κυτταροκίνες επηρεάζουν επίσης τη λειτουργία των λείων μυϊκών κυττάρων, προάγοντας την αύξηση τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση αυτών.[236].

Στα προχωρημένα στάδια της αθηροσκλήρωσης, οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες προάγουν την αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας, την απόπτωση διαφόρων κυττάρων, την αποδόμηση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, επιταχύνοντας έτσι τη θραύση της πλάκας και τον επακόλουθο σχηματισμό θρόμβου [344], [236].

Οι κυτταροκίνες κλασικά κατατάσσονταν σε αυτές που παράγονται από τα T βοηθητικά κύτταρα τύπου 1 (Th1) και τα T βοηθητικά κύτταρα τύπου 2 (Th2). Μετά την ανακάλυψη των T ρυθμιστικών κυττάρων (Treg) και των T κυττάρων τύπου 17 (Th17) καθώς και του ρόλου που αυτά διαδραματίζουν, έγινε γνωστό ότι αυτοί οι 2 νέοι τύποι λεμφοκυττάρων επηρεάζουν την παθογένεση διαφόρων ανοσιακών διαταραχών, καθώς και την πορεία της αθηρωμάτωσης, παράγοντας τις δικές τους κυτταροκίνες.

Ο κύριος ρόλος των κυτοκινών τύπου Th1 είναι η ενεργοποίηση των μακροφάγων και των T κυττάρων. Οι κυτταροκίνες που παράγονται από τα κύτταρα Th2 διεγείρουν την χυμική ανοσία [345]. Τα κύτταρα Th17 ρυθμίζουν τη διήθηση και την ενεργοποίηση των μυελοειδών κυττάρων στον τόπο της φλεγμονής[346]. Τα Treg αναστέλλουν την ενεργοποίηση όλων των τύπων T κυττάρων και καταστέλλουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις που μεσολαβούν από τα T κύτταρα [345]

1) Κυτταροκίνες τύπου 1.

Οι κυτταροκίνες τύπου 1 παράγονται από τα Th1 (CD4 + T κύτταρα) και περιλαμβάνουν την ιντερφερόνη-γ (IFN-γ) και τον παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNF-α - tumor necrosis factor-α).

I) Ιντερφερόνη-γ (IFN-γ).

Οι ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα IFN-γ στο αίμα [347]. Η παραγωγή IFN-γ είναι ιδιαίτερα αυξημένη στην αθηρωματική πλάκα, όπου παράγεται από τα Th1 (κύτταρα CD4 +), τα κυτταροτοξικά T κύτταρα (κύτταρα CD8 +) και φυσικά κύτταρα φονιάδες (NK - natural killer cells)[348].

Η IFN-γ έχει παρατηρηθεί ότι δρα ως παθογενετικός παράγοντας στην αθηροσκλήρωση, αφού προωθεί τη φλεγμονώδη απόκριση ενεργοποιώντας τα

μακροφάγα [349], τα T λεμφοκύτταρα [350], τα NK κύτταρα, τα B κύτταρα και τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα [351]. Συγκεκριμένα, η IFN- γ έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την έκφραση του SR-A στα μακροφάγα, διευκολύνοντας έτσι τη συσσώρευση της oxLDL και τον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων[352]. Η γενετική εξάλειψη είτε του υποδοχέα της IFN- γ είτε της IFN- γ μειώνει σημαντικά τη φλεγμονή και αυξάνει την περιεκτικότητα σε κολλαγόνο στην πλάκα[303]. Ταυτόχρονα, η χορήγηση εξωγενούς IFN- γ προάγει την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης [304]. Η αναστολή της σηματοδότησης της IFN- γ με τη χορήγηση διαλυτού μεταλλαγμένου υποδοχέα IFN- γ (sIFN- γ R) καταστέλλει τη φλεγμονή και σταθεροποιεί τις αθηροσκληρωτικές πλάκες σε Apoε - / - ποντίκια [353].

II) Ο παράγοντας νέκρωσης όγκου- α (TNF- α).

Ο TNF- α είναι μια προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που εμπλέκεται στην κυτταρική μοιόσταση και τη ρύθμιση της ανοσιακής απόκρισης [354]. Ο TNF- α έχει βρεθεί ότι παίζει βασικό ρόλο στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. Παράγεται από CD4 + T κύτταρα και τα μυελοειδή κύτταρα και η εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης σχετίζεται άμεσα με την τοπική αύξηση της παραγωγής TNF- α στην αθηρωματική πλάκα και με τα αυξημένα επίπεδα του στο αίμα [355]. Πειράματα σε Apoε - / - ποντίκια με απαλοιφή των γονιδίων TNF- α (Tnf- α - / -) αποκάλυψαν σημαντική μείωση του μεγέθους της αθηρωματικής πλάκας στην αορτή των Tnf- α - / - , Apoε - / - ποντικίων, συγκριτικά με τα Apoε - / - ποντίκια της ομάδας ελέγχου, η οποία αποδόθηκε στη μειωμένη έκφραση των μορίων προσκόλλησης ICAM-1, VCAM-1 και της MCP-1 (χημειοτακτικής πρωτεΐνης για τα μονοκύτταρα - 1) [356].

Επίσης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι είναι γνωστό ότι έχουν αυξημένη προδιάθεση για ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων, η θεραπεία με anti-TNF- α μειώνει την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων[357].

Συνεπώς, τα πειραματικά δεδομένα που λαμβάνονται από ζωικά μοντέλα και η έρευνα της αθηροσκλήρωσης στους ανθρώπους, παρουσιάζουν πειστικά δεδομένα για τον παθογόνο ρόλο που οι κυτταροκίνες τύπου I διαδραματίζουν (IFN- γ and TNF- α).

2) Κυτταροκίνες τύπου 2.

Οι κυτταροκίνες τύπου 2 παράγονται από τα Th2 κύτταρα, τα έμφυτα λεμφοειδή κύτταρα (ILCs - innate lymphoid cells) και τα ηωσινόφιλα. Τα έμφυτα λεμφοειδή κύτταρα (ILCs) είναι ανοσοκύτταρα που ανήκουν στη γραμμή των λεμφοειδών κυττάρων αλλά δεν εκφράζουν αντιγονοειδικούς υποδοχείς. Αυτά τα κύτταρα έχουν σημαντικές λειτουργίες στη φυσική ανοσία εναντίον μολυσματικών μικροοργανισμών και στη ρύθμιση της μοιόστασης και της φλεγμονής.

Ο ρόλος πολλών κυτταροκινών τύπου 2 (IL-4, IL-5 και IL-13) έχει διερευνηθεί στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης. Έχει αποδειχθεί ότι η IL-4 και η IL-5 συμμετέχουν στην πρόοδο της αθηροσκλήρωσης, ρυθμίζοντας την παραγωγή αντισωμάτων από τα B λεμφοκύτταρα. Τα Th2 κύτταρα θεωρούνται αυστηρά αντιφλεγμονώδη, αφού η δράση τους εξουδετερώνει τη δράση των Th1 κυττάρων κατά την ανάπτυξη της

αθηροσκλήρωσης και άλλων αγγειακών διαταραχών, ωστόσο, αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει έναν πιθανό παθογόνο ρόλο των κυτταροκινών που παράγονται από τα Th2 κύτταρα[289].

I) Ιντερλευκίνη-4 (IL-4).

Η IL-4 ρυθμίζει τη διαφοροποίηση των Th2 κυττάρων μέσω του STAT6. Το STAT6 ενεργοποιεί τον μεταγραφικό παράγοντα GATA3, ο οποίος προάγει τη διαφοροποίηση των T κυττάρων σε κύτταρα Th2 που παράγουν IL-4, IL-5 και IL-13.

Ποντίκια ανθεκτικά στην αθηροσκλήρωση, παρουσιάζουν παραγωγή κυτταροκινών μετατοπισμένη προς τον τύπο 2, υποδεικνύοντας τον προστατευτικό ρόλο αυτών των μορίων[358]. Ωστόσο, σε Ldlr - / - ποντίκια, η έλλειψη της IL-4 δεν είχε ουσιαστικά καμία επίδραση στην πρόοδο της αθηροσκλήρωσης [359]. Αντιθέτως, μερικές μελέτες έδειξαν ότι η IL-4, επάγει την φλεγμονή δρώντας επί των ενδοθηλιακών κυττάρων και αυξάνοντας την έκφραση προφλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως κυτταροκινών, χημειοκινών και μορίων προσκόλλησης (ICAM-1)[360].

Η IL-4 βρέθηκε επίσης να επάγει την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων μέσω ενεργοποίησης της σηματοδοτικής οδού της κασπάσης 3, με αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων [361].

II) Ιντερλευκίνη-5 (IL-5) / Ιντερλευκίνη-13 (IL-13).

Μελέτες ποντικών υποδηλώνουν έναν αντί-αθηρογενετικό ρόλο της IL-5 και της IL-13, αφού τα γονιδιακά τροποποιημένα ποντίκια IL-5 - / -, Ldlr - / - εμφάνισαν σοβαρότερες αθηροσκληρωτικές βλάβες από την ομάδα ελέγχου ποντικών Ldlr - / - [362]. Μελέτες πάνω στον ρόλο που διαδραματίζει η IL-13 στην αθηροσκλήρωση έχουν δείξει ότι η χορήγηση ανασυνδυασμένης IL-13 σταθεροποιεί την αθηρωματική πλάκα καθώς αυξάνει την περιεκτικότητά της σε κολλαγόνο. Ταυτόχρονα μειώνει (μέσω του VCAM-1) την πρόσληψη μονοκυττάρων καθώς και τη συσσώρευση μακροφάγων [41]. Η ανεπάρκεια της IL-13 επιταχύνει την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης σε Ldlr - / - ποντίκια χωρίς να επηρεάζει το επίπεδο της χοληστερόλης στο αίμα [363]. Συνεπώς, πιστεύεται πως η IL-13 εμφανίζει προστατευτικές ιδιότητες στην αθηροσκλήρωση και ρυθμίζει ευνοϊκά τη μορφολογία της πλάκας.

Η IL-13 και η IL-4 δρουν μέσω του ίδιου σηματοδοτικού μονοπατιού (IL-4Ra / IL-13Ra1 και STAT6) και συνεπώς έχουν παρόμοιες λειτουργίες, όπως τη ρύθμιση των B κυττάρων, των μονοκύτταρων, των δενδριτικών κυττάρων και των ινοβλαστών[364], [365],[366]. Ωστόσο, ορισμένες από τις λειτουργίες τους διαφέρουν. Για παράδειγμα, η IL-13 ενεργοποιεί μια εναλλακτική σηματοδοτική οδό μέσω της IL-13Ra2, (ενός υποδοχέα που δεσμεύει αποκλειστικά την IL-13), και επάγει την παραγωγή TGF-β στα μακροφάγα μέσω της STAT-6, της σηματοδοτικής οδού που απαιτείται για τη βιοσύνθεση του κολλαγόνου in vivo [367]. Συνολικά, ο ρόλος των κυτταροκινών Th2 στην αθηροσκλήρωση δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως και η δράση τους ενδεχομένως, εξαρτάται από το στάδιο της αθηρωμάτωσης.

3) Κυτταροκίνες τύπου Th17.

Τα λεμφοκύτταρα Th17 συνθέτουν: IL-17 (ή IL-17A), IL-17F και IL-17C. Επιπλέον, τα λεμφοκύτταρα Th17 μπορούν να παράγουν IL-21 και IL-22, οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο στη συσσώρευση των μακροφάγων και των ουδετερόφιλων καθώς και στην ενεργοποίηση των T κυττάρων [368]. Η IL-22 εμπλέκεται στη ρύθμιση της λειτουργίας του εντερικού φραγμού και της δραστηριότητας των μικροβίων στο έντερο. Η ενεργοποίηση των κυττάρων που παράγουν IL-17 εξαρτάται από τον παράγοντα μεταγραφής ROR γ T και ρυθμίζεται από τις IL-23, IL-6 και IL-1 β που παράγονται από μυελοειδή και επιθηλιακά κύτταρα[369] , [370].

1) Ιντερλευκίνη-17A (IL-17A).

Η IL-17A ανήκει στην οικογένεια κυτταροκινών IL-17 και παράγεται από τα κύτταρα Th17, τα $\gamma\delta$ T κύτταρα και τα έμφυτα λεμφοειδή κύτταρα τύπου 3 (ILC τύπου 3).

Ο ρόλος της IL-17A στην αθηροσκλήρωση έχει προσελκύσει γενικότερα την προσοχή, η λειτουργία αυτής της κυτταροκίνης όμως παραμένει ασαφής[371]. Πολλές μελέτες περιγράφουν την παρουσία και τη συσσώρευση κυττάρων που παράγουν IL-17A στο αορτικό τοίχωμα κατά την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης [372], [373]. Ορισμένες αναφορές υποδεικνύουν έναν προστατευτικό ρόλο αυτής της κυτταροκίνης, αφού η εξάλειψη του γονιδίου που κωδικοποιεί την IL-17A (Il17a - / -) σε ApoE - / - ποντίκια, επιτείνει την παραγωγή IFN- γ από τα CD4 + T κύτταρα στον σπλήνα, προάγοντας έτσι τον σχηματισμό αθηρωματικών πλακών[374].

Επιπλέον, η αυξημένη περιεκτικότητα σε μακροφάγα και η μειωμένη περιεκτικότητα σε ακτίνη των λείων μυϊκών κυττάρων της ινώδους κάψας στις πλάκες , ApoE - / -, Il17a - / - ποντικών, υποδεικνύουν έναν πιθανό ρόλο της IL-17A, ίσως μέσω της εξαρτώμενης από την IL-17A παραγωγή της IFN- γ και της IL- 5 στα πρώτα στάδια της νόσου[315] . Τα ποντίκια που δεν είχαν το γονίδιο καταστολής της σηματοδότησης 3 των κυτταροκινών (SOCS3 - suppressor of cytokine signaling 3 gene) στα T-λεμφοκύτταρα ανέπτυξαν ήπιας μορφής αθηροσκλήρωση, η οποία συσχετίστηκε με την αυξημένη παραγωγή IL-17A, δείχνοντας έτσι τον έμμεσο, προστατευτικό ρόλο της IL-17A. Ωστόσο, η πλειονότητα των μελετών παρουσιάζει έναν προαθηρογόνο ρόλο αυτής της κυτταροκίνης, αφού τα ApoE - / - ποντίκια με γενετική σίγαση του υποδοχέα IL-17A ή IL-17A (IL-17RA -/-) χαρακτηρίζονται από ηπιότερη νόσο, λόγω μειωμένης διήθησης μονοκυττάρων και ουδετερόφιλων στον έσω χιτώνα της αορτής [314]. Ο αποκλεισμός της δράσης της IL-17A κατέστειλε την ανάπτυξη των αθηρωματικών πλακών σε ApoE - / - ποντίκια [313] λόγω της μειωμένης έκφρασης των προφλεγμονωδών κυτταροκινών της IL-6, του παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF - granulocyte colony-stimulating factor), και της μειωμένης συσσώρευσης μακροφάγων στην αορτή. Ως εκ τούτου, είναι πιθανό η IL-17A να προάγει την αθηροσκλήρωση ρυθμίζοντας την διήθηση των μονοκυττάρων στον έσω χιτώνα[313].

Επίσης, η εξουδετέρωση της IL-17A στα ποντίκια ApoE - / - μειώνει την έκφραση του VCAM-1, τη διείσδυση ανοσοκυττάρων στο αορτικό τοίχωμα και την έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών (IL-6, TNF -α, CCL5), οδηγώντας συνολικά σε μειωμένη αθηρωμάτωση[312]. Αντίθετα, η χορήγηση ανασυνδυασμένης IL-17A προήγαγε τον σχηματισμό αρτηριοσκληρωτικών πλακών[375].

II) Ιντερλευκίνη-22 (IL-22).

Η IL-22 παράγεται από ενεργοποιημένα T κύτταρα (Th17 κύτταρα) και ILCs. Συμμετέχει στην αναγέννηση των ιστών, στη ρύθμιση του μεταβολισμού και στη διατήρηση της βακτηριακής ομοιόστασης στο έντερο[376].

Μελέτες έχουν δείξει, συνολικά μειωμένο αθηρωματικό βάρος σε IL22 - / -, ApoE - / - ποντίκια συγκριτικά με τα ApoE - / -. Η IL-22 ενεργοποιεί τη μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων της αορτής από τον μέσο χιτώνα στον έσω χιτώνα, προάγοντας την ανάπτυξη της πλάκας [377]. Πιθανώς, η IL-22 να μπορεί να δρα και ως αντί-αθηρογόνο μόριο, λόγω της ικανότητάς της να ρυθμίζει τη λειτουργία του εντερικού φραγμού και τη μικροβιακή δραστηριότητα στο έντερο. Πειράματα, καταδεικνύουν ότι τα Ldlr - / - ποντίκια με IL22 - / - μυελό των οστών εμφανίζουν πιο γρήγορη εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης από την ομάδα ελέγχου [378].

4) Η υπεροικογένεια των κυτταροκινών ιντερλευκίνης-6 (IL-6) / ιντερλευκίνης-12 (IL-12).

I) Ιντερλευκίνη-6 (IL-6).

Οι κυτταροκίνες αυτής της υπέρ-οικογένειας είναι διμερή μόρια που σηματοδοτούν μέσω διμερών συμπλεγμάτων, υποδοχέα. Η αλυσίδα υποδοχέα gp130 συμμετέχει στο σχηματισμό μερικών από τα σύμπλοκα υποδοχέα αυτής της υπερ-οικογένειας [379].

Ο υποδοχέας ιντερλευκίνης-6 (IL-6R) είναι ένα ετεροδιμερές που αποτελείται από τον IL-6R και την γλυκοπρωτεΐνη 130 (gp130 - Glycoprotein 130) και μπορεί να ενεργοποιεί τους μεταγραφικούς παράγοντες STAT1 και STAT3 [380]. Η IL-6 μπορεί να παίζει είτε προφλεγμονώδη είτε αντιφλεγμονώδη ρόλο στην παθογένεση διαφόρων αυτοάνοσων διαταραχών. Η IL-6 μπορεί να ενεργοποιεί την έκφραση του ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1 (IL-1RA) καθώς και την απελευθέρωση του διαλυτού υποδοχέα του TNF-α, καταστέλλοντας τη δράση της IL-1 και του TNF-α αντίστοιχα[381].

Ο ρόλος της IL-6 είναι πιθανό να εξαρτάται από το στάδιο της νόσου και μπορεί είτε να προάγει τη νόσο, είτε να δρα προστατευτικά[380],[382]. Η χρήση ανασυνδυασμένης IL-6 είχε ως αποτέλεσμα διπλάσια αύξηση στην έκταση που καταλάμβαναν οι αθηροσκληρωτικές βλάβες σε ApoE - / - ποντίκια, γεγονός το οποίο υποδηλώνει τον προφλεγμονώδη ρόλο της κυτταροκίνης [383]. Επίσης, ApoE - / - ποντίκια, ηλικίας 24 εβδομάδων που δεν είχαν το γονίδιο IL-6 (IL6 - / -, ApoE - / -), χαρακτηρίστηκαν από επιταχυνόμενο σχηματισμό πλακών που σχετίζεται με μειωμένη περιεκτικότητα σε κολλαγόνο, μειωμένη παραγωγή IL-10 και μειωμένη συσσώρευση φλεγμονωδών

κυττάρων στις αλλοιώσεις[384]. Ωστόσο σε μία άλλη μελέτη, τα IL6 - / - , Apoe - / - ποντίκια, ηλικίας 9 εβδομάδων δεν εμφάνισαν τέτοιες διαφορές σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου[385]. Μελέτες αποκάλυψαν ότι η IL-6 μπορεί να σηματοδοτεί όχι μόνο μέσω του κλασσικού υποδοχέα της που εντοπίζεται στην κυτταρική επιφάνεια, αλλά και μέσω της διαλυτής μορφής του sIL-6R. (soluble form IL-6 Receptor). Το σύμπλεγμα IL-6 / sIL-6R μπορεί να δεσμεύεται άμεσα με την gp130 που υπάρχει στην επιφάνεια σχεδόν όλων των κυττάρων του οργανισμού και να ενεργοποιεί την προφλεγμονώδη απόκριση. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται δια-σηματοδότηση (trans-signaling) [386]. Αντίθετα, η αναγέννηση των ιστών και η αντιφλεγμονώδης δράση της IL-6 βασίζεται στο κλασικό σηματοδοτικό μονοπάτι μέσω του υποδοχέα της IL-6. Έχει φανεί πως η εξωγενής χορήγηση διαλυτής γλυκοπρωτεΐνης gp130, (η οποία μπορεί να δεσμεύει τα σύμπλοκα IL-6 / sIL-6R και να αναστέλλει τη δράση τους, χωρίς όμως να επηρεάζει το κλασικό σηματοδοτικό μονοπάτι μέσω του IL-6R) καταστέλλει σημαντικά την αθηροσκλήρωση σε Ldlr - / - ποντίκια[387].

II) ιντερλευκίνη-12 (IL-12) / ιντερλευκίνη-23 (IL-23).

Η IL-12 είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής των Th1 κυττάρων, ενώ η IL-23 ελέγχει τη διαφοροποίηση και διάφορες λειτουργίες των κυττάρων Th17 και των ILC τύπου 3 [388], [389]. Η IL-12 είναι ένα ετεροδιμερές που αποτελείται από υπομονάδες p35 και p40, ενώ η IL-23 αποτελείται από υπομονάδες p19 και p40. Η παρατηρούμενη θετική συσχέτιση μεταξύ των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και των επιπέδων της IL-12 και της IL-23 στο αίμα των ασθενών, υποδηλώνει την προαθηρογόνο δράση αυτών των κυτοκινών[390].

Η IL-12 φαίνεται να προάγει την αθηρωμάτωση αφού τα IL12 - / -, Apoe - / - ποντίκια, έχει παρατηρηθεί ότι αναπτύσσουν μικρότερης έκτασης αθηρωματικές βλάβες συγκριτικά με τα αντίστοιχα Apoe - / - ποντίκια της ομάδας ελέγχου[307]. Τέλος, η χορήγηση ανασυνδυασμένης IL-12 οδηγεί σε μεγαλύτερης βαρύτητας αθηροσκλήρωση [391].

Η IL-23, επάγει την παραγωγή της IL-17A ωστόσο, οι επιδράσεις της ίδιας της IL-23 στην αθηροσκλήρωση δεν έχουν αποσαφηνιστεί. Μελέτες έχουν δείξει πως η IL-23 ασκεί προστατευτική δράση έναντι της αθηρωμάτωσης αφού Ldlr - / - ποντίκια μεταμοσχευμένα με IL23 - / - ή IL23r - / - μυελό των οστών έχουν σημαντικά μεγαλύτερες αθηροσκληρωτικές βλάβες [392].

5) Ιντερλευκίνη-27 (IL-27) / Ιντερλευκίνη-35 (IL-35).

Η IL-27 είναι ένα ετεροδιμερές που αποτελείται από τις υπομονάδες p28 και Ebi3. Η υπομονάδα Ebi3 είναι κοινή για τις κυτταροκίνες IL-27 και IL-35 [380]. Η IL-27 είναι μια αντιφλεγμονώδης κυτταροκίνη με ένα ευρύ φάσμα δράσης που επηρεάζει πολλούς τύπους κυττάρων[393]. Η IL-27 καταστέλλει την ενεργοποίηση των CD4 + T κυττάρων. Μελέτες σε ποντίκια με έλλειψη του υποδοχέα της IL-27 έδειξαν αυξημένη συσσώρευση και ενεργοποίηση των Th1 και Th17 CD4+ T κυττάρων στην αορτή και αυξημένη

παραγωγή IL-17 με επακόλουθη συσσώρευση διαφορετικών τύπων μυελοειδών κυττάρων [394]. Η IL-27 αναστέλλει επίσης τη συσσώρευση λιπιδίων σε μακροφάγα, καταστέλλοντας έτσι τον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων [395].

Η IL-35 είναι ένα ετεροδιμερές που αποτελείται από υπομονάδες p35 και Ebi3. Αποτελεί αντιφλεγμονώδη κυτταροκίνη που παράγεται από τα ρυθμιστικά T λεμφοκύτταρα (Tregs) [396]. Η IL-35: ρυθμίζει την έκφραση άλλων αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών, διευκολύνει την ανάπτυξη των Tregs, αναστέλλει την δράση των CD4 + T κυττάρων, καταστέλλει την εξέλιξη της φλεγμονής και των αυτοάνοσων διαταραχών [397]. Η απαλοιφή του γονιδίου της υπομονάδας Ebi3 σε ποντίκια επιρρεπή στην αθηροσκλήρωση προάγει τη νόσο [395]. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η IL-35 αναστέλλει την επαγόμενη από λιποπολυσακχαρίτη (LPS) οξεία φλεγμονή στο αγγειακό τοίχωμα καταστέλλοντας την έκφραση του VCAM-1 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, λόγω της αδρανοποίησης της σηματοδοτικής οδού της MAPK (mitogen activated protein kinase) [398]. Συνεπώς, η IL-27 και η IL-35 εμφανίζουν έντονες αντιαθηρογόνες ιδιότητες και ίσως να μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την πρόληψη και θεραπεία της αθηρωμάτωσης.

6) Οικογένεια των κυτταροκινών της ιντερλευκίνης-1 (IL-1 Family).

Η οικογένεια των κυτταροκινών της IL-1 περιλαμβάνει 11 πρωτεΐνες, όπως: την IL-1α και IL-1β, τον ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1 (IL-1 receptor antagonist - IL-1RA), την IL-18, και την IL-33 καθώς και άλλες λιγότερο μελετημένες κυτταροκίνες [399].

I) Ιντερλευκίνη-1 (IL-1).

Η IL-1α και η IL-1β είναι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες που παράγονται από τα μυελοειδή κύτταρα. Η έκκριση των κυτταροκινών της οικογένειας της IL-1 καθώς και η έκφραση των υποδοχέων τους είναι αυξημένη στις αθηροσκληρωτικές βλάβες της αορτής [400]. Η IL-1β διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην διαφοροποίηση των Th17 κυττάρων [401] και μπορεί να επιδεινώνει τη φλεγμονή στο αγγειακό τοίχωμα.

Πειραματικά μοντέλα ποντικών επιβεβαιώνουν τις προαθηρογόνες ιδιότητες της IL-1α και της IL-1β, οι οποίες μπορούν να προκαλούν αύξηση της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, καθώς και να προάγουν την ενεργοποίηση των μακροφάγων [400], [402]. Ο IL-1RA εμφανίζει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, αφού συνιστά έναν ισχυρό αναστολέα των μονοπατιών σηματοδότησης της IL-1.

Η παραγωγή της IL-1β στην αθηροσκλήρωση εξαρτάται από την ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος NLRP3 που προκαλείται από τη λυσοσωμική καταστροφή των μακροφάγων, λόγω της συσσώρευσης σε αυτά μεγάλων ποσοτήτων χοληστερόλης. Η πρόσληψη και ενδοκυττάρωση της oxLDL, η ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος NLRP3 και η επακόλουθη παραγωγή IL-1β από αυτό, απαιτεί την ακεραιότητα του αντίστοιχου υποδοχέα, ο οποίος αποτελεί σύμπλοκο των: CD36, TLR4 και TLR6. Ο αποκλεισμός οποιουδήποτε συστατικού του συμπλέγματος CD36 / TLR4 / TLR6 μειώνει

σημαντικά την παραγωγή της IL-1β και οδηγεί σε μείωση του φλεγμονώδους φορτίου των αθηρωματικών πλακών [403].

Η παραγωγή της IL-1α διεγείρεται από λιπαρά οξέα μέσω ανεξάρτητης σηματοδοτικής οδού από την NLRP3 οδό. Η έλλειψη της IL-1α, IL-1β ή του υποδοχέα IL-1R οδηγεί σε σημαντική ύφεση της αθηροσκλήρωσης [400], [404], [405]. Ο ανασυνδυασμένος IL-1RA (ή το φάρμακο Anakinra με βάση τον IL-1RA) καταστέλλει τη φλεγμονή στην αρτηριοσκλήρωση, αντίθετα η έλλειψη του IL-1RA οδηγεί σε σημαντική επιδείνωση της νόσου [406]. Η χορήγηση ανασυνδυασμένου αναστολέα του υποδοχέα της IL-1 (IL-1RA) σε ApoE - / - ποντίκια [407] ή η υπερέκφραση του IL-1RA σε Ldlr - / - [408] ή ApoE - / - ποντίκια, μειώνει σημαντικά τη βαρύτητα των αθηρωματικών πλακών [409]. Αντίθετα IL-1RA -/- ποντίκια τα οποία σιτίζονται με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, συσσωρεύουν αφρώδη κύτταρα στο τοίχωμα της αορτής και εκδηλώνουν βαρύτερη αθηρωματική νόσο [408].

II) Ιντερλευκίνη-18 (IL-18).

Η IL-18 είναι μια προφλεγμονώδης κυτταροκίνη, η έκφραση της οποίας είναι αυξημένη στις αρτηριοσκληρωτικές πλάκες [410]. Η παραγωγή της IL-18 βρέθηκε επίσης αυξημένη σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου και σακχαρώδη διαβήτη [411]. Η χορήγηση IL-18 σε ApoE - / - ποντίκια επιταχύνει την αθηροσκλήρωση [412] αντίθετα, η υπερέκφραση της δεσμευτικής πρωτεΐνης της IL-18 (IL-18-binding protein), ενός ενδογενούς αναστολέα της IL-18, οδηγεί σε υποστροφή της νόσου [413].

Η χορήγηση ανασυνδυασμένης IL-18 σε ApoE - / - ποντίκια αυξάνει την παραγωγή IFN-γ στις αλλοιώσεις και προάγει την εξέλιξη της νόσου [414]. Ως εκ τούτου, υποστηρίζεται η άποψη πως η προαθηρογόνος δράση της IL-18 προκαλείται μέσω της IFN-γ, αφού η πρόοδος της αθηροσκλήρωσης ελαττώνεται σε ApoE - / - ποντικούς με έλλειψη IFN-γ [412].

III) Ιντερλευκίνη-33 (IL-33).

Η IL-33 εμφανίζει ισχυρές ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες [415]. Ρυθμίζει την παραγωγή των κυτταροκινών τύπου Th2 (IL-4, IL-5 και IL-13) από τα Th2 κύτταρα, τα ILC τύπου 2 και τα ηωσινόφιλα. Η χορήγηση ανασυνδυασμένης IL-33 οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής των: IL-4, IL-5 και IL-13 καθώς και των ανοσοσφαιρινών: A, E και G1. Παράλληλα, καταστέλλει την IFN-γ, δρώντας έτσι προστατευτικά, καταστέλλοντας την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης [416]. Επιπλέον, η IL-33 είναι ένας ισχυρός αναστολέας της πρόσληψης oxLDL και του σχηματισμού αφρωδών κυττάρων [417].

7) Οικογένεια των κυτταροκινών της ιντερλευκίνης-10 (IL-10 Family).

Η οικογένεια των κυτταροκινών της IL-10 περιλαμβάνει τις: IL-10, IL-28A, IL-28B, IL-29 και την επονομαζόμενη υποοικογένεια της IL-20 [418] που αποτελείται από τις: IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, και IL-26 [99]. Αυτές οι κυτταροκίνες διεγείρουν διάφορους

προστατευτικούς ανοσολογικούς μηχανισμούς και είναι απαραίτητες για τη διατήρηση της ομοιόστασης των ιστών[419].

I) Ιντερλευκίνη-10 (IL-10).

Η IL-10 παίζει βασικό ρόλο στη ρύθμιση της φυσικής και της επίκτητης ανοσίας, αφού μπορεί να καταστέλλει την ενεργοποίηση των Th1 κυττάρων και των μακροφάγων και να ενεργοποιεί την παραγωγή αντισωμάτων από τα B κύτταρα[420]. Η IL-10 παράγεται από τα κύτταρα της μυελοειδούς σειράς και τα T ρυθμιστικά κύτταρα (Treg). Μελέτες σε μοντέλα ποντικών έδειξαν ότι η γενετική αδρανοποίηση της IL-10 επιταχύνει την αθηροσκλήρωση, μέσω αυξημένης διήθησης των αθηρωματικών βλαβών από φλεγμονώδη κύτταρα και αυξημένης παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών στις αθηρωματικές βλάβες [421], [422], [423]. Ως εκ τούτου, η IL-10 έχει ισχυρή αντιφλεγμονώδη και αντιαθηρωματική δράση.

II) Υποοικογένεια της ιντερλευκίνης-20(IL-20).

Οι κυτταροκίνες της υποοικογένειας της IL-20 παράγονται τόσο από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που συμπεριλαμβάνουν τα μυελοειδή κύτταρα και τα λεμφοκύτταρα, όσο και από κύτταρα που δεν ανήκουν στο ανοσοποιητικό σύστημα [418]. Οι IL-19, IL-20 και IL-24 αποδείχθηκε ότι ενεργοποιούν μονοπάτια σηματοδότησης μέσω σύνδεσης στην υπομονάδα β του υποδοχέα της IL-20 (IL-20Rβ - β-subunit of the IL-20 receptor), ενώ η IL-22 και η IL-26 συνδέονται με την υπομονάδα β του υποδοχέα της IL-10 (IL-10Rβ).

α) Ιντερλευκίνη-19 (IL-19).

Η IL-19 δρα μέσω του συμπλόκου υποδοχέα που αποτελείται από υπομονάδες IL-20R1 (Interleukin 20 receptor 1) και IL-20R2 (Interleukin 20 receptor 2)[418].

Η IL-19 παράγεται κυρίως από τα μονοκύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τους ινοβλάστες και CD8 + T κύτταρα και ρυθμίζει τις εξαρτώμενες Th2 τύπου ανοσολογικές απαντήσεις. Επίσης ελέγχει τη λειτουργία των λείων μυϊκών κυττάρων και μειώνει την υπερπλασία του έσω χιτώνα κατά τη φλεγμονή του αγγειακού τοιχώματος [424]. Η έλλειψη της IL-19 προκαλεί την ενεργοποίηση των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων (VSMC) και την παραγωγή προφλεγμονωδών μορίων συμπεριλαμβανομένων της IL-1β, του TNF-α και του MCP-1. Εκτός από την ενεργοποίηση των VSMC, η IL-19 φαίνεται να ελέγχει παράλληλα την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, αφού σε IL-19 -/- ποντίκια παρατηρήθηκε αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης στο ενδοθήλιο [425]. Συνδυάζοντας αυτά τα δεδομένα μπορούμε να πούμε πως η IL-19 είναι ένας ισχυρός αντι-αθηρογόνος παράγοντας, ο οποίος ασκεί τη δράση του μέσω του ελέγχου του πολλαπλασιασμού και της μετανάστευσης των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων και της ρύθμισης της έκφρασης διαφόρων προφλεγμονωδών μορίων[426].

β) Ιντερλευκίνη – 20 (IL-20).

Η IL-20 παράγεται κυρίως από τα επιθηλιακά κύτταρα και τα λιποκύτταρα και ο ρόλος της δεν είναι πλήρως κατανοητός [410]. Τόσο η IL-20 όσο και ο ετεροδιμερής υποδοχέας της IL-20R1 / IL-20R2 μπορούν να ανιχνεύονται σε ανθρώπινες αθηρωματικές πλάκες. Σε ApoE - / - ποντίκια, η χορήγηση ανασυνδυασμένης IL-20 επιδεινώνει την νόσο [427] γεγονός που υποδηλώνει τον πιθανό προαθηρογόνο ρόλο που διαδραματίζει αυτή η κυτταροκίνη.

8) Μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας β, TGFβ -transforming growth factor β

Έχουν περιγραφεί τρεις μορφές του TGFβ. Οι TGFβ1, TGFβ2, και TGFβ3. Όλες οι ισομορφές εμπλέκονται στη ρύθμιση βιολογικών διεργασιών μέσω αλληλεπίδρασης με τρεις τύπους κυτταρικών υποδοχέων επιφανείας, γνωστών ως τύπος I, II και III. Όλα τα κύτταρα του σώματος, συμπεριλαμβανομένων των επιθηλιακών, των ενδοθηλιακών, των αιμοποιητικών και των κυττάρων του συνδετικού ιστού εκφράζουν τον TGFβ και τον υποδοχέα του [428]. Ο TGFβ ρυθμίζει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση και είναι απαραίτητος κατά την εμβρυική ανάπτυξη. Είναι επίσης απαραίτητος για τον σωστό δομικό σχηματισμό των αγγείων [429]. Ο TGFβ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των ανοσοκυττάρων καθώς αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό, την ενεργοποίηση και τη διαφοροποίηση των Th1 και Th2 κυττάρων. Η παρουσία του είναι επίσης απαραίτητη για τη διαφοροποίηση των Tregs. Στην αθηροσκλήρωση, ο TGFβ διαδραματίζει αντιφλεγμονώδη και αντιαθηρογόνο ρόλο [430]. Η λειτουργική εξουδετέρωση του, ή η γενετική αφαίρεση του σε ApoE-/- ποντίκια προάγει την ανάπτυξη της αθηρωμάτωσης και διευκολύνει τη στρατολόγηση και μετανάστευση προφλεγμονωδών μακροφάγων και T κυττάρων στα σημεία της φλεγμονής.

Ως εκ τούτου, ο TGFβ είναι μια βασική αντιαθηρογόνος κυτταροκίνη, η οποία απαιτείται για τη διαφοροποίηση των Tregs, τα οποία στη συνέχεια θα καταστείλουν τα T κύτταρα [378].

β. Ο ρόλος της C – αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP – C reactive protein) στην προσέγγιση της αθηρωμάτωσης. Πλεονεκτήματα έναντι άλλων βιοδεικτών.

Η CRP αποτελεί τον καλύτερα μελετημένο φλεγμονώδη βιοδείκτη που σχετίζεται με την καρδιαγγειακή πρόγνωση. Πλήθος προοπτικών επιδημιολογικών μελετών, ασθενών χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου έχουν δείξει πως η μέτρηση των επιπέδων της CRP είναι σημαντικός προγνωστικός δείκτης μελλοντικών αγγειακών επεισοδίων [431]. Πολλές έρευνες εξετάζουν τη συσχέτιση μεταξύ της CRP και του καρδιαγγειακού κινδύνου, με τα επίπεδά της να είναι χρήσιμα στην εκτίμηση του βραχυπρόθεσμου και μακροπρόθεσμου κινδύνου ύστερα από καρδιαγγειακά επεισόδια [432]. Επιδημιολογικές μελέτες κατέδειξαν ότι ο κίνδυνος σημαντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων αυξάνεται με κάθε χιλιοστόγραμμα πάνω από 0,5-1 mg / l έως 20 mg / l., με

ανώτερο φυσιολογικό όριο να ορίζονται τα 3 mg / l [433]. Μία μετανάλυση έδειξε επίσης ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος των ασθενών με τιμές CRP στο ανώτερο τριτημόριο είναι δύο φορές υψηλότερος από εκείνον των ασθενών με τιμές CRP στο κατώτερο τριτημόριο[434].

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία προτείνεται η μέτρηση των επιπέδων της CRP με μεθόδους υψηλής ευαισθησίας (hsCRP-high sensitivity CRP) για την αξιολόγηση του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο σε ασθενείς με ασυνήθη ή μέτριο κίνδυνο για ΣΝ [435]. Επίπεδα hsCRP <1 mg/L είναι τα επιθυμητά και σχετίζονται με μικρού βαθμού συστηματική φλεγμονή και μικρό κίνδυνο αθηρωμάτωσης. Επίπεδα μεταξύ 1 και 3 mg/L υποδηλώνουν μέτριο κίνδυνο, ενώ πάνω από 3 mg/L υποδεικνύουν ασθενείς υψηλού κινδύνου. Επίπεδα πάνω από 10 mg/L συνήθως συναντώνται σε φλεγμονώδεις διεργασίες ή οξεία φάση ασθενειών, γι' αυτό και συστήνεται η επανάληψή τους δύο ή τρεις εβδομάδες αργότερα.

Η CRP μπορεί να έχει άμεση παθογόνο επίδραση στη διαδικασία της αθηρωμάτωσης και σχετίζεται με την λέπτυνση και εξασθένηση της ινώδους κάψας της αθηρωματικής πλάκας [436]. Αποτελεί πρωτεΐνη οξείας φάσης η οποία συντίθεται στο ήπαρ, κάτω από την επίδραση της IL-6 την οποία απελευθερώνουν τα μακροφάγα και τα T λεμφοκύτταρα στην κυκλοφορία του αίματος. Η CRP αποτελεί βασικό μεσολαβητή της ενεργοποίησης του συμπληρώματος από την oxLDL στις πρώιμες αθηροσκληρωτικές βλάβες, προκαλεί βλάβη στο τοίχωμα του αγγείου και αύξηση της τοπικής φλεγμονής. Στα αρχικά στάδια της αθηρογένεσης η CRP διαδραματίζει πολλαπλές παθολογικές δράσεις, προάγει την αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης στο αγγειακό ενδοθήλιο (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin), αυξάνει την προσκόλληση και μετανάστευση των μονοκυττάρων στον υπο-ενδοθηλιακό χώρο, επηρεάζει τη σύνθεση χημειοτακτικών παραγόντων (MCP-1) και επάγει την έκκριση προφλεγμονωδών ουσιών (NF-KB, IL-6, IL-8) από το ενδοθήλιο [437]. Επιπλέον η CRP σχετίζεται με την αυξημένη οξείδωση της LDL και την πρόσληψη αυτής από τα μακροφάγα, τον σχηματισμό ενεργών ριζών οξυγόνου, την ενεργοποίηση των AT1 υποδοχέων και τον πολλαπλασιασμό και μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων στον υπο-ενδοθηλιακό χώρο. [438].

Παρά τη σαφή σχέση μεταξύ των επιπέδων CRP και των αθηροθρομβωτικών επιπλοκών, τα υψηλότερα επίπεδα CRP λόγω γενετικών παρεμβάσεων που οδηγούν σε υψηλότερη παραγωγή της, δε συσχετίζονται ικανοποιητικά με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων, κατάσταση η οποία έρχεται σε αντίθεση με την προτεινόμενη άμεση παθογόνο επίδραση αυτού του βιοδείκτη.

Η υψηλής ευαισθησίας CRP (Hs-CRP, high sensitivity CRP) χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογηθούν 50.816 άτομα με τέσσερις γενετικές παραλλαγές της CRP που δικαιολογούν αύξηση στα επίπεδα της στο πλάσμα της τάξης του 64%[439]. Αν και πολυμορφισμοί του γονιδίου της CRP μπορούν να προκαλέσουν σημαντική αύξηση των επιπέδων της CRP, η αύξηση αυτή δε συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο αθηροθρομβωτικών επεισοδίων[439]. Αυτά τα γενετικά και επιδημιολογικά δεδομένα υποστηρίζονται και από πειραματικές μελέτες στις οποίες η συνεχής έγχυση ανθρώπινης CRP σε apo-E -/- ποντίκια δεν προάγει προαθηροσκληρωτικά ή προφλεγμονώδη αποτελέσματα [440].

Εκτός από την CRP, η οποία έχει διερευνηθεί εκτεταμένα, εξαιτίας της ευρείας διαθεσιμότητας, του χαμηλού κόστους και του καλά τυποποιημένου εργαστηριακού εξοπλισμού, η προγνωστική αξία άλλων φλεγμονωδών βιοδεικτών δεν είναι τόσο καλά συσχετισμένη με τον μελλοντικό καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Σε μελέτη ομάδας 28.263 υγιών γυναικών, (χωρίς ιστορικό προηγούμενης καρδιαγγειακής νόσου με μέσο χρόνο παρακολούθησης τα 3 χρόνια) τα επίπεδα των φλεγμονωδών παραγόντων του διαλυτού ICAM-1 (sICAM-1, soluble intercellular adhesion molecule-1), της IL-6 και του αμυλοειδούς Α, συσχετίστηκαν με θανάτους καρδιολογικής αιτιολογίας, εμφράγματος του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και ανάγκη επαναγγείωσης των στεφανιαίων αγγείων [441].

Ωστόσο, βάσει επιστημονικής δήλωσης της American Heart Association που εκδόθηκε το 2004 (σύσταση κλάσης ΙΙα) [442], [433] [434], [436] ,[438] ,[439] [440],[441] ,[443] στη συνήθη κλινική πράξη δεν προτείνεται η μέτρηση των επιπέδων των κυτταροκινών ή άλλων παραγόντων οξείας φάσης του ορού, εκτός από την CRP, για την αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Κυτταροκίνες όπως οι: IL-1, IL-6, IL-10, IL-18, TNF-α και MCP-1 μπορούν να μετρηθούν στον ορό με τεχνικές ELISA προκειμένου να χρησιμοποιηθούν για ερευνητικούς σκοπούς αλλά δεν αποτελούν εξετάσεις ρουτίνας. Αυτά τα μόρια, όπως και τα μόρια προσκόλλησης της E-selectin, P-selectin, sVCAM-1, sICAM-1, είναι πολύ ασταθή και απαιτείται άμεση φυγοκέντρηση, διαχωρισμός του ορού και αποθήκευση των δειγμάτων στους -70 ° C, έως ότου πραγματοποιηθεί η μέτρηση/δοκιμή, προκειμένου να μην αλλοιωθούν οι μετρήσεις. Αυτές οι ενέργειες δεν είναι εύκολες στην καθημερινή κλινική πράξη, καθιστώντας τη μέτρηση της CRP την πλέον ελκυστική, εξαιτίας της σταθερότητας του μορίου της, του χαμηλού κόστους μέτρησης της, και της ευκολίας αναπαραγωγής των μετρήσεων/αποτελεσμάτων.

10. Ο ρόλος των συστηματικών φλεγμονωδών νοσημάτων στην δημιουργία και εξέλιξη της αθηροσκληρωτική νόσου.

Οι συστηματικές φλεγμονώδεις παθήσεις συνθέτουν μια ετερογενή ομάδα διαταραχών που χαρακτηρίζονται από υπέρμετρη ανοσιακή απάντηση έναντι αρκετών αυτοαντιγόνων, εξαιτίας αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών προδιαθεσικών παραγόντων και δυσλειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος. Σε πολλές συστηματικές φλεγμονώδεις παθήσεις, έχει αναφερθεί αυξημένη ταχύτητα και βαρύτητα ανάπτυξης αθηρωμάτωσης, με επακόλουθο αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικής καρδιοπάθειας[150].

Οι παθογόνοι μηχανισμοί των αυτοάνοσων διαταραχών περιλαμβάνουν μια σημαντική εντοπισμένη ή συστηματική φλεγμονώδη απόκριση. Αυτό μπορεί να προκαλέσει έναν ιδιότυπο τύπο ενδοθηλιακής βλάβης που προδιαθέτει σε αθηρογένεση[437], ενώ η ταυτόχρονη παρουσία παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου μπορεί να συνεπικουρεί στην ανάπτυξη και πρόοδο της νόσου.

Συγκεκριμένοι, αυτοάνοσοι και προφλεγμονώδεις μηχανισμοί, καθώς και η φαρμακευτική αγωγή που χρησιμοποιείται στις αυτοάνοσες παθήσεις (π.χ. μακροχρόνια συστηματική χρήση κορτικοστεροειδών), φαίνεται να είναι οι κύριες γενεσιουργές αιτίες

που διαφοροποιούν την πρόοδο της αθηρωμάτωσης, έναντι των καταστάσεων όπου οι αυτοάνοσες παθήσεις απουσιάζουν [444]. Αυτές επιταχύνουν τη διαδικασία γήρανσης του αγγείου και αυξάνουν τον γενικό καρδιαγγειακό κίνδυνο, θεωρούνται μη παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου και σχετίζονται με αύξηση της στεφανιαίας και εγκεφαλικής αγγειακής θνησιμότητας[445], [446],[447].

Στις αυτοάνοσες φλεγμονώδεις καταστάσεις, η αθηροσκλήρωση εμφανίζεται σε πληθυσμιακές υπο-ομάδες που παραδοσιακά προστατεύονται από την αθηροσκληρωτική διαδικασία, όπως για παράδειγμα οι νέες γυναίκες που αναπτύσσουν συστηματικό ερυθματώδη λύκο, με την αθηροθρόμβωση να αποτελεί κύρια αιτία θνησιμότητας σ' αυτές τις αυτοάνοσες διαταραχές [448].

Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται μεταξύ άλλων στην παθογένεση της επιταχυνόμενης αθηροσκλήρωσης στις αυτοάνοσες ασθένειες είναι η υπερβολική έκφραση μορίων προσκόλλησης (σελεκτίνες, VCAM και ICAM) στην ενδοθηλιακή επιφάνεια, η περίσσεια κυττάρων που εκκρίνουν κυτταροκίνες στην αθηροσκληρωτική πλάκα και η παρουσία ενός συγκεκριμένου υποσυνόλου T κυττάρων (CD4 + 28-) που έχει σημαντικές προ-φλεγμονώδεις και ιστικές καταστροφικές επιδράσεις. Επιπλέον, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εμφανίζεται πρωιμότερα, όταν συνυπάρχουν αυτοάνοσες παθήσεις, είναι ανεξάρτητη από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, και εξαρτάται μόνο από τη σοβαρότητα της συστηματικής φλεγμονής [449].

Οι πιο μελετημένες συστηματικές φλεγμονώδεις παθήσεις με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας είναι οι:

α) Ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA), η οποία επηρεάζει πρωτίστως τις αρθρώσεις, αλλά μπορεί να προσβάλει και άλλους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων της καρδιάς και των αιμοφόρων αγγείων.

β) Ψωρίαση, μια διαταραχή του δέρματος που μπορεί επίσης να επηρεάζει τις αρθρώσεις, προκαλώντας μια μορφή αρθρίτιδας, όπου η νοσηρότητα και η θνησιμότητα οφείλονται κυρίως σε καρδιαγγειακές ασθένειες.

γ) Συστηματικός ερυθματώδης λύκος (SLE), ο οποίος συνιστά ασθένεια με ετερογενή φαινότυπο που μπορεί να παρουσιάζει πολλαπλή συμμετοχή οργάνων, συμπεριλαμβανομένης της καρδιάς και των αγγείων.

Γενικά, οι συστηματικές φλεγμονώδεις καταστάσεις χαρακτηρίζονται από την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων καθώς και την αύξηση της συγκέντρωσης κυτταροκινών και άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών, οδηγώντας σε τραυματισμό του αρτηριακού τοιχώματος, επιταχύνοντας την αθηροσκληρωτική διαδικασία. [450], [451]. Η υπόθεση ότι η συστηματική φλεγμονή μπορεί να ενισχύσει την αθηρογένεση έχει τεκμηριωθεί με παρατηρήσεις, κατά τις οποίες, διάφορες αντιφλεγμονώδεις παρεμβάσεις μπορούν να προστατεύσουν το αγγειακό τοίχωμα. Ο αποκλεισμός για παράδειγμα του TNF-α ή του υποδοχέα του, οδηγεί σε μείωση της ταχύτητας εξέλιξης και της βαρύτητας της αθηρωμάτωσης [452],[453],[454].

Τα αθηρογόνα αποτελέσματα των συστηματικών φλεγμονωδών καταστάσεων μπορούν να δρουν σε διαφορετικά επίπεδα. Αρχικά, επιδρούν στο επίπεδο της ενδοθηλιακής λειτουργίας, διαταράσσοντας την παραγωγή NO από την ενδοθηλιακή συνθάση του NO, οδηγώντας έτσι σε λειτουργική διαταραχή του ενδοθηλίου και η οποία

έχει μετρηθεί και επιβεβαιωθεί με μη επεμβατικές μελέτες μέτρησης μέσω της μεσολαβούμενης από τη ροή του αίματος διαστολής (flow mediated dilatation - FMD) [455], [456], [457].

Επιπλέον, η συστηματική φλεγμονή προκαλεί δευτερογενή δυσλιπιδαιμία, επάγοντας ένα προαθηρογόνο λιπιδαιμικό προφίλ, το οποίο χαρακτηρίζεται από αυξημένες τιμές τριγλυκεριδίων [458],[459],[460] και ταυτόχρονα, μειωμένα επίπεδα HDL, με αποκλίνοντα λειτουργικά χαρακτηριστικά αυτής, η οποία μπορεί να ασκεί ακόμα και προαθηρογόνο δράση [461]. Πράγματι, η δυσλιπιδαιμία είναι συνηθέστερη σε ασθενείς με ΣΕΛ και ΡΑ, συνοδευόμενη από αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου [462],[463].

Σε ορισμένες μελέτες ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι ακόμα και μετά τη διόρθωση των κλασικών παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, όπως η δυσλιπιδαιμία, εξακολουθεί να υπάρχει σημαντικά αυξημένος κίνδυνος αθηροσκληρωτικής αγγειακής νόσου σε ασθενείς με χρόνιες, φλεγμονώδεις διαταραχές [464], [465]. Ως εκ τούτου, παρόλο που δευτερογενώς η δυσλιπιδαιμία είναι πιθανό να συμβάλει στην ενίσχυση της αθηρογένεσης, δε φαίνεται να είναι ο σημαντικότερος διαμεσολαβητής σε αυτές τις καταστάσεις. Επιπλέον, σε αυτούς τους ασθενείς, χαμηλός αθηρωματικός δείκτης δεν συνεπάγεται οπωσδήποτε μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, αφού η HDL στο χρόνιο φλεγμονώδες περιβάλλον, χάνει την λειτουργικότητα και τις προστατευτικές της ιδιότητες και μπορεί να κατέχει προαθηρογόνο δράση.

Επίσης, η συστηματική φλεγμονή μπορεί να ενεργοποιήσει τον καταρράκτη της πήξης, αλλά και το αντίστροφο [466]. Εκτός από τον ιστικό παράγοντα (TF), τα αιμοπετάλια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε αυτήν την αμφίδρομη ενεργοποίηση. Οι συστηματικές φλεγμονώδεις καταστάσεις έχουν ως αποτέλεσμα την παραγωγή θρομβίνης και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, διαδικασίες στενά σχετιζόμενες με την ανάπτυξη της αθηροθρομβωτικής νόσου [467]. Τα αιμοπετάλια μπορούν να προσκολληθούν στο ενδοθήλιο πολύ πριν από τον σχηματισμό αθηροσκληρωτικής πλάκας, όπως έχει φανεί σε apoE - /- ποντίκια [468]. Μετά τη σύνδεσή τους με το ενδοθήλιο, τα αιμοπετάλια μπορούν να απελευθερώσουν μια πληθώρα φλεγμονωδών μεσολαβητών στους οποίους περιλαμβάνονται μόρια προσκόλλησης, χημειοκίνες και παράγοντες πήξης, οι οποίοι μεσολαβούν στην ανάπτυξη ενός προφλεγμονώδους περιβάλλοντος, διευκολύνοντας την στρατολόγηση λευκοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα και τον υποενδοθηλιακό χώρο. Έχουν ταυτοποιηθεί περισσότερες από 300 πρωτεΐνες που μπορούν να απελευθερώνονται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια [469]. Η αθηρογενετική δυναμική των αιμοπεταλίων έχει επιβεβαιωθεί σε μελέτη στην οποία η χορήγηση ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων σε ApoE -/- ποντίκια οδήγησε σε αύξηση κατά 40% του μεγέθους των αθηρωματικών βλαβών [470].

Εκτός από την έκκριση μεσολαβητών της φλεγμονής και της θρόμβωσης, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια εκφράζουν επίσης την P-σελεκτίνη, ένα παράγοντα προσκόλλησης που συνδέεται στα λευκοκύτταρα, (κατά κύριο λόγο στα μονοκύτταρα) μέσω της γλυκοπρωτεΐνης συνδέτη -1 του υποδοχέα της P-σελεκτίνης (PSGL-1 - P-selectin glycoprotein ligand-1). Αυτά τα σύμπλοκα αιμοπεταλίων-μονοκύτταρων (PMC - platelet-monocyte complexes) αποτελούν ευαίσθητο δείκτη

ανίχνευσης της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων [471] και έχει προταθεί ότι παίζουν αιτιώδη ρόλο στη φλεγμονή του ενδοθηλίου, την αστάθεια της πλάκας και τη θρόμβωση [472]. Αυξημένος αριθμός κυκλοφορούντων PMCs ανιχνεύεται όχι μόνο σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο [471], [473] αλλά επίσης σε ασθενείς με χρόνια φλεγμονώδη διαταραχή όπως ο ΣΕΛ και η ΡΑ [474]. Επιπλέον, η Ρ-σελεκτίνη προκαλεί αύξηση της έκφρασης του ιστικού παράγοντα, του σημαντικότερου εκκινητή του καταρράκτη της πήξης. Συνοψίζοντας, θα μπορούσαμε να πούμε ότι μία φλεγμονώδης συστηματική κατάσταση μπορεί και συμβάλλει στην αθηροσκληρωτική και θρομβοεμβολική νόσο μέσω της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, της δευτεροπαθούς δυσλιπιδαιμίας και της ενεργοποίησης του καταρράκτη της πήξης.

Πολλές μελέτες έχουν περιγράψει τη σχέση μεταξύ συστηματικών φλεγμονωδών παθήσεων και αθηροσκλήρωσης. Οι Mantel και συνεργάτες [475] συνέκριναν την κλινική εκδήλωση οξέος στεφανιαίου επεισοδίου μεταξύ του 2007 και του 2010 και τη βραχυπρόθεσμη θνησιμότητα ανάμεσα σε: α. μια ομάδα 1.135 ατόμων με ρευματοειδή αρθρίτιδα και, β. μια ομάδα 3.184 ατόμων του γενικού πληθυσμού. Τα ποσοστά θνησιμότητας σε όλες τις περιπτώσεις νοσηλείας εξαιτίας οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ήταν μεγαλύτερα στην ομάδα ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας μετά την εκδήλωση του οξέος στεφανιαίου επεισοδίου πέθανε το 10,4% των περιστατικών με ρευματοειδή αρθρίτιδα έναντι 6,7% των περιπτώσεων του γενικού πληθυσμού, ενώ κατά τον πρώτο μήνα τα ποσοστά ανήλθαν σε 15,7% έναντι 10,7%. Η πλειονότητα όλων των θανάτων (το 90% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και το 91% των ασθενών που ανήκαν στον γενικό πληθυσμό) σχετιζόταν με αίτια καρδιολογικής φύσεως. Ομοίως, οι Ogdie και συνεργάτες [476] σε μία μελέτη κοόρτης με ψωριασική αρθρίτιδα (8706 ασθενείς), ρευματοειδή αρθρίτιδα (41.752 ασθενείς), ψωρίαση (138.424) και μη εκτεθειμένους μάρτυρες (81.573 ασθενείς), μετά από προσαρμογή για τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, διαπίστωσε ότι ο κίνδυνος σημαντικών ανεπιθύμητων καρδιακών συμβαμάτων ήταν αυξημένος στους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, που δεν λάμβαναν τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο και στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και σοβαρή ψωρίαση (ασθενείς με συνταγογραφημένο τουλάχιστον ένα αντιρευματικό, τροποποιητικό της νόσου φάρμακο). Οι ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου, ο κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν παρομοίως αυξημένος σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα χωρίς συνταγογραφούμενη αντιρευματική αγωγή και σε ασθενείς με σοβαρή ψωρίαση, αλλά ήταν σημαντικά υψηλότερος σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους είχε συνταγογραφηθεί ένα αντιρευματικό τροποποιητικό της νόσου φάρμακο. Ο κίνδυνος εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν επίσης σημαντικά αυξημένος σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα χωρίς τροποποιητική της νόσου αντιρευματική αγωγή, ο οποίος ήταν παρόμοια αυξημένος στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και σοβαρή ψωρίαση. Το ποσοστό των θανάτων καρδιαγγειακής αιτιολογίας ήταν σημαντικά αυξημένο μόνος στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και σοβαρή ψωρίαση. Μια άλλη μελέτη των Osto και συνεργατών [477] διερεύνησε τις επιδράσεις της ψωρίασης στη στεφανιαία μικροαγγειακή κυκλοφορία σε 56 νέους ασθενείς με ψωρίαση χωρίς

καρδιαγγειακή νόσο και σύγκρινε τα αποτελέσματα με αυτά 56 υγιών νέων δείχνοντας ότι η μικροκυκλοφορία των στεφανιαίων αγγείων των ψωριασικών ασθενών ήταν σημαντικά επηρεασμένη και σχετιζόταν με τη σοβαρότητα και την έκταση της ψωρίασης.

α. Ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA - Rheumatoid Arthritis).

Περίπου το 35-50% των θανάτων στους ασθενείς με RA οφείλεται σε καρδιαγγειακά συμβάματα τα οποία αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου, αφήνοντας στη δεύτερη θέση τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, με τα περισσότερα στοιχεία να δείχνουν ότι οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου δεν μπορούν να εξηγήσουν την υπερβολική προσβολή του καρδιαγγειακού συστήματος στην RA. Σε μια μελέτη διάρκειας οκτώ ετών, παρακολούθησης 236 ασθενών με RA, ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων ήταν 3,96 φορές μεγαλύτερος συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό, ακόμα και μετά από προσαρμογή για τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου, ο σχετικός κίνδυνος ελάχιστα μόνο τροποποιήθηκε και ήταν μεγαλύτερος κατά 3,17 φορές, παραμένοντας σημαντικά υψηλότερος συγκριτικά με αυτόν του γενικού πληθυσμού[464]. Υποστηρίζεται με αυτόν τον τρόπο η ύπαρξη ενός (πιθανού) διαφορετικού μηχανισμού στη δημιουργία της αθηρωμάτωσης που οδηγεί στην ταχύτερη αλλά και βαρύτερη εμφάνιση αυτής και των επιπλοκών της.

Στη RA, η πρωταρχική εστία της φλεγμονής είναι ο αρθρικός θύλακας. Από τον θύλακα, οι κυτταροκίνες μπορούν να απελευθερωθούν στη συστηματική κυκλοφορία, με τα επίπεδα διαφόρων προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως του TNF- α , της IL-1 β και της IL-6, να εντοπίζονται σε τιμές πολλαπλάσιες από τις φυσιολογικές. Αυτές οι κυτταροκίνες μπορούν να ασκούν τη δράση τους σε απομακρυσμένους ιστούς, όπως αυτόν του ήπατος, του λιπώδους ιστού, των σκελετικών μυών και του αγγειακού ενδοθηλίου προκαλώντας ένα ευρύ φάσμα προαθηρογόνων αλλαγών, επάγοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη, την ανάπτυξη δυσλιπιδαιμίας, το έντονο οξειδωτικό στρες και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία [478]. Η βαρύτητα της RA σχετίζεται με τρόπο ανάλογο με το μέγεθος των παραπάνω αλλαγών. Επίσης, η πρόωρη θνησιμότητα στην RA, η οποία οφείλεται σε παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος, σχετίζεται με τον αριθμό των αρθρώσεων που φλεγμαίνουν [479], υποστηρίζοντας ότι το μέγεθος και η διάρκεια της συστηματικής φλεγμονής στην RA είναι ιδιαίτερα επιβλαβής για το καρδιαγγειακό σύστημα. Παρατηρήσεις όπως η ταχεία βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη κατά την θεραπεία με στεροειδή στην RA [480] υποδηλώνουν την αιτιολογική σύνδεση μεταξύ της φλεγμονής και αντίστασης στην ινσουλίνη, αφού φυσιολογικά η χορήγηση στεροειδών έχει το αντίθετο αποτέλεσμα (επάγοντας ακόμα μεγαλύτερη αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη). Ο TNF- α μπορεί άμεσα να παρεμποδίζει την πρόσληψη γλυκόζης μέσω της δράσης της ινσουλίνης στους σκελετικούς μυς [481]. Επίσης τόσο ο TNF- α , όσο και η IL-6 διεγείρουν την λιπολύση και την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων [482] με τις υψηλές τιμές των ελεύθερων λιπαρών οξέων του πλάσματος να σχετίζονται με την παθοφυσιολογία της αντίστασης στην ινσουλίνη.

Στην RA και ιδιαίτερα κατά τις εξάρσεις της νόσου, έμμεσα στοιχεία υποδηλώνουν την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου, ένα απαραίτητο βήμα κατά την αθηρωματική

διαδικασία. Πιο συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί αύξηση της συγκέντρωσης αρκετών μορίων προσκόλλησης, όπως του ICAM και της E-selectin, καθώς επίσης και του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και του παράγοντα von Willebrand. [483],[484] . Επίσης, η αύξηση της συγκέντρωσης των sE-selectin, sL-selectin και του sICAM-1 έχει συσχετιστεί με την αύξηση των δεικτών φλεγμονής στην PA [483], [484], ενώ η πτώση του sICAM-1 συσχετίζεται με τη μείωση της τιμής CRP μετά από χορήγηση σουλφασαλαζίνης [484]. Μελέτες έχουν καταδείξει τη βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας μετά από χορήγηση anti-TNFα θεραπειών[485], εμπλέκοντας τον TNF-α ως βασικό μεσολαβητή της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην PA.

Ο TNF-α μεσολαβεί στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία προκαλώντας μείωση στην έκφραση της eNOS και της κυκλοοξυγενάσης-1 [486], παρεμποδίζει επίσης την αποικοδόμηση της ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης, ενός ενδογενούς αναστολέα της eNOS [487]. Τα επίπεδα της ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης (ADMA), τα οποία και αποτελούν πιθανό δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, εντοπίζονται αυξημένα σε ασθενείς με PA, και συσχετίζονται με τους αυξημένους φλεγμονώδεις δείκτες της νόσου, παραδόξως όμως, in vivo, δε φαίνεται να συσχετίζονται με την αγγειακή δυσλειτουργία και την αγγειακή μορφολογία [488], [489], [7]. Επιπλέον, ο TNF-α επάγει την έκφραση του ιστικού παράγοντα επί των μονοκυττάρων και πιθανώς και επί του ενδοθηλίου, εκκινώντας έτσι τον καταρράκτη πήξης, παράλληλα η IL-6 μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ινωδογόνου [490], ενώ συνολικά όλες οι οξειδωτικές διεργασίες στην PA είναι αυξημένες.

Οι ασθενείς με PA έχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο ισοδύναμο με εκείνο των σακχαροδιαβητικών [491] ,[492], [493]. Η μετανάλυση των Levy και συνεργατών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με PA παρουσιάζουν υπερβολικά υψηλό κίνδυνο εμφάνισης θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Ο κίνδυνος αυτός ήταν παρόμοιος μεταξύ των ασθενών με PA και αυτών με σακχαρώδη διαβήτη όπως κατέδειξε και μία Δανέζικη μελέτη κοόρτης [494], [495].

Δεδομένου ότι τα υπάρχοντα μοντέλα αξιολόγησης του καρδιαγγειακού κινδύνου που χρησιμοποιούνται για τον γενικό πληθυσμό υποτιμούν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στην PA, το 2009 η ειδική ομάδα EULAR(European League Against Rheumatism) συνέστησε ότι η εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου θα πρέπει να πολλαπλασιάζεται κατά 1,5 όταν υπάρχουν ορισμένα χαρακτηριστικά της νόσου, ενώ στις πρόσφατες συστάσεις της EULAR το 2017 συνεστήθη, ο σχετικός καρδιαγγειακός κίνδυνος να πολλαπλασιάζεται κατά 1,5 για όλους τους ασθενείς με PA[496], [497],[491], [492], [494]. Η οδηγία αυτή έχει ενσωματωθεί και στις τελευταίες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες πρόληψης των καρδιαγγειακών νόσων.

Στην PA, η αυξημένη φλεγμονή, καθώς και η δυσλειτουργία του ανοσιακού συστήματος θεωρείται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας και στην πρόοδο της καρδιαγγειακής νόσου. Ο αποτελεσματικός έλεγχος της νόσου και η αποτελεσματική καταστολή της φλεγμονής σε αυτούς τους ασθενείς συνδέεται με επιβράδυνση της αθηροσκλήρωσης, υποδεικνύοντας ότι η χρόνια φλεγμονή έχει επιβλαβή επίδραση στην ενδοθηλιακή λειτουργία, προάγοντας την αθηρογένεση και

την αρτηριοσκλήρωση [498], [499]. Η αιτιώδης σχέση μεταξύ της αθηροσκλήρωσης και της φλεγμονής και οι ομοιότητες των χρόνιων φλεγμονωδών διεργασιών και των απορρυθμισμένων ανοσολογικών αποκρίσεων που παρατηρούνται στις καρδιαγγειακές παθήσεις και στις χρόνιες φλεγμονώδεις ρευματολογικές παθήσεις, υποστηρίζουν περαιτέρω αυτή τη σύνδεση [500]. Στα ίδια συμπεράσματα κατέληξε και μια πιο πρόσφατη μετανάλυση[501], ενώ σε άλλη μετανάλυση που περιελάμβανε 16 μελέτες, φάνηκε ο αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου που επίσης έχουν αυτοί οι ασθενείς[502].

Οι Ambrosino και συνεργάτες, σε μια μετανάλυση κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με PA έχουν αυξημένη ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV - Pulse wave velocity) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Οι αλλοιώσεις παρατηρούνται ακόμη και σε νόσο πρώιμης φάσης και σχετίζονται με τη βαρύτητα της φλεγμονώδους κατάστασης [503]. Οι ίδιοι ερευνητές έδειξαν επίσης ότι η PA συσχετίζεται με αυξημένο πάχος των έσω-μέσου χιτώνων των καρωτίδων (cIMT - carotid intima-media thickness) και αυξημένη παρουσία αθηρωματικών πλακών σε αυτές [504].

Στη μελέτη των del Rincon και συνεργατών, η εξέλιξη της πάχυνσης του έσω-μέσου χιτώνα στη PA συσχετίστηκε με τη συστηματική φλεγμονή και τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου, ωστόσο, η πρόοδος της καρδιαγγειακής νόσου επιβραδύνθηκε μετά τον έλεγχο της PA και την καταστολή της φλεγμονής που αυτή προκαλούσε, υποστηρίζοντας έτσι ότι η χρόνια συστηματική φλεγμονή αποτελεί ανεξάρτητο επιβαρυντικό παράγοντα και έχει ουσιαστική επίδραση στην προαγωγή της αρτηριακής νόσου στην PA [505], [506],[507]. Αυτό υποστηρίζεται περαιτέρω από το γεγονός ότι η αυξημένη αθηρογένεση στην PA έχει αποδειχθεί ότι είναι ανεξάρτητη από την παρουσία κλασικών παραγόντων κινδύνου [508], [509].

Επίσης, δεδομένα από δύο πρόσφατες μεταanalύσεις έδειξαν ότι η ενδοθηλιακή λειτουργία που εκτιμάται από τη μεσολαβούμενη από τη ροή του αίματος διαστολή (FMD - flow-mediated dilation)- και θεωρείται ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας του κινδύνου καρδιαγγειακού συμβάματος- είναι μειωμένη στους ασθενείς με PA[510], [511].

Στην PA, πολλές από τις τοπικές και συστηματικές εκδηλώσεις φαίνεται να οφείλονται στην παραγωγή ποικιλίας κυτταροκινών εντός του φλεγμονώδους αρθρικού θύλακα, ιδιαίτερα του TNF-α, της IL-1 και IL-6 [512]. Η αναστολή της δράσης αυτών των κυτταροκινών αποτελεί βασική θεραπευτική επιλογή στην PA. Μεταξύ των προφλεγμονωδών κυτταροκινών που εμπλέκονται στην παθογένεση της PA, τα επίπεδα του TNFα και της IL-6 αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες που μπορούν να προβλέπουν επακόλουθα καρδιαγγειακά συμβάματα, υποδηλώνοντας μία άμεση επίδραση αυτών των κυτταροκινών στο ενδοθήλιο [513]. Η υπερέκφραση αυτών των κυτταροκινών στην PA μπορεί να είναι υπεύθυνη για τον μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο που έχουν αυτοί οι ασθενείς.

Η αυξημένη παραγωγή IFNγ στη PA, ως αποτέλεσμα του μεγάλου αριθμού των CD4 + CD28- κυττάρων που προάγουν την ενεργοποίηση των Th1 κυττάρων, θα μπορούσε επίσης να έχει κρίσιμο ρόλο στην επιτάχυνση της αθηροσκλήρωσης[514], [515]. Επιπλέον η TL1A, μια κυτταροκίνη η οποία ανήκει στην οικογένεια των TNF κυτταροκινών,

υπερεκφράζεται στο αρθρικό υγρό και στον αρθρικό ιστό ασθενών με PA με θετικό ρευματοειδή παράγοντα, και η έκφρασή της συσχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου [516], [517]. Τα επίπεδα του TL1A στον ορό συσχετίζονται επίσης με το μέγεθος των αθηρωματικών πλακών στις καρωτίδες, καθώς και τον σχηματισμό νέων πλακών υποδηλώνοντας τη συμμετοχή της TL1A στις αθηροσκληρωτικές διεργασίες στους ασθενείς με PA [518].

Επιπλέον, τόσο στην παθογένεση της αθηρωμάτωσης, όσο και της PA φαίνεται να εμπλέκεται το φλεγμονόσωμα NLRP3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3). Το φλεγμονόσωμα NLRP3 είναι ένα ενδοκυττάριο μόριο σηματοδότησης, το οποίο διεγείρεται μέσω των TLRs και του NFκB με αποτέλεσμα την παραγωγή κασπάσης 1 (η οποία μετατρέπει τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-1β και IL-18 στις ενεργές μορφές τους). Οι ενεργές μορφές τους, μπορούν και επηρεάζουν την ανάπτυξη και αποσταθεροποίηση των αθηρωματικών πλακών [519], [520]. Ταυτόχρονα, μελέτες έχουν καταδείξει τη συμμετοχή του φλεγμονοσώματος NLRP3 και της επακόλουθη έκκριση IL-1β, στην παθογένεση της PA καθώς η έκφραση του γονιδίου NLRP3 και τα επίπεδα της κασπάσης-1 και της IL-1β είναι αυξημένα στους ασθενείς με ενεργό PA [521], [522]. Ο ρόλος του φλεγμονόσώματος NLRP3 σε κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς στην αθηρωμάτωση και την PA υποστηρίζεται και από την μελέτη του Kastbom και συνεργατών που έδειξαν ότι γενετικές παραλλαγές του φλεγμονοσώματος NLRP3 αυξάνουν τον κίνδυνο παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου σε ασθενείς με PA [523].

Στη PA, υπάρχει παθολογικά υψηλή έκφραση φλεγμονωδών κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένων των TNF-α, IL-1 και IL-6 από τα αρθρικά μακροφάγα, ενώ συνεχώς αυξανόμενος όγκος δεδομένων υποστηρίζει το ρόλο των TLR στην επίμονη, προοδευτική ενεργοποίηση αυτών των μακροφάγων. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει αυξημένη έκφραση των TLR μέσα στις αρθρώσεις των ασθενών με PA όπως για παράδειγμα στους αρθρικούς ινοβλαστές και τα αρθρικά μακροφάγα [524], [525], [526].

Επομένως, τόσο η PA όσο και η αθηρωμάτωση χαρακτηρίζονται από χρόνια φλεγμονή, συσσώρευση μακροφάγων, δενδριτικών κυττάρων και B και T λεμφοκυττάρων που προκαλείται από την τοπική έκφραση των TLRs. Επιπλέον, η απελευθέρωση ενδογενών μορίων που συνδέονται στους TLR καθώς και κυτταροκινών, όπως ο TNFα και η IL-6, από τον φλεγμένον αρθρικό ιστό, μπορεί να ενεργοποιήσει περαιτέρω τα μακροφάγα στην αθηρωματική πλάκα και να εξηγήσει εν μέρει την αυξημένη εμφάνιση και σοβαρότητα της αθηροσκλήρωσης στην PA [524].

Σε μια μελέτη από τους Kerekes και συνεργάτες, η διαταραγμένη ενδοθηλιακή λειτουργία στους ασθενείς με PA, μετρούμενη με τη μεσολαβούμενη διαστολή από τη ροή του αίματος (FMD), συσχετίστηκε με τα επίπεδα της IFN-γ [527]. Αυτοάνοσοι φλεγμονώδεις μηχανισμοί, οι οποίοι περιλαμβάνουν τη συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων (λεμφοκυττάρων, μακροφάγων), την παρουσία αυτο-αντισωμάτων και την έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, χημειοκινών και μορίων προσκόλλησης, με συστηματική επίδραση στο αγγειακό ενδοθήλιο, οδηγούν στη μειωμένη σύνθεση του NO, πυροδοτώντας έναν καταρράκτη γεγονότων που οδηγεί στην ανάπτυξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και αύξησης του καρδιαγγειακού κινδύνου [528], [529].

Η μειωμένη φυσική δραστηριότητα, επακόλουθο του περιορισμού στην

κινητικότητα που προκαλεί η PA, επηρεάζει αρνητικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, αφού επιτείνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, την οξείδωση της LDL, συμβάλλει στη μείωση των επιπέδων της HDL και τον αθηροπροστατευτικών αντισωμάτων έναντι της φωσφορυλοχολίνης[530]. Επιπλέον, η χρόνια φλεγμονή οδηγεί σε οξειδωτικές μεταβολές της δομής της HDL, τροποποιώντας τη φυσιολογική αντιφλεγμονώδη, αντιοξειδωτική και καρδιοπροστατευτική λειτουργία της [531].

Οι ασθενείς με PA έχουν υψηλό επιπολασμό αρτηριακής υπέρτασης, που αποδίδεται εν μέρει στη χρήση ορισμένων αντιρευματικών φαρμάκων όπως τα κορτικοστεροειδή, τα ΜΣΑΦ, η κυκλοσπορίνη και η λεφλουνομίδη[532], [533],[534],[535]. Η αρτηριακή υπέρταση υποδιαγνώσκεται και υποθεραπεύεται στη PA, αυξάνοντας ακόμα περισσότερο τον κίνδυνο αθηροεμβολικής νόσου [536], [537]. Ταυτόχρονα, οι κυτταροκίνες όπως ο TNFα και η IL-6 επάγουν ένα περισσότερο αθηρογόνο λιπιδαιμικό προφίλ καθώς και την αντίσταση στην ινσουλίνη στους ασθενείς με PA [538], [539],[540]. Αυτό ενισχύεται από την παρατήρηση ότι, οι αντιφλεγμονώδεις θεραπείες με αντι-TNF-α παράγοντες βελτιώνουν την αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη και αυξάνουν τα επίπεδα της αθηροπροστατευτικής HDL, χωρίς ωστόσο να επιτυγχάνεται μακροπρόθεσμη βελτίωση του συνολικού αθηρωματικού δείκτη.

Στον αντίποδα, η θεραπεία με αντι-IL-6 παράγοντες φαίνεται να βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, όμως αυξάνει τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL και των τριγλυκεριδίων[541],[542]. Πιθανότατα αυτά τα αποτελέσματα οφείλονται στην αντιφλεγμονώδη δράση των θεραπειών και στην επακόλουθη καταστολή της φλεγμονώδους διεργασίας που σχετίζεται με την PA [543],[544], [545].

Η χρήση μεθοτρεξάτης συσχετίζεται ανεξάρτητα με μειωμένη τάση για ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου, ενώ παραδόξως, η μακροχρόνια έκθεση των ασθενών με PA σε γλυκοκορτικοειδή δε φαίνεται να συσχετίζεται με υψηλότερο επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου[546] [547].

Η χρήση στατινών φαίνεται να λειτουργεί πλειοτροπικά βελτιώνοντας όχι μόνο το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών αλλά ασκώντας παράλληλα αντιφλεγμονώδεις και ανοσοτροποποιητικές δράσεις, οδηγώντας σε ύφεση της φλεγμονής και μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου αλλά και σε βελτίωση των συμπτωμάτων της PA [548], [549], [550], [551]. Παραδόξως πάντως, σε μια πρόσφατη μελέτη, φαίνεται η χρήση στατινών να ενέχει μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη PA (κατά τον πρώτο χρόνο χορήγησης τους σε ασθενείς που έχουν γενετική προδιάθεση για εκδήλωση PA), κίνδυνος ο οποίος μειώνεται στα αναμενόμενα επίπεδα μετά τον πρώτο χρόνο χρήσης τους. Ενδεχομένως, αυτή η παρατήρηση να οφείλεται στην προσεκτικότερη παρακολούθηση των ασθενών μετά την έναρξη των στατινών που σε διαφορετική περίπτωση δε θα έμεναν αδιάγνωστοι. Περισσότερες μελέτες χρειάζονται στην αποσαφήνιση της αιτιολογικής συσχέτισης πρωτο-εκδήλωσης της PA και χορήγησης στατινών [552].

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το «λιπιδικό παράδοξο» κατά την ενεργό φάση της PA, όπου η παρουσία υπερβολικού φλεγμονώδους φορτίου οδηγεί σε μείωση της ολικής χοληστερόλης, της HDL και της LDL, ενώ ο καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι αυξημένος [541], [553], [554].

Η φλεγμονή μπορεί να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη του

μεταβολικού συνδρόμου, καθώς μπορεί να επηρεάζει τη μεταβολική ομοιόσταση. Το μεταβολικό σύνδρομο μπορεί παροδικά να εμφανιστεί σε άτομα κατά τη διάρκεια λοίμωξης, όπου η αυξημένη έκκριση TNF, IL-6 και IL-1 από μακροφάγα προκαλεί προσωρινή κατάσταση αντίστασης στην ινσουλίνη[554]. Η παρουσία μεταβολικού συνδρόμου στους ασθενείς με PA και ιδιαίτερα η αντίσταση στην ινσουλίνη που παρουσιάζουν είναι άμεσα συνδεδεμένη με την ενεργότητα της νόσου και την ανίχνευση υψηλότερων τιμών στους φλεγμονώδεις δείκτες της νόσου [555],[556],[557].

Τα παραπάνω δεδομένα καθιστούν φανερό ότι οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα, η υπερχοληστερολαιμία, η παχυσαρκία και η μειωμένη σωματική άσκηση που εμφανίζονται συνήθως στην PA, μπορούν μόνο μερικώς να εξηγήσουν τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο αυτών των ασθενών, υποδηλώνοντας έτσι τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει οι γενικευμένες φλεγμονώδεις διεργασίες της PA στην παθογένεση της αθηρωμάτωσης [558].

β. Αγκυλοποιητική Σπονδυλαρθρίτιδα (ΑΣ).

Η αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα είναι χρόνια νόσος της σπονδυλικής στήλης, ανήκει στην ομάδα των αυτοάνοσων νοσημάτων και προσβάλλει τις αρθρώσεις, τους πρόσθιους επιμήκεις συνδέσμους της σπονδυλικής στήλης, τις ιερολαγόνιες αρθρώσεις και σπανιότερα αρθρώσεις των άνω και κάτω άκρων ή παρεγχυματικά όργανα (σπλήνα, νεφρούς κτλ). Είναι επίσης γνωστή και ως νόσος του Bechterew ή σύνδρομο Bechterew ή νόσος Marie Strumpell. Τα συμπτώματα συχνά εμφανίζονται με εξάρσεις και υφέσεις. Η ανάπτυξη της ΑΣ πιστεύεται ότι έχει πολυπαραγοντική βάση, ενώ έχει βρεθεί μια ισχυρή συσχέτιση με το αντιγόνο ιστοσυμβατότητας HLA-B27, αφού η πλειοψηφία (σχεδόν το 90%) των ατόμων με ΑΣ φέρει το αντιγόνο, ενώ μόνο το 5-8% των ατόμων χωρίς νόσο φέρει το αντιγόνο στην επιφάνεια των κυττάρων τους. Στις ΗΠΑ, το 7% του πληθυσμού φέρει το HLA-B27 γονίδιο, ενώ μόνο το 1% εξ αυτών τελικά νοσεί. Στη βόρεια Σκανδιναβία (Λαπωνία), μόνο το 1,8% του πληθυσμού έχει ΑΣ, ενώ το 24% του γενικού πληθυσμού φέρει το HLA-B27. Πρόσφατα, δύο άλλα γονίδια ταυτοποιήθηκαν ότι συνδέονται με την ΑΣ. Τα γονίδια ARTS1 και IL23R τα οποία φαίνεται να επηρεάζουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού. Η νόσος εμφανίζεται σε νεαρή ηλικία (15-30 ετών) με συμπτώματα που συχνά συγχέονται με εκείνα άλλων ρευματικών ή νευρολογικών παθήσεων, όπως ο πόνος στην ιερολαγόνια χώρα με επέκταση στα κάτω άκρα. Είναι πιο κοινή στους άνδρες με την αναλογία ανδρών προς γυναίκες σύμφωνα με το ελληνικό ίδρυμα ρευματολογίας να εκτιμάται περίπου στο 6:1 και τη μέση ηλικία έναρξης της νόσου τα 26 έτη.

Οι ασθενείς με ΑΣ παρουσιάζουν 1,8 φορές αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας καρδιαγγειακής αιτιολογίας [499], [559], [560], [561]. Μελέτες αναφέρουν αυξημένο κίνδυνο οξέος στεφανιαίου επεισοδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με ΑΣ, σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου, παρατήρηση που επιβεβαιώνεται σε πρόσφατη μετανάλυση που περιελάμβανε 18 μελέτες [562], [563],[564],[565]. Άλλη μια πρόσφατη μετανάλυση 12 ελεγχόμενων μελετών σχετικά με την υποκλινική

αθηροσκλήρωση στην ΑΣ, έδειξε συνολικά αυξημένο, συνδυασμένο πάχος του έσω και του μέσου χιτώνα (IMT- intima and media thickness) συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου. Ωστόσο αυτό δεν ήταν εμφανές στις μελέτες που περιελάμβαναν ασθενείς με χαμηλή ενεργότητα της νόσου (μέσος όρος BASDAI < 4 Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ή στις μελέτες όπου περισσότεροι του 50% των ασθενών με ΑΣ λάμβαναν θεραπεία με αντί-TNF παράγοντες, [498], [7] υποδεικνύοντας έτσι τη σχέση μεταξύ ενεργότητας της νόσου και της φλεγμονώδους διεργασίας με την αυξημένη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και πάχυνση των αγγείων. Παραδόξως, τα συνολικά στοιχεία από 5 μελέτες έδειξαν ότι το συνολικό αθηρωματικό φορτίο των καρωτίδων σε ασθενείς με ΑΣ συγκρινόμενων με τις ομάδες ελέγχου δεν ήταν αυξημένο. Στην ίδια μελέτη, η ελαστικότητα των καρωτίδων και της αορτής ήταν παρόμοιες μεταξύ των ασθενών με ΑΣ και της ομάδας ελέγχου, στοιχεία τα οποία έρχονται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών, όπου η ελαστικότητα της αορτής και η ενδοθηλιακή λειτουργία, αξιολογούμενες βάσει της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (PWV) και της μεσολαβούμενης, από τη ροή του αίματος, διαστολής (FMD) ήταν επηρεασμένες [498], [566], [567] [568]. Ωστόσο, η αρτηριοσκλήρυνση η οποία αξιολογήθηκε βάσει του δείκτη Aix (augmentation index) συσχετίστηκε με την τιμή της CRP και την ενεργότητα της νόσου σύμφωνα με το ASDAS σκορ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) υποστηρίζοντας ότι η ενεργότητα της νόσου επηρεάζει άμεσα με τον μελλοντικό καρδιαγγειακό κίνδυνο των ασθενών με ΑΣ μέσω των αγγειακών προσαρμογών που προκαλεί [569].

Σχετικά με την εκδήλωση μεταβολικού συνδρόμου, αν και τα δεδομένα είναι πιο περιορισμένα στους ασθενείς με ΑΣ συγκριτικά με αυτά των ασθενών με ΡΑ, έχει βρεθεί υψηλότερος επιπολασμός ο οποίος σχετίζεται με τον βαθμό ενεργότητας της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, αρκετές μελέτες, καθώς και μία μετανάλυση 15 μελετών ελέγχου περιπτώσεων (case control studies), έδειξαν πώς οι ασθενείς με ΑΣ παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης και χαμηλότερα επίπεδα HDL και είναι συχνότερα καπνιστές και επομένως είναι πιο επιρρεπείς στην αθηρωμάτωση συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου [570],[571],[572]. Αυτά τα δεδομένα εναρμονίζονται με τις υπάρχουσες γνώσεις οι οποίες υποστηρίζουν τη σύνδεση μεταξύ φλεγμονής, φλεγμονωδών κυτταροκινών και αθηρωμάτωσης, όπως για παράδειγμα της συμμετοχής του TNF-α ο οποίος εμπλέκεται στην παθογένεση της ΑΣ, και την διαταραχή του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών με ΑΣ.

γ. Ψωρίαση – Ψωριασική Αρθρίτιδα.

Η ψωρίαση είναι μια ανοσομεσολαβούμενη δερματική νόσος που επηρεάζει το 2-3% του πληθυσμού[27]. Το 14-30% των ατόμων που πάσχουν από ψωρίαση θα επηρεαστούν από φλεγμονώδη αρθρίτιδα η οποία μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική βλάβη των αρθρώσεων και αναπηρία [573],[574]. Συννοσηρότητες όπως η κατάθλιψη, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου,[575] συνδέονται με την ψωριασική ασθένεια. Επίσης, η πρόσφατη βιβλιογραφία επεσήμανε

τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο των ασθενών με ψωριασική νόσο [576], [577],[578],[579] .

Διάφορες μελέτες έχουν βρει ότι ο επιπολασμός της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, ο οποίος αξιολογήθηκε μέσω της μεσολαβούμενης από την ροή του αίματος διαστολή της βραγχιόνιας αρτηρίας (flow-mediated dilation), είναι αυξημένος σε ασθενείς με ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα (PsA- Psoriatic arthritis) [580], [581].

Η ιντερλευκίνη 17 (IL-17), μια βασική κυτταροκίνη που ενοχοποιείται στην παθογένεση της ψωριασικής νόσου, έχει συνδεθεί με τον σχηματισμό ενεργών ειδών οξυγόνου (ROS) και με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε πειραματικό μοντέλο ποντικού με δερματική πάθηση που ομοιάζει με αυτή της ψωρίασης, παρέχοντας μια πιθανή σχέση μεταξύ της ψωριασικής νόσου και των αρχικών φάσεων της αθηρογένεσης [582].

Οι ασθενείς με ψωριασική νόσο έχουν υψηλότερη τάση να αναπτύσσουν δυσλιπιδαιμία, με υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων και χαμηλότερα επίπεδα HDL [583]. Επιπλέον, η λειτουργικότητα της HDL είναι επηρεασμένη, οδηγώντας σε αυξημένη παραγωγή οξειδωμένων λιπιδικών σωματιδίων, επιτείνοντας το προφλεγμονώδες περιβάλλον εντός του τοιχώματος των αγγείων [584]. Η λειτουργικότητα της HDL βελτιώνεται μετά από αποτελεσματική θεραπεία της ψωρίασης, γεγονός το οποίο παρέχει μια άλλη πιθανή σχέση μεταξύ ψωρίασης και αθηρογένεσης [585].

Η αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα στην ψωριασική νόσο μπορεί να αποδοθεί εν μέρει στον υψηλό επιπολασμό των μεταβολικών ανωμαλιών, όπως η αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και το διαταραγμένο λιπιδαιμικό προφίλ που παρουσιάζουν αυτοί οι ασθενείς [586]. Η παχυσαρκία ίσως να μπορεί να συνδέει αυτές τις μεταβολικές ανωμαλίες και την ψωριασική νόσο, αφού οι ασθενείς με PsA και ψωρίαση τείνουν να είναι βαρύτεροι συγκριτικά με τα άτομα χωρίς νόσο, και τους ασθενείς με PA [587]. Η παχυσαρκία επίσης έχει βρεθεί πως σχετίζεται με χειρότερη ανταπόκριση και έκβαση στη θεραπεία της ψωρίασης και της PsA [588], ενώ ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου τείνει να είναι υψηλότερος σε ασθενείς με συνυπάρχουσα PsA και ψωρίαση από ότι σε ασθενείς που έχουν μόνο ψωρίαση [589], [590]. Αυτά τα ευρήματα μπορεί να αντικατοπτρίζουν εν μέρει την επίδραση των θεραπειών, όπως της χρήση κορτιζόνης και των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, που χρησιμοποιούνται, τη μειωμένη σωματική δραστηριότητα λόγω των προσβεβλημένων αρθρώσεων και του υψηλότερου φλεγμονώδους φορτίου, ως αποτέλεσμα της συνδυασμένης επίδρασης της ψωριασικής αρθρίτιδας και της δερματικής ψωρίασης.

Τα άτομα με ψωρίαση στην πρωτοβουλία Ψωρίασης της Γιούτα (Utah Psoriasis Initiative) είχαν υψηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας, καπνίσματος, διαβήτη, κατάθλιψης και ποιότητας ύπνου. Οι διαταραχές του ύπνου στους ψωριασικούς ασθενείς θεωρήθηκε αρχικά ότι οφείλονταν στον κνησμό, σε διαταραχή του ύπνου οφειλόμενη σε νοσοκομειακή νοσηλεία, και την κατάθλιψη ή τον αλκοολισμό που αντιμετώπιζαν οι ασθενείς αυτοί. Ωστόσο, μια μικρή μελέτη έδειξε ότι 9 εκ των 25 ασθενών παρουσίαζαν υπνική άπνοια, η οποία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου. Διαταραχές του ύπνου όπως η υπνική άπνοια και η ναρκοληψία αυξάνουν τα επίπεδα των φλεγμονωδών κυτταροκινών στον ορό, όπως της IL-6 και του TNF-α και

επιφέρουν επιδείνωση στην αντίσταση της ινσουλίνης. Άτομα με ψωριασική αρθρίτιδα και ψωρίαση είχαν αυξημένα ποσοστά διαταραχών ύπνου [591], και είναι πιθανό, μέρος του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου που διατρέχουν αυτοί οι ασθενείς να μπορεί να αποδοθεί εκεί.

Ο βαθμός καρδιαγγειακού κινδύνου σχετίζεται με την έκταση της νόσου, την ηλικία έναρξης και την βαρύτητα αυτής. Όσο μικρότερη είναι η ηλικία έναρξης της ψωρίασης, μεγαλύτερη η έκταση που καταλαμβάνει και βαρύτερη η μορφή της, τόσο μεγαλύτερος είναι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος. Το ίδιο φαίνεται να ισχύει και για την PsA, όπου ο αριθμός των προσβεβλημένων αρθρώσεων και η βαρύτητα της αρθρίτιδας φαίνεται να επηρεάζει την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, αν και τα δεδομένα που υπάρχουν για την PsA είναι λιγότερα συγκριτικά με αυτά της ψωρίασης ή της ρευματοειδούς αρθρίτιδας [576].

Μελέτες έχουν καταδείξει πως οι ασθενείς με ψωρίαση έχουν υψηλότερες παραμέτρους αρτηριακής δυσκαμψίας (arterial stiffness parameters)[592]. Τα άτομα με ψωρίαση επιπλέον, έχουν σημαντικά μεγαλύτερο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (cIMT - carotid-intima media thickness) σε σύγκριση με τα άτομα της ομάδας ελέγχου [593] ενώ οι ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα έχουν σημαντικά υψηλότερες τιμές cIMT σε σύγκριση με ασθενείς με ψωρίαση. Πλέον οι τελευταίες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες, συμπεριλαμβάνουν ως οδηγία την προσαρμογή του σχετικού καρδιαγγειακού κινδύνου για την σοβαρή ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα κάνοντας λόγο για σχετικό κίνδυνο παραπλήσιο με αυτόν της ρευματοειδούς αρθρίτιδας όπου χρησιμοποιείται ένας συντελεστής πολλαπλασιασμού 1,4-1,5 για την καλύτερη πρόβλεψη του μελλοντικού καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ και κατά τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του αμερικανικού κολεγίου καρδιολογίας του 2019 (American College of Cardiology/American Heart Association prevention guidelines) η ψωρίαση χαρακτηρίστηκε ως μια κατάσταση που ενισχύει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών παθήσεων[594].

δ. Παθοφυσιολογικές διαδικασίες ψωριασικής νόσου – αθηρωμάτωσης.

Η ψωρίαση και η αθηροσκλήρωση είναι παθήσεις στις οποίες τα Th1 και τα Th17 λεμφοκύτταρα έχουν αναπόσπαστο ρόλο στην παθογένεση και πρόοδο τους. Τα ρυθμιστικά Treg λεμφοκύτταρα τα οποία φυσιολογικά ασκούν αντιφλεγμονώδη και ανοσορυθμιστική δράση, εμφανίζουν τροποποιημένες λειτουργίες και στις δύο νόσους. Τα κοινά ανοσολογικά μονοπάτια των 2 παθήσεων, παρέχουν την βάση των μηχανισμών που ενδεχομένως θα μπορούσαν να εξηγήσουν τον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων που παρατηρείται στους ψωριασικούς ασθενείς [595].

Η ψωρίαση και η αθηροσκλήρωση μοιράζονται πολλούς παρόμοιους φλεγμονώδεις μηχανισμούς. Στην ψωρίαση η τοπική δράση του TNF-α εκκινεί έναν καταρράκτη ανοσολογικών προσαρμογών της φυσικής και επίκτητης ανοσίας οι οποίες ως αποτέλεσμα έχουν τον υπέρμετρο πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ψωριασικών πλακών [595]. Επιπλέον, η ενεργοποίηση της φυσικής ανοσίας, επάγει την φλεγμονή και οδηγεί στην διαφοροποίηση των T

λεμφοκυττάρων προς τον Th1 φαινότυπο [596]. Η ψωρίαση κατά βάση θεωρείται μια αντίδραση Th1 τύπου κατά την οποία τα Th1 κύτταρα ενεργοποιούν τα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα και τα κυτταροτοξικά CD8+ T λεμφοκύτταρα [597]. Στις ψωριασικές πλάκες κυτταροκίνες τύπου Th1 όπως η INF- γ , ο TNF- α καθώς και η IL-2, ενεργοποιούν τα κερατινοκύτταρα και διεγείρουν την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως του TNF- α , της IL-1b και της IL-6 [598]. Η μετανάστευση των T κυττάρων από την κυκλοφορία στο χόριο του δέρματος απαιτεί αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα της μικροαγγείωσης του δέρματος, κατά τις φλεγμονώδεις καταστάσεις, μπορούν να τροποποιούν την έκφραση πληθώρας μορίων προσκόλλησης, όπως για παράδειγμα την έκφραση της E-selectin, η οποία είναι αυξημένη στον φλεγμένον δερματικό ιστό και χρησιμοποιείται ως συνδέτης των T κύτταρα μνήμης. Επίσης, τα κερατινοκύτταρα στις ψωριασικές πλάκες εκφράζουν το μόριο προσκόλλησης ICAM-1 [599],[600] το οποίο συνήθως δεν ανευρίσκεται στο δέρμα ασθενών χωρίς ψωρίαση. Η πρόσδεση των T κυττάρων σε αυτά τα μόρια προσκόλλησης, προκαλεί αύξηση της μετανάστευσης των T κυττάρων στο χόριο με την επιστράτευση των Th1 κυττάρων από το χόριο στην επιδερμίδα αποτελεί σημείο κλειδί στην παθογένεση της ψωρίασης [601].

Τόσο η ψωρίαση, όσο και η αθηρωμάτωση, παρουσιάζουν κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς κατά την μετανάστευση των ανοσοκυττάρων από το αίμα στις ψωριασικές ή στις αθηρωματικές πλάκες, αφού κατά την προσκόλληση και μετανάστευση των T κυττάρων εμπλέκονται τα ίδια μόρια προσκόλλησης. Σε γενικές γραμμές και στις 2 καταστάσεις, ανοσοκύτταρα προσκολλώνται στον ενδοθήλιο χρησιμοποιώντας τα ίδια η παραπλήσια μόρια. Στην συνέχεια, χρησιμοποιώντας τους ίδιους μηχανισμούς, τα κύτταρα μεταναστεύουν στον υποενδοθηλιακό χώρο (αθηρωμάτωση) και στο χόριο (ψωρίαση) και συντηρούν την τοπική φλεγμονή, παράγοντας τις ίδιες κατηγορίες κυτταροκινών, με αποτέλεσμα την προσέλκυση και νέων ανοσιακών κυττάρων. Δημιουργείται έτσι ένας φαύλος κύκλος, όπου η φλεγμονή προκαλεί την επιστράτευση νέων κυττάρων και η επιστράτευση νέων κυττάρων επάγει περισσότερη φλεγμονή, αφού τα Treg, τα οποία δυνητικά θα μπορούσαν να περιορίσουν την φλεγμονή και στις δύο καταστάσεις, δυσλειτουργούν. Παράλληλα με αυτές τις διαδικασίες, η τοπική έκκριση κυτταροκινών από αυτά τα κύτταρα, στην περίπτωση της ψωρίασης προκαλεί τον υπέρμετρο πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων και την ταχεία κίνηση αυτών προς την επιφάνεια του δέρματος, ενώ στην περίπτωση της αθηρωμάτωσης τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων και την μετανάστευση τους προς τον υποενδοθηλιακό χώρο. Το απώτερο αποτέλεσμα όλων αυτών των αποδιοργανωμένων ανοσιακών αποκρίσεων είναι στην μία περίπτωση είναι η δημιουργία των ψωριασικών πλακών, ενώ στην άλλη περίπτωση η δημιουργία των αθηρωματικών πλακών [595]. Αυτό το παθογενετικό μοντέλο συσχετίζει εν μέρει τις διαδικασίες παθογένεσης αυτών των δύο καταστάσεων και θα μπορούσε σε μικροσκοπικό επίπεδο να δικαιολογήσει τον μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο και την υψηλότερη αθηρωμάτωση που διατρέχουν οι ασθενείς με ψωριασική νόσο. [602],[603] .

Πιο συγκεκριμένα ως προς την ψωρίαση, τα μυελοειδή δένδριτικά κύτταρα εκκρίνουν IL-12 και IL-23, οι οποίες ως αποτέλεσμα προκαλούν τη διαφοροποίηση των T-

κυττάρων προς του τύπους Th1 και Th17. Τα Th1 κύτταρα στις ψωριασικές πλάκες εκκρίνουν TNF-α και INF-γ οδηγώντας στην ενεργοποίηση των κερατινοκυττάρων, με αποτέλεσμα να πολλαπλασιάζονται και να εκφράζουν μόρια προσκόλλησης όπως ICAM-1, που φυσιολογικά δεν εντοπίζονται σε αυτόν τον τύπο ιστού. Τα Th17 εκκρίνουν IL-17 και IL-22, οι οποίες επάγουν τόσο τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων όσο και την νεοαγγείωση της ψωριασικής πλάκας. Τα μειωμένα επίπεδα των Treg κυττάρων, οδηγούν σε μειωμένα επίπεδα TGF-β, κάτι που επάγει την ενεργοποίηση των Th1 και Th17 κυττάρων ακόμα περισσότερο[576].

Οι παραπάνω σχέσεις υποστηρίζονται από πολλές μελέτες παρατήρησης και θεραπείας αυτών των καταστάσεων. Τόσο η ψωρίαση όσο και η PsA, παρόμοια με άλλες συστηματικές φλεγμονώδεις καταστάσεις, συνδέθηκαν με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων [604]. Μια πρόσφατη μετανάλυση 75 μελετών παρατήρησης διαπίστωσε ότι η ψωρίαση σχετίζεται με σχετικό κίνδυνο (RR – Risk Ratio) 1,4 [95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 1,2-1,7] για καρδιαγγειακή νόσο συνολικά, RR 1,5 (95% CI 1,2 -1,9) για την ισχαιμική καρδιοπάθεια, συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI), της στηθάγχης ή πάθησης των στεφανιαίων αρτηριών, και RR 1,5 (95% CI 1,2-1,8) για την περιφερική αρτηριακή νόσο [605].

Αν και υπάρχει λιγότερος καρδιαγγειακός κίνδυνος στην PsA σε σύγκριση με αυτόν στην ψωρίαση, αρκετές μελέτες έδειξαν παρόμοια τάση [606],[607]. Ο Ahlehoff και συνεργάτες, χρησιμοποίησαν το Εθνικό Μητρώο Ασθενών της Δανίας για να αξιολογήσουν την καρδιαγγειακή νοσηρότητα σε ασθενείς με ψωρίαση και PsA. Διαπίστωσαν, ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με PsA ήταν υψηλότερος από τον γενικό πληθυσμό (RR 1,84, 95% CI 1,11-3,06) και ήταν παρόμοιος με τον κίνδυνο που είχαν ασθενείς με σοβαρή ψωρίαση [608]. Ένας διαφορετικός σχεδιασμός μελέτης που χρησιμοποίησε τη βάση δεδομένων της Εθνικής Ασφάλισης Υγείας (NHI - National Health Insurance) από την Ταϊβάν αξιολόγησε τον καρδιαγγειακό κίνδυνο ασθενών με PsA σε μια μελέτη κοόρτης ασθενών με ψωρίαση. Οι συγγραφείς ανέφεραν προσαρμοσμένο RR 1,82 (95% CI 1,17-2,82) για την ανάπτυξη αγγειακού εγκεφαλικού ή καρδιαγγειακού επεισοδίου σε ασθενείς με PsA και ψωρίαση, σε σύγκριση με τον πληθυσμό αναφοράς ασθενών που είχαν μόνο ψωρίαση [609]. Συνολικά, παρόλο που απαιτούνται περισσότερες πληροφορίες από πληθυσμιακές πηγές, φαίνεται ότι οι ασθενείς με PsA διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό και ο κίνδυνος, είναι παρόμοιος με τον κίνδυνο των ασθενών με σοβαρή ψωρίαση.

Μερικές μελέτες διαπίστωσαν μια διασταυρούμενη συσχέτιση μεταξύ των μετρήσεων της δραστηριότητας της PsA και της έκτασης της αθηροσκλήρωσης, σε συνάρτηση του αριθμού των λευκοκυττάρων, της συνολικής αξιολόγησης του ασθενούς, της ΤΚΕ και της συμμετοχής της σπονδυλικής στήλης [610], [611]. Σύμφωνα με αυτά τα αποτελέσματα, η συστηματική φλεγμονή, όπως εκτιμήθηκε από την ΤΚΕ και την CRP, συσχετίστηκε σημαντικά με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία αξιολογήθηκε μετρώντας την εξαρτώμενη από την ροή αγγειοδιαστολή της βραχιόνιας αρτηρίας σε ασθενείς με PsA [612]. Οι Rose και συνεργάτες χρησιμοποίησαν τομογραφία εκπομπής φθοριοδεοξυγλυκόζης (FDG-PET / CT - fluorodeoxyglucose Positron emission tomography

-computed tomography) για να αξιολογήσουν την αγγειακή φλεγμονή σε 65 ασθενείς με ψωριασική νόσο [613]. Διαπίστωσαν ότι η ιερολαγονίτιδα συσχετίζεται με αυξημένη αγγειακή φλεγμονή μετά από προσαρμογή για τους παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και την PsA.

Οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν ότι η χρήση μεθοτρεξάτης και αντιTNF-α παραγόντων μπορεί έχει προστατευτική δράση, μειώνοντας τα καρδιαγγειακά συμβάματα, ενώ η μεθοτρεξάτη συσχετίζεται σταθερά με μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και σε ασθενείς με RA[614], [615]. Αντιθέτως, οι Ramonda και συνεργάτες ανέφεραν αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (IMT) και καμία βελτίωση της μεσολαβούμενης από τη ροή του αίματος διαστολή της βραχιόνιας αρτηρίας, παρά την παρατηρούμενη κλινική βελτίωση της νόσου μετά από δύο χρόνια θεραπείας με αναστολείς TNFα ασθενών με PsA [616].

Μια πρόσφατη ανάλυση δεδομένων από μια εθνική βάση δεδομένων της Δανίας συνέκρινε τη σχέση μεταξύ της χρήσης βιολογικών και μη βιολογικών συστηματικών φαρμάκων για την ψωρίαση και τα καρδιαγγειακά επεισόδια. Η χρήση αναστολέων TNF-α και μεθοτρεξάτης συσχετίστηκε με προστατευτικό αποτέλεσμα σε σύγκριση με τα τοπικά φάρμακα και τη φωτοθεραπεία (RR 0,46, 95% CI 0,22-0,98 και 0,56, 95% CI 0,42-0,76, αντίστοιχα), ενώ για τις νεότερες θεραπείες, δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της θεραπείας με αναστολείς της IL-23/12 και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων [617].

Η σοβαρότητα της ψωρίασης, μετρούμενη με την κλίμακα PASI (Psoriasis Area and Severity Index score), συσχετίστηκε με μεγαλύτερη αγγειακή φλεγμονή κατά την έναρξη των μετρήσεων. Καρδιολογική μελέτη στο JAMA ανέφερε ότι ασθενείς που πέτυχαν τουλάχιστον 75% μείωση της φλεγμονής του δέρματος, συνοδεύοντας από 11% μείωση στην αγγειακή φλεγμονή τους ($P < 0,003$) [618].

Μελέτη που περιελάμβανε 128 ασθενείς και 128 μάρτυρες χωρίς διαφορές στην ηλικία, το φύλο ή τον ΔΜΣ μεταξύ των δύο ομάδων μελέτης, έδειξε ότι η προσθήκη σιμβαστατίνης (40 mg / d) από του στόματος χορηγούμενη, στην τοπική θεραπεία με αλοιφή καλσιποτριόλης / βηταμεθαζόνης, οδήγησε σε καλύτερο έλεγχο της ψωρίασης, ενώ οδήγησε και σε μείωση του αθηρωματικού φορτίου, λόγω μείωσης της LDL [619]. Η θεραπεία με στατίνες αξίζει περαιτέρω διερεύνηση, αφού φαίνεται να συμβάλλουν τόσο στη μείωση της ενεργότητας της ψωριασικής νόσου, όσο και στην μείωση της φλεγμονής, μέσα από ποικίλες ανοσοτροποποιητικές δράσεις. Στην ίδια κατεύθυνση κινούνται και τα ευρήματα της μελέτης JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin - αιτιολόγηση για τη χρήση στατινών στην πρωτοβάθμια πρόληψη: Μια δοκιμή παρέμβασης που αξιολογεί τη ροσουβαστατίνη) μελέτη η οποία έδειξε ότι άτομα με αυξημένη hsCRP $2.0 > \text{mg/dL}$ αλλά χωρίς υπερλιπιδαιμία (χαμηλά επίπεδα χαμηλής LDL-c) ωφελούνται από τη θεραπεία με στατίνες[5]. Στη μελέτη αυτή, τα άτομα που έλαβαν rosuvastatin είχαν μειωμένους αριθμούς μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, νοσηλείας για ασταθή στηθάγχη, επαναγγείωση και επιβεβαιωμένο θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια περίπου κατά 44% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ενώ σημειώθηκε πτώση της τιμής της hsCRP [5], άλλο ένα στοιχείο που συνηγορεί υπέρ των ανοσοτροποποιητικών/αντιφλεγμονωδών επιδράσεων των

στατινών και των πιθανών εφαρμογών τους στις συστηματικές φλεγμονώδεις παθήσεις, αφού όχι μόνο βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών αλλά φαίνεται να είναι σε θέση να τροποποιήσει την ίδια την φλεγμονώδη νόσο (πχ ψωρίαση, PsA, ρευματοειδή αρθρίτιδα), παρέχοντας έτσι πιθανό τριπλό όφελος, 1) βελτίωσης του λιπιδαιμικού προφίλ, 2) μείωσης της φλεγμονώδους διαδικασίας κατά την διαδικασία της αθηρωμάτωσης στο ενδοθήλιο των αγγείων, 3) τροποποίηση της πορείας και της βαρύτητας των φλεγμονωδών συστηματικών παθήσεων.

11. Σύνοψη.

Η αθηρωμάτωση αποτελεί χρόνια φλεγμονώδη πάθηση η οποία προσβάλλει τις αρτηρίες μεσαίου και μεγάλου μεγέθους. Μπορεί να αρχίζει ήδη από την πρώτη δεκαετία της ζωής και εξελίσσεται καθ' όλη την διάρκεια αυτής. Αποτελεί χρόνια διαδικασία και σε αντίθεση με παλαιότερες θεωρίες σύμφωνα με τις οποίες ήταν ο απότοκος της σταδιακής συσσώρευσης χοληστερόλης στο αρτηριακό τοίχωμα, πλέον είναι ξεκάθαρη η συμμετοχή των κυττάρων της φυσικής και επίκτητης ανοσίας κατά την έναρξη και εξέλιξη της. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί σημείο κλειδί στην αιτιοπαθογένεση αυτής. Οι συστηματικές φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η ψωριασική νόσος, επηρεάζουν δυσμενώς την πορεία της αθηρωμάτωσης, αφού το αυξημένο φλεγμονώδες φορτίο που επικρατεί, επάγει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, οδηγώντας σε πρωιμότερη έναρξη, ταχύτερη εξέλιξη, και περισσότερες επιπλοκές. Οι ήδη υπάρχουσες μέθοδοι εκτίμησης, συχνά αποτυγχάνουν να προβλέψουν τον πραγματικό μελλοντικό καρδιαγγειακό κίνδυνο που διατρέχουν οι ασθενείς με υποκείμενες φλεγμονώδεις παθήσεις. Η συνδυασμένη χρήση των ίδιων μεθόδων συναρτήσει του επίπεδου των προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως του TNF- α , της IL-6, της IL-1 και της hsCRP θα μπορούσε να προσφέρει σημαντικά στοιχεία για την ενεργότητα της νόσου, την ανταπόκριση στις θεραπείες και την καλύτερη εκτίμηση του μελλοντικού καρδιαγγειακού κινδύνου, με την hsCRP να αποτελεί τον καλύτερα μελετημένο αλλά και πιο εύχρηστο βιοδείκτη. Μελέτες όπως η CANTOS, η JUPITER, η ATHEROMA και η CIRT έχουν επιβεβαιώσει την επίδραση της συστηματικής φλεγμονής στην αθηρωματική διαδικασία και στις επιπλοκές αυτής. Η χρήση των στατινών, ενός αντιλιπιδαιμικού φαρμάκου με πλειοτρόπες αντιφλεγμονώδεις δράσεις, φαίνεται να μπορεί να μειώσει τον μελλοντικό καρδιαγγειακό κίνδυνο όχι μόνο μέσω ρύθμισης των επιπέδων της χοληστερόλης, αλλά δρώντας συνεργικά με τις θεραπείες των φλεγμονωδών παθήσεων, μπορεί να οδηγήσει στην μείωση του φλεγμονώδους φορτίου και να προσφέρει καλύτερο έλεγχο των υποκείμενων φλεγμονωδών νοσημάτων. Καλύτερα σχεδιασμένες, μελλοντικές προοπτικές μελέτες, που θα αξιολογούν τόσο την επίδραση των νέων ανοσοτροποποιητικών θεραπειών, όσο και των στατινών, πιθανόν να μπορέσουν να δώσουν πιο ολοκληρωμένες απαντήσεις πάνω στις αλληλεπιδράσεις της συστηματικής φλεγμονής και της αθηρωμάτωσης καθώς και στα διασταυρούμενα οφέλη από τον έλεγχο τους.

12. Βιβλιογραφία.

References

1. Cliff, W.J., *Blood vessels*. Biological structure and function ; 6. 1976, Cambridge ; New York : Cambridge University Press, 1976
2. Johnson, P.C., *The Peripheral circulation*. A Wiley medical publication. 1978: Wiley (1978).
3. Rhodin, *Architecture of the vessel wall*, in *Handbook of Physiology*. 1980: American Physiology Society.
4. Sary, H.C., et al., *A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association*. *Circulation*, 1995. **92**(5): p. 1355-74.
5. Mora, S. and P.M. Ridker, *Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)--can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention?* *Am J Cardiol*, 2006. **97**(2A): p. 33A-41A.
6. Sary, H.C., et al., *A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995. **15**(9): p. 1512-31.
7. Arida, A., et al., *Systemic Inflammatory Response and Atherosclerosis: The Paradigm of Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases*. *Int J Mol Sci*, 2018. **19**(7).
8. Yusuf, S., et al., *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study*. *Lancet*, 2004. **364**(9438): p. 937-52.
9. Borissoff, J.I., H.M. Spronk, and H. ten Cate, *The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis*. *N Engl J Med*, 2011. **364**(18): p. 1746-60.
10. King, C.R., et al., *Short sleep duration and incident coronary artery calcification*. *Jama*, 2008. **300**(24): p. 2859-66.
11. Bhatt, D.L. and E.J. Topol, *Need to test the arterial inflammation hypothesis*. *Circulation*, 2002. **106**(1): p. 136-40.
12. Provost, E.B., et al., *Carotid intima-media thickness, a marker of subclinical atherosclerosis, and particulate air pollution exposure: the meta-analytical evidence*. *PLoS One*, 2015. **10**(5): p. e0127014.
13. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, E. and A. Treatment of High Blood Cholesterol in, *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report*. *Circulation*, 2002. **106**(25): p. 3143-421.
14. Grundy, S.M., et al., *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines*. *Circulation*, 2004. **110**(2): p. 227-39.
15. Soran, H., et al., *HDL functionality*. *Curr Opin Lipidol*, 2012. **23**(4): p. 353-66.
16. Nordestgaard, B.G., et al., *Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status*. *Eur Heart J*, 2010. **31**(23): p. 2844-53.

17. Hegele, R.A., et al., *The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management*. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014. **2**(8): p. 655-66.
18. Rask-Madsen, C. and G.L. King, *Proatherosclerotic mechanisms involving protein kinase C in diabetes and insulin resistance*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005. **25**(3): p. 487-96.
19. Walcher, D. and N. Marx, *Advanced glycation end products and C-peptide-modulators in diabetic vasculopathy and atherogenesis*. *Semin Immunopathol*, 2009. **31**(1): p. 103-11.
20. Park, Y.M., et al., *Insulin promotes macrophage foam cell formation: potential implications in diabetes-related atherosclerosis*. *Lab Invest*, 2012. **92**(8): p. 1171-80.
21. Chobanian, A.V., et al., *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report*. *JAMA*, 2003. **289**(19): p. 2560-72.
22. Lawes, C.M., et al., *Global burden of blood-pressure-related disease, 2001*. *Lancet*, 2008. **371**(9623): p. 1513-8.
23. Paravicini, T.M. and R.M. Touyz, *NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities*. *Diabetes Care*, 2008. **31** **Suppl 2**: p. S170-80.
24. Alberti, K.G., et al., *Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity*. *Circulation*, 2009. **120**(16): p. 1640-5.
25. Albaugh, G., et al., *Nicotine induces mononuclear leukocyte adhesion and expression of adhesion molecules, VCAM and ICAM, in endothelial cells in vitro*. *Ann Vasc Surg*, 2004. **18**(3): p. 302-7.
26. Ambrose, J.A. and R.S. Barua, *The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **43**(10): p. 1731-7.
27. Esper, R.J., et al., *Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal*. *Cardiovasc Diabetol*, 2006. **5**: p. 4.
28. Giannitsi, S., et al., *Endothelial dysfunction and heart failure: A review of the existing bibliography with emphasis on flow mediated dilation*. *JRSM Cardiovasc Dis*, 2019. **8**: p. 2048004019843047.
29. Luscher, T.F. and M. Barton, *Biology of the endothelium*. *Clin Cardiol*, 1997. **20**(11 Suppl 2): p. II-3-10.
30. Mohan, S., et al., *IkappaBalpha-dependent regulation of low-shear flow-induced NF-kappa B activity: role of nitric oxide*. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2003. **284**(4): p. C1039-47.
31. de Winther, M.P., et al., *Nuclear factor kappaB signaling in atherogenesis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005. **25**(5): p. 904-14.
32. Kitta, Y., et al., *Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **53**(4): p. 323-30.
33. Davies, P.F., *Flow-mediated endothelial mechanotransduction*. *Physiol Rev*, 1995. **75**(3): p. 519-60.
34. Gimbrone, M.A., Jr., et al., *Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis*. *Ann N Y Acad Sci*, 2000. **902**: p. 230-9; discussion 239-40.
35. Feng, Q. and T. Hedner, *Endothelium-derived relaxing factor (EDRF) and nitric oxide (NO). I. Physiology, pharmacology and pathophysiological implications*. *Clinical Physiology*, 1990. **10**(5): p. 407-426.
36. Flammer, A.J. and T.F. Luscher, *Human endothelial dysfunction: EDRFs*. *Pflugers Arch*, 2010. **459**(6): p. 1005-13.
37. Deanfield, J., et al., *Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on*

- Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension*. J Hypertens, 2005. **23**(1): p. 7-17.
38. Lane, H.A., J.C. Smith, and J.S. Davies, *Noninvasive assessment of preclinical atherosclerosis*. Vasc Health Risk Manag, 2006. **2**(1): p. 19-30.
 39. Kawashima, S. and M. Yokoyama, *Dysfunction of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Atherosclerosis*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2004. **24**(6): p. 998-1005.
 40. Su, Y., et al., *Endothelial Dysfunction in Impaired Fasting Glycemia, Impaired Glucose Tolerance, and Type 2 Diabetes Mellitus*. The American Journal of Cardiology, 2008. **102**(4): p. 497-498.
 41. Harrison, D.G., et al., *Restoration of endothelium-dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis*. J Clin Invest, 1987. **80**(6): p. 1808-11.
 42. John, S., et al., *Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study*. Circulation, 1998. **98**(3): p. 211-6.
 43. Mancini, G.B., et al., *Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study*. Circulation, 1996. **94**(3): p. 258-65.
 44. Levine, G.N., et al., *Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease*. Circulation, 1996. **93**(6): p. 1107-13.
 45. Stein, J.H., et al., *Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease*. Circulation, 1999. **100**(10): p. 1050-5.
 46. Ramasamy, I., *Recent advances in physiological lipoprotein metabolism*. Clin Chem Lab Med, 2014. **52**(12): p. 1695-727.
 47. von Zychlinski, A., et al., *Absolute quantification of apolipoproteins and associated proteins on human plasma lipoproteins*. J Proteomics, 2014. **106**: p. 181-90.
 48. Steinmetz, A., et al., *Human apolipoprotein A-IV binds to apolipoprotein A-I/A-II receptor sites and promotes cholesterol efflux from adipose cells*. J Biol Chem, 1990. **265**(14): p. 7859-63.
 49. Qu, J., et al., *Apolipoprotein A-IV: A Multifunctional Protein Involved in Protection against Atherosclerosis and Diabetes*. Cells, 2019. **8**(4).
 50. Ooi, E.M., et al., *Apolipoprotein C-III: understanding an emerging cardiovascular risk factor*. Clin Sci (Lond), 2008. **114**(10): p. 611-24.
 51. Puglielli, L., R.E. Tanzi, and D.M. Kovacs, *Alzheimer's disease: the cholesterol connection*. Nat Neurosci, 2003. **6**(4): p. 345-51.
 52. Liu, C.C., et al., *Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy*. Nat Rev Neurol, 2013. **9**(2): p. 106-18.
 53. Saito, H., S. Lund-Katz, and M.C. Phillips, *Contributions of domain structure and lipid interaction to the functionality of exchangeable human apolipoproteins*. Prog Lipid Res, 2004. **43**(4): p. 350-80.
 54. Wang, X., D.M. Driscoll, and R.E. Morton, *Molecular cloning and expression of lipid transfer inhibitor protein reveals its identity with apolipoprotein F*. J Biol Chem, 1999. **274**(3): p. 1814-20.
 55. Koren, E., W.J. McConathy, and P. Alaupovic, *Isolation and characterization of simple and complex lipoproteins containing apolipoprotein F from human plasma*. Biochemistry, 1982. **21**(21): p. 5347-51.
 56. Fazio, S. and M.F. Linton, *Regulation and Clearance of Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins*, in *Clinical Lipidology*. 2009. p. 11-25.
 57. Anant, S. and N.O. Davidson, *Identification and regulation of protein components of the apolipoprotein B mRNA editing enzyme. A complex event*. Trends Cardiovasc Med, 2002. **12**(7): p. 311-7.

58. Bertolini, S., et al., *Clinical Expression of Familial Hypercholesterolemia in Clusters of Mutations of the LDL Receptor Gene That Cause a Receptor-Defective or Receptor-Negative Phenotype*. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2000. **20**(9).
59. Linton, M.F., et al., *Hepatic apo E expression is required for remnant lipoprotein clearance in the absence of the low density lipoprotein receptor*. *J Clin Invest*, 1998. **101**(8): p. 1726-36.
60. Raffai, R.L., et al., *Hepatocyte-derived ApoE is more effective than non-hepatocyte-derived ApoE in remnant lipoprotein clearance*. *J Biol Chem*, 2003. **278**(13): p. 11670-5.
61. Kannel, W.B., et al., *Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study*. *Ann Intern Med*, 1961. **55**: p. 33-50.
62. Stamler, J., D. Wentworth, and J.D. Neaton, *Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*. *JAMA*, 1986. **256**(20): p. 2823-8.
63. Castelli, W.P., et al., *Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study*. *JAMA*, 1986. **256**(20): p. 2835-8.
64. Keys, A., et al., *The diet and 15-year death rate in the seven countries study*. *Am J Epidemiol*, 1986. **124**(6): p. 903-15.
65. Steinberg, D., *In celebration of the 100th anniversary of the lipid hypothesis of atherosclerosis*. *J Lipid Res*, 2013. **54**(11): p. 2946-9.
66. Williams, K.J. and I. Tabas, *The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995. **15**(5): p. 551-61.
67. Camejo, G., et al., *Characterization and properties of a lipoprotein-complexing proteoglycan from human aorta*. *Atherosclerosis*, 1980. **35**(3): p. 307-20.
68. Iverius, P.H., *The interaction between human plasma lipoproteins and connective tissue glycosaminoglycans*. *J Biol Chem*, 1972. **247**(8): p. 2607-13.
69. Boren, J., et al., *Identification of the principal proteoglycan-binding site in LDL. A single-point mutation in apo-B100 severely affects proteoglycan interaction without affecting LDL receptor binding*. *J Clin Invest*, 1998. **101**(12): p. 2658-64.
70. Skalen, K., et al., *Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis*. *Nature*, 2002. **417**(6890): p. 750-4.
71. Flood, C., et al., *Identification of the proteoglycan binding site in apolipoprotein B48*. *J Biol Chem*, 2002. **277**(35): p. 32228-33.
72. Flood, C., et al., *Molecular mechanism for changes in proteoglycan binding on compositional changes of the core and the surface of low-density lipoprotein-containing human apolipoprotein B100*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004. **24**(3): p. 564-70.
73. Tabas, I., et al., *Lipoprotein lipase and sphingomyelinase synergistically enhance the association of atherogenic lipoproteins with smooth muscle cells and extracellular matrix. A possible mechanism for low density lipoprotein and lipoprotein(a) retention and macrophage foam cell formation*. *J Biol Chem*, 1993. **268**(27): p. 20419-32.
74. Devlin, C.M., et al., *Acid sphingomyelinase promotes lipoprotein retention within early atheromata and accelerates lesion progression*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008. **28**(10): p. 1723-30.
75. Guo, L., et al., *Identification of novel bioactive aldehyde-modified phosphatidylethanolamines formed by lipid peroxidation*. *Free Radic Biol Med*, 2012. **53**(6): p. 1226-38.
76. Guo, Z., et al., *Changes in expression of antioxidant enzymes affect cell-mediated LDL oxidation and oxidized LDL-induced apoptosis in mouse aortic cells*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001. **21**(7): p. 1131-8.
77. Steinbrecher, U.P. and P.H. Pritchard, *Hydrolysis of phosphatidylcholine during LDL oxidation is mediated by platelet-activating factor acetylhydrolase*. *J Lipid Res*, 1989. **30**(3): p. 305-15.

78. Tjoelker, L.W., et al., *Anti-inflammatory properties of a platelet-activating factor acetylhydrolase*. *Nature*, 1995. **374**(6522): p. 549-53.
79. Watson, A.D., et al., *Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein*. *J Clin Invest*, 1995. **96**(6): p. 2882-91.
80. Durrington, P.N., B. Mackness, and M.I. Mackness, *Paraoxonase and atherosclerosis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001. **21**(4): p. 473-80.
81. Hazen, S.L. and J.W. Heinecke, *3-Chlorotyrosine, a specific marker of myeloperoxidase-catalyzed oxidation, is markedly elevated in low density lipoprotein isolated from human atherosclerotic intima*. *J Clin Invest*, 1997. **99**(9): p. 2075-81.
82. George, J. and A.D. Struthers, *Role of urate, xanthine oxidase and the effects of allopurinol in vascular oxidative stress*. *Vasc Health Risk Manag*, 2009. **5**(1): p. 265-72.
83. Aviram, M., et al., *Activation of NADPH oxidase required for macrophage-mediated oxidation of low-density lipoprotein*. *Metabolism*, 1996. **45**(9): p. 1069-79.
84. Miyoshi, T., et al., *Deficiency of inducible NO synthase reduces advanced but not early atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice*. *Life Sci*, 2006. **79**(6): p. 525-31.
85. Upston, J.M., J. Neuzil, and R. Stocker, *Oxidation of LDL by recombinant human 15-lipoxygenase: evidence for alpha-tocopherol-dependent oxidation of esterified core and surface lipids*. *J Lipid Res*, 1996. **37**(12): p. 2650-61.
86. Ezaki, M., J.L. Witztum, and D. Steinberg, *Lipoperoxides in LDL incubated with fibroblasts that overexpress 15-lipoxygenase*. *J Lipid Res*, 1995. **36**(9): p. 1996-2004.
87. Bergmark, C., et al., *A novel function of lipoprotein [a] as a preferential carrier of oxidized phospholipids in human plasma*. *J Lipid Res*, 2008. **49**(10): p. 2230-9.
88. Renu Virmani (Editor), J.N.E., Martin B. Leon (Editor), James T. Willerson (Editor), *The Vulnerable Atherosclerotic Plaque: Strategies for Diagnosis and Management*. 2006: Blackwell Publishing 384.
89. Tsimikas, S., 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**(3): p. 360-70.
90. Tsimikas, S., et al., *High-dose atorvastatin reduces total plasma levels of oxidized phospholipids and immune complexes present on apolipoprotein B-100 in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL trial*. *Circulation*, 2004. **110**(11): p. 1406-12.
91. Rodenburg, J., et al., *Oxidized low-density lipoprotein in children with familial hypercholesterolemia and unaffected siblings: effect of pravastatin*. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **47**(9): p. 1803-10.
92. Tsimikas, S., et al., *Oxidized phospholipids predict the presence and progression of carotid and femoral atherosclerosis and symptomatic cardiovascular disease: five-year prospective results from the Bruneck study*. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **47**(11): p. 2219-28.
93. Wang, J., et al., *The level of malondialdehyde-modified LDL and LDL immune complexes in patients with rheumatoid arthritis*. *Clin Biochem*, 2009. **42**(13-14): p. 1352-7.
94. Kondo, A., et al., *Influence of fibrate treatment on malondialdehyde-modified LDL concentration*. *Clin Chim Acta*, 2004. **339**(1-2): p. 97-103.
95. Podrez, E.A., et al., *Identification of a novel family of oxidized phospholipids that serve as ligands for the macrophage scavenger receptor CD36*. *J Biol Chem*, 2002. **277**(41): p. 38503-16.
96. Sokolov, A.V., et al., *Revealing binding sites for myeloperoxidase on the surface of human low density lipoproteins*. *Chem Phys Lipids*, 2011. **164**(1): p. 49-53.
97. Huang, Y., et al., *Myeloperoxidase, paraoxonase-1, and HDL form a functional ternary complex*. *J Clin Invest*, 2013. **123**(9): p. 3815-28.
98. May-Zhang, L.S., et al., *Modification by isolevuglandins, highly reactive gamma-ketoaldehydes, deleteriously alters high-density lipoprotein structure and function*. *J Biol Chem*, 2018. **293**(24): p. 9176-9187.

99. Brennan, M.L., et al., *Increased atherosclerosis in myeloperoxidase-deficient mice*. J Clin Invest, 2001. **107**(4): p. 419-30.
100. Baldus, S., et al., *Endothelial transcytosis of myeloperoxidase confers specificity to vascular ECM proteins as targets of tyrosine nitration*. J Clin Invest, 2001. **108**(12): p. 1759-70.
101. Ferrante, G., et al., *High levels of systemic myeloperoxidase are associated with coronary plaque erosion in patients with acute coronary syndromes: a clinicopathological study*. Circulation, 2010. **122**(24): p. 2505-13.
102. Michowitz, Y., et al., *Usefulness of serum myeloperoxidase in prediction of mortality in patients with severe heart failure*. Isr Med Assoc J, 2008. **10**(12): p. 884-8.
103. Dolley, G., et al., *Myeloperoxidase gene sequence variations are associated with low-density-lipoprotein characteristics*. J Hum Genet, 2008. **53**(5): p. 439-446.
104. Nikpoor, B., et al., *A functional myeloperoxidase polymorphic variant is associated with coronary artery disease in French-Canadians*. Am Heart J, 2001. **142**(2): p. 336-9.
105. Puntoni, M., et al., *Myeloperoxidase modulation by LDL apheresis in familial hypercholesterolemia*. Lipids Health Dis, 2011. **10**: p. 185.
106. Karakas, M., et al., *Myeloperoxidase is associated with incident coronary heart disease independently of traditional risk factors: results from the MONICA/KORA Augsburg study*. J Intern Med, 2012. **271**(1): p. 43-50.
107. McGeachie, M., et al., *Integrative predictive model of coronary artery calcification in atherosclerosis*. Circulation, 2009. **120**(24): p. 2448-54.
108. Burdon, K.P., et al., *Human lipoxigenase pathway gene variation and association with markers of subclinical atherosclerosis in the diabetes heart study*. Mediators Inflamm, 2010. **2010**: p. 170153.
109. Jurgens, G., et al., *Modification of human serum low density lipoprotein by oxidation--characterization and pathophysiological implications*. Chem Phys Lipids, 1987. **45**(2-4): p. 315-36.
110. Greaves, D.R., P.J. Gough, and S. Gordon, *Recent progress in defining the role of scavenger receptors in lipid transport, atherosclerosis and host defence*. Curr Opin Lipidol, 1998. **9**(5): p. 425-32.
111. van Berkel, T.J., et al., *LDL receptor-independent and -dependent uptake of lipoproteins*. Atherosclerosis, 1995. **118 Suppl**: p. S43-50.
112. Goldstein, J.L., et al., *Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1979. **76**(1): p. 333-7.
113. Brown, M.S. and J.L. Goldstein, *Receptor-mediated endocytosis: insights from the lipoprotein receptor system*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1979. **76**(7): p. 3330-7.
114. Brown, M.S. and J.L. Goldstein, *A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis*. Science, 1986. **232**(4746): p. 34-47.
115. Linton, M.F. and S. Fazio, *Macrophages, inflammation, and atherosclerosis*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2003. **27 Suppl 3**: p. S35-40.
116. Seo, J.W., et al., *Macrophage Differentiation from Monocytes Is Influenced by the Lipid Oxidation Degree of Low Density Lipoprotein*. Mediators Inflamm, 2015. **2015**: p. 235797.
117. Jovinge, S., et al., *Human monocytes/macrophages release TNF-alpha in response to Ox-LDL*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1996. **16**(12): p. 1573-9.
118. Frostegard, J., et al., *Platelet-activating factor and oxidized LDL induce immune activation by a common mechanism*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997. **17**(5): p. 963-8.
119. Terkeltaub, R., et al., *Oxidized LDL induces monocytic cell expression of interleukin-8, a chemokine with T-lymphocyte chemotactic activity*. Arterioscler Thromb, 1994. **14**(1): p. 47-53.
120. Wang, G.P., et al., *Oxidized low density lipoprotein and very low density lipoprotein enhance expression of monocyte chemoattractant protein-1 in rabbit peritoneal exudate macrophages*. Atherosclerosis, 1997. **133**(1): p. 31-6.

121. Huang, Y.H., J. Ronnelid, and J. Frostegard, *Oxidized LDL induces enhanced antibody formation and MHC class II-dependent IFN-gamma production in lymphocytes from healthy individuals*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995. **15**(10): p. 1577-83.
122. Sedgwick, J.B., et al., *Oxidized low-density lipoprotein activates migration and degranulation of human granulocytes*. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2003. **29**(6): p. 702-9.
123. Hashimoto, K., et al., *Oxidized LDL specifically promotes the initiation of monocyte invasion during transendothelial migration with upregulated PECAM-1 and downregulated VE-cadherin on endothelial junctions*. *Atherosclerosis*, 2007. **194**(2): p. e9-17.
124. Ishikawa, K., et al., *Induction of heme oxygenase-1 inhibits the monocyte transmigration induced by mildly oxidized LDL*. *J Clin Invest*, 1997. **100**(5): p. 1209-16.
125. Han, K.H., et al., *Lysophosphatidylcholine up-regulates CXCR4 chemokine receptor expression in human CD4 T cells*. *J Leukoc Biol*, 2004. **76**(1): p. 195-202.
126. Takei, A., Y. Huang, and M.F. Lopes-Virella, *Expression of adhesion molecules by human endothelial cells exposed to oxidized low density lipoprotein. Influences of degree of oxidation and location of oxidized LDL*. *Atherosclerosis*, 2001. **154**(1): p. 79-86.
127. Vielma, S.A., et al., *Oxidized LDL further enhances expression of adhesion molecules in Chlamydomydia pneumoniae-infected endothelial cells*. *J Lipid Res*, 2004. **45**(5): p. 873-80.
128. Khan, B.V., et al., *Modified low density lipoprotein and its constituents augment cytokine-activated vascular cell adhesion molecule-1 gene expression in human vascular endothelial cells*. *J Clin Invest*, 1995. **95**(3): p. 1262-70.
129. Leitinger, N., et al., *Structurally similar oxidized phospholipids differentially regulate endothelial binding of monocytes and neutrophils*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999. **96**(21): p. 12010-5.
130. Vora, D.K., et al., *Induction of P-selectin by oxidized lipoproteins. Separate effects on synthesis and surface expression*. *Circ Res*, 1997. **80**(6): p. 810-8.
131. Berliner, J.A., et al., *Induction of chemotactic cytokines by minimally oxidized LDL*. *Adv Exp Med Biol*, 1993. **351**: p. 13-8.
132. Ramkhalawon, B., et al., *Hypoxia induces netrin-1 and Unc5b in atherosclerotic plaques: mechanism for macrophage retention and survival*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013. **33**(6): p. 1180-8.
133. Baird, S.K., M.B. Hampton, and S.P. Gieseg, *Oxidized LDL triggers phosphatidylserine exposure in human monocyte cell lines by both caspase-dependent and -independent mechanisms*. *FEBS Lett*, 2004. **578**(1-2): p. 169-74.
134. Reid, V.C., S.J. Hardwick, and M.J. Mitchinson, *Fragmentation of DNA in P388D1 macrophages exposed to oxidised low-density lipoprotein*. *FEBS Lett*, 1993. **332**(3): p. 218-20.
135. Hardwick, S.J., et al., *Apoptosis in human monocyte-macrophages exposed to oxidized low density lipoprotein*. *J Pathol*, 1996. **179**(3): p. 294-302.
136. Oinuma, T., T. Yamada, and I. Sakurai, *Effects of copper-zinc type superoxide dismutase on the proliferation and migration of cultured vascular smooth muscle cells induced by oxidized low density lipoprotein*. *J Atheroscler Thromb*, 1997. **4**(2): p. 79-84.
137. Liu, J., et al., *Oxidized low-density lipoprotein increases the proliferation and migration of human coronary artery smooth muscle cells through the upregulation of osteopontin*. *Int J Mol Med*, 2014. **33**(5): p. 1341-7.
138. Cherepanova, O.A., et al., *Oxidized phospholipids induce type VIII collagen expression and vascular smooth muscle cell migration*. *Circ Res*, 2009. **104**(5): p. 609-18.
139. Kiyan, Y., et al., *oxLDL induces inflammatory responses in vascular smooth muscle cells via urokinase receptor association with CD36 and TLR4*. *J Mol Cell Cardiol*, 2014. **66**: p. 72-82.
140. Liu, A., et al., *Induction of dendritic cell-mediated T-cell activation by modified but not native low-density lipoprotein in humans and inhibition by annexin a5: involvement of heat shock proteins*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015. **35**(1): p. 197-205.

141. Horkko, S., et al., *Immunological responses to oxidized LDL*. Free Radic Biol Med, 2000. **28**(12): p. 1771-9.
142. Greig, F.H., S. Kennedy, and C.M. Spickett, *Physiological effects of oxidized phospholipids and their cellular signaling mechanisms in inflammation*. Free Radic Biol Med, 2012. **52**(2): p. 266-80.
143. Maiolino, G., et al., *The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts*. Mediators Inflamm, 2013. **2013**: p. 714653.
144. Miller, Y.I., et al., *Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors*. Curr Opin Lipidol, 2003. **14**(5): p. 437-45.
145. Linton, M.R.F., et al., *The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis*, in *Endotext*, K.R. Feingold, et al., Editors. 2000: South Dartmouth (MA).
146. Investigators, A.-H., et al., *Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy*. N Engl J Med, 2011. **365**(24): p. 2255-67.
147. Schwartz, G.G., et al., *Effects of Dalcetrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome*. New England Journal of Medicine, 2012. **367**(22): p. 2089-2099.
148. Group, H.T.C., *HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropirant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment*. Eur Heart J, 2013. **34**(17): p. 1279-91.
149. Voight, B.F., et al., *Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study*. Lancet, 2012. **380**(9841): p. 572-80.
150. Ross, R., *Atherosclerosis--an inflammatory disease*. N Engl J Med, 1999. **340**(2): p. 115-26.
151. Brown, M.S. and J.L. Goldstein, *Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis*. Annu Rev Biochem, 1983. **52**: p. 223-61.
152. Jakubzick, C.V., G.J. Randolph, and P.M. Henson, *Monocyte differentiation and antigen-presenting functions*. Nat Rev Immunol, 2017. **17**(6): p. 349-362.
153. Williams, J.W., et al., *Macrophage Biology, Classification, and Phenotype in Cardiovascular Disease: JACC Macrophage in CVD Series (Part 1)*. J Am Coll Cardiol, 2018. **72**(18): p. 2166-2180.
154. Palis, J., et al., *Development of erythroid and myeloid progenitors in the yolk sac and embryo proper of the mouse*. Development, 1999. **126**(22): p. 5073-84.
155. Palis, J. and M.C. Yoder, *Yolk-sac hematopoiesis: the first blood cells of mouse and man*. Exp Hematol, 2001. **29**(8): p. 927-36.
156. Schulz, C., et al., *A Lineage of Myeloid Cells Independent of Myb and Hematopoietic Stem Cells*. Science, 2012. **336**(6077): p. 86-90.
157. Frame, J.M., K.E. McGrath, and J. Palis, *Erythro-myeloid progenitors: "definitive" hematopoiesis in the conceptus prior to the emergence of hematopoietic stem cells*. Blood Cells Mol Dis, 2013. **51**(4): p. 220-5.
158. Mass, E., et al., *Specification of tissue-resident macrophages during organogenesis*. Science, 2016. **353**(6304): p. aaf4238-aaf4238.
159. Hoeffel, G., et al., *C-Myb(+) erythro-myeloid progenitor-derived fetal monocytes give rise to adult tissue-resident macrophages*. Immunity, 2015. **42**(4): p. 665-78.
160. Samokhvalov, I.M., N.I. Samokhvalova, and S.-i. Nishikawa, *Cell tracing shows the contribution of the yolk sac to adult haematopoiesis*. Nature, 2007. **446**(7139): p. 1056-1061.
161. Stremmel, C., et al., *Yolk sac macrophage progenitors traffic to the embryo during defined stages of development*. Nature Communications, 2018. **9**(1).
162. Haniffa, M., et al., *Differential rates of replacement of human dermal dendritic cells and macrophages during hematopoietic stem cell transplantation*. The Journal of Experimental Medicine, 2009. **206**(2): p. 371-385.
163. Eguíluz-Gracia, I., et al., *Long-term persistence of human donor alveolar macrophages in lung transplant recipients*. Thorax, 2016. **71**(11): p. 1006-1011.

164. Nayak, D.K., et al., *Long-Term Persistence of Donor Alveolar Macrophages in Human Lung Transplant Recipients That Influences Donor-Specific Immune Responses*. American Journal of Transplantation, 2016. **16**(8): p. 2300-2311.
165. Gautier, E.L., et al., *Local apoptosis mediates clearance of macrophages from resolving inflammation in mice*. Blood, 2013. **122**(15): p. 2714-2722.
166. van de Laar, L., et al., *Yolk Sac Macrophages, Fetal Liver, and Adult Monocytes Can Colonize an Empty Niche and Develop into Functional Tissue-Resident Macrophages*. Immunity, 2016. **44**(4): p. 755-68.
167. Misharin, A.V., et al., *Monocyte-derived alveolar macrophages drive lung fibrosis and persist in the lung over the life span*. The Journal of Experimental Medicine, 2017. **214**(8): p. 2387-2404.
168. Ziegler-Heitbrock, L., et al., *Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood*. Blood, 2010. **116**(16): p. e74-e80.
169. Yona, S., et al., *Fate mapping reveals origins and dynamics of monocytes and tissue macrophages under homeostasis*. Immunity, 2013. **38**(1): p. 79-91.
170. Gautier, E.L., C. Jakubzick, and G.J. Randolph, *Regulation of the Migration and Survival of Monocyte Subsets by Chemokine Receptors and Its Relevance to Atherosclerosis*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2009. **29**(10): p. 1412-1418.
171. Serbina, N.V. and E.G. Pamer, *Monocyte emigration from bone marrow during bacterial infection requires signals mediated by chemokine receptor CCR2*. Nat Immunol, 2006. **7**(3): p. 311-7.
172. Patel, A.A., et al., *The fate and lifespan of human monocyte subsets in steady state and systemic inflammation*. The Journal of Experimental Medicine, 2017. **214**(7): p. 1913-1923.
173. Jakubzick, C., et al., *Minimal differentiation of classical monocytes as they survey steady-state tissues and transport antigen to lymph nodes*. Immunity, 2013. **39**(3): p. 599-610.
174. Auffray, C., et al., *Monitoring of Blood Vessels and Tissues by a Population of Monocytes with Patrolling Behavior*. Science, 2007. **317**(5838): p. 666-670.
175. Carlin, L.M., et al., *Nr4a1-dependent Ly6C(low) monocytes monitor endothelial cells and orchestrate their disposal*. Cell, 2013. **153**(2): p. 362-75.
176. Marcovecchio, P.M., et al., *Scavenger Receptor CD36 Directs Nonclassical Monocyte Patrolling Along the Endothelium During Early Atherogenesis*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2017. **37**(11): p. 2043-2052.
177. Quintar, A., et al., *Endothelial Protective Monocyte Patrolling in Large Arteries Intensified by Western Diet and Atherosclerosis*. Circulation Research, 2017. **120**(11): p. 1789-1799.
178. Williams, J.W., G.J. Randolph, and B.H. Zinselmeyer, *A Polecat's View of Patrolling Monocytes*. Circulation Research, 2017. **120**(11): p. 1699-1701.
179. Steinberg, D., *Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime*. Nat Med, 2002. **8**(11): p. 1211-7.
180. Witztum, J.L. and D. Steinberg, *The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: does it hold for humans?* Trends Cardiovasc Med, 2001. **11**(3-4): p. 93-102.
181. Koenen, R.R. and C. Weber, *Chemokines: established and novel targets in atherosclerosis*. EMBO Mol Med, 2011. **3**(12): p. 713-25.
182. Tacke, F., et al., *Monocyte subsets differentially employ CCR2, CCR5, and CX3CR1 to accumulate within atherosclerotic plaques*. J Clin Invest, 2007. **117**(1): p. 185-94.
183. Wan, W., et al., *Genetic deletion of chemokine receptor Ccr6 decreases atherogenesis in ApoE-deficient mice*. Circ Res, 2011. **109**(4): p. 374-81.
184. van Gils, J.M., et al., *Endothelial expression of guidance cues in vessel wall homeostasis dysregulation under proatherosclerotic conditions*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013. **33**(5): p. 911-9.

185. Hu, S., et al., *Vascular Semaphorin 7A Upregulation by Disturbed Flow Promotes Atherosclerosis Through Endothelial beta1 Integrin*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018. **38**(2): p. 335-343.
186. Averill, L.E., R.C. Meagher, and R.G. Gerrity, *Enhanced monocyte progenitor cell proliferation in bone marrow of hyperlipemic swine*. *Am J Pathol*, 1989. **135**(2): p. 369-77.
187. Feldman, D.L., et al., *Leukocytosis in rabbits with diet-induced atherosclerosis*. *Arterioscler Thromb*, 1991. **11**(4): p. 985-94.
188. Swirski, F.K., et al., *Ly-6Chi monocytes dominate hypercholesterolemia-associated monocytosis and give rise to macrophages in atheromata*. *J Clin Invest*, 2007. **117**(1): p. 195-205.
189. Yvan-Charvet, L., et al., *ATP-binding cassette transporters and HDL suppress hematopoietic stem cell proliferation*. *Science*, 2010. **328**(5986): p. 1689-93.
190. Dutta, P., et al., *Myocardial infarction accelerates atherosclerosis*. *Nature*, 2012. **487**(7407): p. 325-9.
191. Nagareddy, P.R., et al., *Hyperglycemia promotes myelopoiesis and impairs the resolution of atherosclerosis*. *Cell Metab*, 2013. **17**(5): p. 695-708.
192. Distel, E., et al., *miR33 inhibition overcomes deleterious effects of diabetes mellitus on atherosclerosis plaque regression in mice*. *Circ Res*, 2014. **115**(9): p. 759-69.
193. Ho, Y.K., et al., *Regulation of cholesterol synthesis by low density lipoprotein in isolated human lymphocytes. Comparison of cells from normal subjects and patients with homozygous familial hypercholesterolemia and abetalipoproteinemia*. *J Exp Med*, 1977. **145**(6): p. 1531-49.
194. Parthasarathy, S., et al., *Recognition of solubilized apoproteins from delipidated, oxidized low density lipoprotein (LDL) by the acetyl-LDL receptor*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1987. **84**(2): p. 537-40.
195. Fogelman, A.M., et al., *Malondialdehyde alteration of low density lipoproteins leads to cholesteryl ester accumulation in human monocyte-macrophages*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1980. **77**(4): p. 2214-8.
196. Yamada, Y., et al., *Scavenger receptor family proteins: roles for atherosclerosis, host defence and disorders of the central nervous system*. *Cell Mol Life Sci*, 1998. **54**(7): p. 628-40.
197. Kunjathoor, V.V., et al., *Scavenger receptors class A-I/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages*. *J Biol Chem*, 2002. **277**(51): p. 49982-8.
198. Robbins, C.S., et al., *Local proliferation dominates lesional macrophage accumulation in atherosclerosis*. *Nat Med*, 2013. **19**(9): p. 1166-72.
199. Davies, S.S., et al., *Oxidized alkyl phospholipids are specific, high affinity peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands and agonists*. *J Biol Chem*, 2001. **276**(19): p. 16015-23.
200. Chavez-Sanchez, L., et al., *Activation of TLR2 and TLR4 by minimally modified low-density lipoprotein in human macrophages and monocytes triggers the inflammatory response*. *Hum Immunol*, 2010. **71**(8): p. 737-44.
201. Kadl, A., et al., *Oxidized phospholipid-induced inflammation is mediated by Toll-like receptor 2*. *Free Radic Biol Med*, 2011. **51**(10): p. 1903-9.
202. Choi, S.H., et al., *Lipoprotein accumulation in macrophages via toll-like receptor-4-dependent fluid phase uptake*. *Circ Res*, 2009. **104**(12): p. 1355-63.
203. Stewart, C.R., et al., *CD36 ligands promote sterile inflammation through assembly of a Toll-like receptor 4 and 6 heterodimer*. *Nat Immunol*, 2010. **11**(2): p. 155-61.
204. Karper, J.C., et al., *Blocking toll-like receptors 7 and 9 reduces postinterventional remodeling via reduced macrophage activation, foam cell formation, and migration*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012. **32**(8): p. e72-80.

205. von Schlieffen, E., et al., *Multi-hit inhibition of circulating and cell-associated components of the toll-like receptor 4 pathway by oxidized phospholipids*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009. **29**(3): p. 356-62.
206. Bluml, S., et al., *Oxidized phospholipids negatively regulate dendritic cell maturation induced by TLRs and CD40*. *J Immunol*, 2005. **175**(1): p. 501-8.
207. Tang, J., et al., *Inhibiting macrophage proliferation suppresses atherosclerotic plaque inflammation*. *Sci Adv*, 2015. **1**(3).
208. Soma, M.R., A. Corsini, and R. Paoletti, *Cholesterol and mevalonic acid modulation in cell metabolism and multiplication*. *Toxicol Lett*, 1992. **64-65 Spec No**: p. 1-15.
209. Randolph, G.J., *Emigration of monocyte-derived cells to lymph nodes during resolution of inflammation and its failure in atherosclerosis*. *Curr Opin Lipidol*, 2008. **19**(5): p. 462-8.
210. Wanschel, A., et al., *Neuroimmune guidance cue Semaphorin 3E is expressed in atherosclerotic plaques and regulates macrophage retention*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013. **33**(5): p. 886-93.
211. Feig, J.E., et al., *Regression of atherosclerosis is characterized by broad changes in the plaque macrophage transcriptome*. *PLoS One*, 2012. **7**(6): p. e39790.
212. Aziz, M.H., et al., *The Upregulation of Integrin alphaDbeta2 (CD11d/CD18) on Inflammatory Macrophages Promotes Macrophage Retention in Vascular Lesions and Development of Atherosclerosis*. *J Immunol*, 2017. **198**(12): p. 4855-4867.
213. Bradfield, P.F., et al., *Divergent JAM-C Expression Accelerates Monocyte-Derived Cell Exit from Atherosclerotic Plaques*. *PLoS One*, 2016. **11**(7): p. e0159679.
214. Jerome, W.G., *Advanced atherosclerotic foam cell formation has features of an acquired lysosomal storage disorder*. *Rejuvenation Res*, 2006. **9**(2): p. 245-55.
215. Feng, B., et al., *The endoplasmic reticulum is the site of cholesterol-induced cytotoxicity in macrophages*. *Nat Cell Biol*, 2003. **5**(9): p. 781-92.
216. Potteaux, S., et al., *Suppressed monocyte recruitment drives macrophage removal from atherosclerotic plaques of Apoe^{-/-} mice during disease regression*. *J Clin Invest*, 2011. **121**(5): p. 2025-36.
217. Kojima, Y., et al., *CD47-blocking antibodies restore phagocytosis and prevent atherosclerosis*. *Nature*, 2016. **536**(7614): p. 86-90.
218. Rayner, K.J., *Cell Death in the Vessel Wall: The Good, the Bad, the Ugly*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017. **37**(7): p. e75-e81.
219. Shi, J., et al., *Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death*. *Nature*, 2015. **526**(7575): p. 660-5.
220. Sun, L., et al., *Mixed lineage kinase domain-like protein mediates necrosis signaling downstream of RIP3 kinase*. *Cell*, 2012. **148**(1-2): p. 213-27.
221. Fredman, G. and I. Tabas, *Boosting Inflammation Resolution in Atherosclerosis: The Next Frontier for Therapy*. *Am J Pathol*, 2017. **187**(6): p. 1211-1221.
222. Fullerton, J.N. and D.W. Gilroy, *Resolution of inflammation: a new therapeutic frontier*. *Nat Rev Drug Discov*, 2016. **15**(8): p. 551-67.
223. Nathan, C. and A. Ding, *Nonresolving inflammation*. *Cell*, 2010. **140**(6): p. 871-82.
224. Tabas, I. and C.K. Glass, *Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities*. *Science*, 2013. **339**(6116): p. 166-72.
225. Gordon, S. and A. Pluddemann, *Tissue macrophages: heterogeneity and functions*. *BMC Biol*, 2017. **15**(1): p. 53.
226. Edwards, I.J., W.D. Wagner, and R.T. Owens, *Macrophage secretory products selectively stimulate dermatan sulfate proteoglycan production in cultured arterial smooth muscle cells*. *Am J Pathol*, 1990. **136**(3): p. 609-21.
227. Ikeda, K., et al., *Macrophages play a unique role in the plaque calcification by enhancing the osteogenic signals exerted by vascular smooth muscle cells*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012. **425**(1): p. 39-44.

228. Wolfbauer, G., et al., *Development of the smooth muscle foam cell: uptake of macrophage lipid inclusions*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1986. **83**(20): p. 7760-4.
229. Rong, J.X., et al., *Elevating high-density lipoprotein cholesterol in apolipoprotein E-deficient mice remodels advanced atherosclerotic lesions by decreasing macrophage and increasing smooth muscle cell content*. Circulation, 2001. **104**(20): p. 2447-52.
230. Vengrenyuk, Y., et al., *Cholesterol loading reprograms the microRNA-143/145-myocardin axis to convert aortic smooth muscle cells to a dysfunctional macrophage-like phenotype*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015. **35**(3): p. 535-46.
231. Tabas, I., *Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis*. Nat Rev Immunol, 2010. **10**(1): p. 36-46.
232. Linton, M.F., et al., *Macrophage Apoptosis and Efferocytosis in the Pathogenesis of Atherosclerosis*. Circ J, 2016. **80**(11): p. 2259-2268.
233. Schrijvers, D.M., et al., *Phagocytosis of apoptotic cells by macrophages is impaired in atherosclerosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005. **25**(6): p. 1256-61.
234. Lin, J., et al., *A role of RIP3-mediated macrophage necrosis in atherosclerosis development*. Cell Rep, 2013. **3**(1): p. 200-10.
235. Karunakaran, D., et al., *Targeting macrophage necroptosis for therapeutic and diagnostic interventions in atherosclerosis*. Sci Adv, 2016. **2**(7): p. e1600224.
236. Hansson, G.K., P. Libby, and I. Tabas, *Inflammation and plaque vulnerability*. J Intern Med, 2015. **278**(5): p. 483-93.
237. Libby, P., et al., *Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes*. Circ Res, 2014. **114**(12): p. 1867-79.
238. Alciato, F., et al., *TNF-alpha, IL-6, and IL-1 expression is inhibited by GAS6 in monocytes/macrophages*. J Leukoc Biol, 2010. **87**(5): p. 869-75.
239. Fadok, V.A., et al., *Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF-beta, PGE2, and PAF*. J Clin Invest, 1998. **101**(4): p. 890-8.
240. Elajami, T.K., et al., *Specialized proresolving lipid mediators in patients with coronary artery disease and their potential for clot remodeling*. FASEB J, 2016. **30**(8): p. 2792-801.
241. Fredman, G., et al., *An imbalance between specialized pro-resolving lipid mediators and pro-inflammatory leukotrienes promotes instability of atherosclerotic plaques*. Nat Commun, 2016. **7**: p. 12859.
242. Viola, J.R., et al., *Resolving Lipid Mediators Maresin 1 and Resolvin D2 Prevent Atheroprogession in Mice*. Circ Res, 2016. **119**(9): p. 1030-1038.
243. Ridker, P.M., et al., *Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease*. N Engl J Med, 2017. **377**(12): p. 1119-1131.
244. Fayad, Z.A., et al., *Monocyte and Macrophage Dynamics in the Cardiovascular System*. Journal of the American College of Cardiology, 2018. **72**(18): p. 2198-2212.
245. Ridker, P.M., et al., *Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events*. New England Journal of Medicine, 2019. **380**(8): p. 752-762.
246. Ridker, P.M., *Rosuvastatin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease Among Patients With Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein*. Circulation, 2003. **108**(19): p. 2292-2297.
247. Ridker, P.M., et al., *Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein*. New England Journal of Medicine, 2008. **359**(21): p. 2195-2207.
248. Serhan, C.N., *Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology*. Nature, 2014. **510**(7503): p. 92-101.
249. Gaztanaga, J., et al., *A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of VIA-2291, a 5-lipoxygenase inhibitor, on vascular inflammation in patients after an acute coronary syndrome*. Atherosclerosis, 2015. **240**(1): p. 53-60.

250. Tardif, J.C., et al., *Treatment with 5-lipoxygenase inhibitor VIA-2291 (Atreleuton) in patients with recent acute coronary syndrome*. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2010. **3**(3): p. 298-307.
251. Ding, L. and S.J. Morrison, *Haematopoietic stem cells and early lymphoid progenitors occupy distinct bone marrow niches*. *Nature*, 2013. **495**(7440): p. 231-5.
252. Ding, L., et al., *Endothelial and perivascular cells maintain haematopoietic stem cells*. *Nature*, 2012. **481**(7382): p. 457-62.
253. Robbins, C.S., et al., *Extramedullary Hematopoiesis Generates Ly-6C*

high

Monocytes That Infiltrate Atherosclerotic Lesions. *Circulation*, 2012. **125**(2): p. 364-374.

254. Boyle, E.C., D.G. Sedding, and A. Haverich, *Targeting vasa vasorum dysfunction to prevent atherosclerosis*. *Vascular Pharmacology*, 2017. **96-98**: p. 5-10.
255. Gerhardt, T. and K. Ley, *Monocyte trafficking across the vessel wall*. *Cardiovasc Res*, 2015. **107**(3): p. 321-30.
256. Calcagno, C., et al., *Three-dimensional dynamic contrast-enhanced MRI for the accurate, extensive quantification of microvascular permeability in atherosclerotic plaques*. *NMR in Biomedicine*, 2015. **28**(10): p. 1304-1314.
257. Phinikaridou, A., et al., *Noninvasive Magnetic Resonance Imaging Evaluation of Endothelial Permeability in Murine Atherosclerosis Using an Albumin-Binding Contrast Agent*. *Circulation*, 2012. **126**(6): p. 707-719.
258. Kerwin, W., et al., *Quantitative Magnetic Resonance Imaging Analysis of Neovasculature Volume in Carotid Atherosclerotic Plaque*. *Circulation*, 2003. **107**(6): p. 851-856.
259. Filis, K., et al., *Assessment of the vulnerable carotid atherosclerotic plaque using contrast-enhanced ultrasonography*. *Vascular*, 2016. **25**(3): p. 316-325.
260. Hua, N., et al., *Identification of High-Risk Plaques by MRI and Fluorescence Imaging in a Rabbit Model of Atherothrombosis*. *PLoS One*, 2015. **10**(10): p. e0139833.
261. Lobbes, M.B., et al., *Gadofosveset-enhanced magnetic resonance imaging of human carotid atherosclerotic plaques: a proof-of-concept study*. *Invest Radiol*, 2010. **45**(5): p. 275-81.
262. Pham, T.A., et al., *Early in vivo discrimination of vulnerable atherosclerotic plaques that disrupt: A serial MRI study*. *Atherosclerosis*, 2016. **244**: p. 101-107.
263. Wasserman, B.A., et al., *Carotid artery atherosclerosis: in vivo morphologic characterization with gadolinium-enhanced double-oblique MR imaging initial results*. *Radiology*, 2002. **223**(2): p. 566-73.
264. Bar, A., et al., *Retrospectively gated MRI for in vivo assessment of endothelium-dependent vasodilatation and endothelial permeability in murine models of endothelial dysfunction*. *NMR in Biomedicine*, 2016. **29**(8): p. 1088-1097.
265. Lavin, B., et al., *Monitoring Vascular Permeability and Remodeling After Endothelial Injury in a Murine Model Using a Magnetic Resonance Albumin-Binding Contrast Agent*. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 2015. **8**(4).
266. Phinikaridou, A., et al., *Increased Vascular Permeability Measured With an Albumin-Binding Magnetic Resonance Contrast Agent Is a Surrogate Marker of Rupture-Prone Atherosclerotic Plaque*. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 2016. **9**(12).
267. Phinikaridou, A., et al., *Noninvasive MRI Monitoring of the Effect of Interventions on Endothelial Permeability in Murine Atherosclerosis Using an Albumin-Binding Contrast Agent*. *Journal of the American Heart Association*, 2013. **2**(5).
268. Tofts, P.S., et al., *Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols*. *J Magn Reson Imaging*, 1999. **10**(3): p. 223-32.

269. Kerwin, W.S., et al., *Inflammation in carotid atherosclerotic plaque: a dynamic contrast-enhanced MR imaging study*. *Radiology*, 2006. **241**(2): p. 459-68.
270. Taqueti, V.R., et al., *Increased Microvascularization and Vessel Permeability Associate With Active Inflammation in Human Atheromata*. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 2014. **7**(6): p. 920-929.
271. van Hoof, R.H.M., et al., *Vessel wall and adventitial DCE-MRI parameters demonstrate similar correlations with carotid plaque microvasculature on histology*. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2017. **46**(4): p. 1053-1059.
272. O'Brien, K.D., et al., *Longer duration of statin therapy is associated with decreased carotid plaque vascularity by magnetic resonance imaging*. *Atherosclerosis*, 2016. **245**: p. 74-81.
273. Broisat, A., et al., *^{99m}Tc-cAbVCAM1-5 Imaging Is a Sensitive and Reproducible Tool for the Detection of Inflamed Atherosclerotic Lesions in Mice*. *Journal of Nuclear Medicine*, 2014. **55**(10): p. 1678-1684.
274. Chan, J.M., et al., *Imaging of the vulnerable carotid plaque: biological targeting of inflammation in atherosclerosis using iron oxide particles and MRI*. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2014. **47**(5): p. 462-9.
275. McAteer, M.A., et al., *A Leukocyte-Mimetic Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent Homes Rapidly to Activated Endothelium and Tracks With Atherosclerotic Lesion Macrophage Content*. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2012. **32**(6): p. 1427-1435.
276. McAteer, M.A., et al., *Magnetic Resonance Imaging of Endothelial Adhesion Molecules in Mouse Atherosclerosis Using Dual-Targeted Microparticles of Iron Oxide*. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2008. **28**(1): p. 77-83.
277. Chan, J.M.S., et al., *Imaging vulnerable plaques by targeting inflammation in atherosclerosis using fluorescent-labeled dual-ligand microparticles of iron oxide and magnetic resonance imaging*. *Journal of Vascular Surgery*, 2018. **67**(5): p. 1571-1583.e3.
278. Joseph, P. and A. Tawakol, *Imaging atherosclerosis with positron emission tomography*. *Eur Heart J*, 2016. **37**(39): p. 2974-2980.
279. Silvera, S.S., et al., *Multimodality imaging of atherosclerotic plaque activity and composition using FDG-PET/CT and MRI in carotid and femoral arteries*. *Atherosclerosis*, 2009. **207**(1): p. 139-143.
280. Rudd, J.H.F., et al., *Atherosclerosis Inflammation Imaging with ¹⁸F-FDG PET: Carotid, Iliac, and Femoral Uptake Reproducibility, Quantification Methods, and Recommendations*. *Journal of Nuclear Medicine*, 2008. **49**(6): p. 871-878.
281. Rudd, J.H.F., et al., *¹⁸Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging of Atherosclerotic Plaque Inflammation Is Highly Reproducible*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007. **50**(9): p. 892-896.
282. Worthley, S.G., et al., *In vivo non-invasive serial monitoring of FDG-PET progression and regression in a rabbit model of atherosclerosis*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2009. **25**(3): p. 251-7.
283. Vucic, E., et al., *Regression of Inflammation in Atherosclerosis by the LXR Agonist R211945*. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2012. **5**(8): p. 819-828.
284. Millon, A., et al., *Monitoring plaque inflammation in atherosclerotic rabbits with an iron oxide (P904) and (18)F-FDG using a combined PET/MR scanner*. *Atherosclerosis*, 2013. **228**(2): p. 339-45.
285. Tawakol, A., et al., *Intensification of Statin Therapy Results in a Rapid Reduction in Atherosclerotic Inflammation*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013. **62**(10): p. 909-917.
286. Subramanian, S., et al., *High-Dose Atorvastatin Reduces Periodontal Inflammation*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013. **62**(25): p. 2382-2391.

287. Tang, T.Y., et al., *The ATHEROMA (Atorvastatin Therapy: Effects on Reduction of Macrophage Activity) Study*. Journal of the American College of Cardiology, 2009. **53**(22): p. 2039-2050.
288. Ye, Y.-X., et al., *Imaging Macrophage and Hematopoietic Progenitor Proliferation in Atherosclerosis*. Circulation Research, 2015. **117**(10): p. 835-845.
289. Witztum, J.L. and A.H. Lichtman, *The influence of innate and adaptive immune responses on atherosclerosis*. Annual review of pathology, 2014. **9**: p. 73-102.
290. Kahlenberg, J.M. and M.J. Kaplan, *Mechanisms of premature atherosclerosis in rheumatoid arthritis and lupus*. Annual review of medicine, 2013. **64**: p. 249-263.
291. Song, L., C. Leung, and C. Schindler, *Lymphocytes are important in early atherosclerosis*. The Journal of clinical investigation, 2001. **108**(2): p. 251-259.
292. Emeson, E.E. and A.L. Robertson, Jr., *T lymphocytes in aortic and coronary intimas. Their potential role in atherogenesis*. Am J Pathol, 1988. **130**(2): p. 369-76.
293. Haraoka, S., T. Shimokama, and T. Watanabe, *Participation of T lymphocytes in atherogenesis: sequential and quantitative observation of aortic lesions of rats with diet-induced hypercholesterolaemia using en face double immunostaining*. Virchows Arch, 1995. **426**(3): p. 307-15.
294. Roselaar, S.E., P.X. Kakkanathu, and A. Daugherty, *Lymphocyte populations in atherosclerotic lesions of apoE -/- and LDL receptor -/- mice. Decreasing density with disease progression*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1996. **16**(8): p. 1013-8.
295. Zhou, X., S. Stemme, and G.K. Hansson, *Evidence for a local immune response in atherosclerosis. CD4+ T cells infiltrate lesions of apolipoprotein-E-deficient mice*. Am J Pathol, 1996. **149**(2): p. 359-66.
296. Buono, C., et al., *B7-1/B7-2 costimulation regulates plaque antigen-specific T-cell responses and atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice*. Circulation, 2004. **109**(16): p. 2009-15.
297. Bergstrom, I., et al., *Persistent accumulation of interferon-gamma-producing CD8+CD56+ T cells in blood from patients with coronary artery disease*. Atherosclerosis, 2012. **224**(2): p. 515-20.
298. Stemme, S., et al., *T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995. **92**(9): p. 3893-7.
299. Hermansson, A., et al., *Inhibition of T cell response to native low-density lipoprotein reduces atherosclerosis*. J Exp Med, 2010. **207**(5): p. 1081-93.
300. Libby, P., P.M. Ridker, and G.K. Hansson, *Inflammation in Atherosclerosis*. Journal of the American College of Cardiology, 2009. **54**(23): p. 2129-2138.
301. Frostegard, J., et al., *Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines*. Atherosclerosis, 1999. **145**(1): p. 33-43.
302. Buono, C., et al., *Influence of interferon-gamma on the extent and phenotype of diet-induced atherosclerosis in the LDLR-deficient mouse*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. **23**(3): p. 454-60.
303. Gupta, S., et al., *IFN-gamma potentiates atherosclerosis in ApoE knock-out mice*. J Clin Invest, 1997. **99**(11): p. 2752-61.
304. Whitman, S.C., et al., *Exogenous interferon-gamma enhances atherosclerosis in apolipoprotein E-/- mice*. Am J Pathol, 2000. **157**(6): p. 1819-24.
305. Ait-Oufella, H., et al., *Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011. **31**(5): p. 969-79.
306. Zhou, X., et al., *Hypercholesterolemia is associated with a T helper (Th) 1/Th2 switch of the autoimmune response in atherosclerotic apo E-knockout mice*. J Clin Invest, 1998. **101**(8): p. 1717-25.

307. Davenport, P. and P.G. Tipping, *The role of interleukin-4 and interleukin-12 in the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice*. *Am J Pathol*, 2003. **163**(3): p. 1117-25.
308. King, V.L., S.J. Szilvassy, and A. Daugherty, *Interleukin-4 deficiency decreases atherosclerotic lesion formation in a site-specific manner in female LDL receptor^{-/-} mice*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002. **22**(3): p. 456-61.
309. Taleb, S., et al., *Loss of SOCS3 expression in T cells reveals a regulatory role for interleukin-17 in atherosclerosis*. *J Exp Med*, 2009. **206**(10): p. 2067-77.
310. de Boer, O.J., et al., *Differential expression of interleukin-17 family cytokines in intact and complicated human atherosclerotic plaques*. *J Pathol*, 2010. **220**(4): p. 499-508.
311. Eid, R.E., et al., *Interleukin-17 and interferon-gamma are produced concomitantly by human coronary artery-infiltrating T cells and act synergistically on vascular smooth muscle cells*. *Circulation*, 2009. **119**(10): p. 1424-32.
312. Erbel, C., et al., *Inhibition of IL-17A attenuates atherosclerotic lesion development in apoE-deficient mice*. *J Immunol*, 2009. **183**(12): p. 8167-75.
313. Smith, E., et al., *Blockade of interleukin-17A results in reduced atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice*. *Circulation*, 2010. **121**(15): p. 1746-55.
314. Butcher, M.J., et al., *The IL-17A/IL-17RA axis plays a proatherogenic role via the regulation of aortic myeloid cell recruitment*. *Circ Res*, 2012. **110**(5): p. 675-87.
315. Danzaki, K., et al., *Interleukin-17A deficiency accelerates unstable atherosclerotic plaque formation in apolipoprotein E-deficient mice*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012. **32**(2): p. 273-80.
316. Ait-Oufella, H., et al., *B cell depletion reduces the development of atherosclerosis in mice*. *J Exp Med*, 2010. **207**(8): p. 1579-87.
317. Wu, H.J., et al., *Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells*. *Immunity*, 2010. **32**(6): p. 815-27.
318. Waisman, A., *To be 17 again--anti-interleukin-17 treatment for psoriasis*. *N Engl J Med*, 2012. **366**(13): p. 1251-2.
319. van der Wal, A.C., et al., *Atherosclerotic lesions in humans. In situ immunophenotypic analysis suggesting an immune mediated response*. *Lab Invest*, 1989. **61**(2): p. 166-70.
320. Ludewig, B., et al., *Linking immune-mediated arterial inflammation and cholesterol-induced atherosclerosis in a transgenic mouse model*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2000. **97**(23): p. 12752-12757.
321. Josefowicz, S.Z., L.F. Lu, and A.Y. Rudensky, *Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function*. *Annu Rev Immunol*, 2012. **30**: p. 531-64.
322. Taleb, S., A. Tedgui, and Z. Mallat, *Regulatory T-cell immunity and its relevance to atherosclerosis*. *J Intern Med*, 2008. **263**(5): p. 489-99.
323. Andersson, J., P. Libby, and G.K. Hansson, *Adaptive immunity and atherosclerosis*. *Clin Immunol*, 2010. **134**(1): p. 33-46.
324. McLaren, J.E., et al., *Cytokines, macrophage lipid metabolism and foam cells: implications for cardiovascular disease therapy*. *Prog Lipid Res*, 2011. **50**(4): p. 331-47.
325. Wolfs, I.M., M.M. Donners, and M.P. de Winther, *Differentiation factors and cytokines in the atherosclerotic plaque micro-environment as a trigger for macrophage polarisation*. *Thromb Haemost*, 2011. **106**(5): p. 763-71.
326. Ait-Oufella, H., et al., *Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice*. *Nat Med*, 2006. **12**(2): p. 178-80.
327. Mor, A., et al., *Role of naturally occurring CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in experimental atherosclerosis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007. **27**(4): p. 893-900.
328. Binder, C.J., *Natural IgM antibodies against oxidation-specific epitopes*. *J Clin Immunol*, 2010. **30 Suppl 1**: p. S56-60.

329. Kyaw, T., et al., *B1a B lymphocytes are atheroprotective by secreting natural IgM that increases IgM deposits and reduces necrotic cores in atherosclerotic lesions*. *Circ Res*, 2011. **109**(8): p. 830-40.
330. Tsimikas, S., W. Palinski, and J.L. Witztum, *Circulating autoantibodies to oxidized LDL correlate with arterial accumulation and depletion of oxidized LDL in LDL receptor-deficient mice*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001. **21**(1): p. 95-100.
331. Ravandi, A., et al., *Relationship of IgG and IgM autoantibodies and immune complexes to oxidized LDL with markers of oxidation and inflammation and cardiovascular events: results from the EPIC-Norfolk Study*. *J Lipid Res*, 2011. **52**(10): p. 1829-36.
332. Gounopoulos, P., et al., *Antibodies to oxidized low density lipoprotein: epidemiological studies and potential clinical applications in cardiovascular disease*. *Minerva Cardioangiol*, 2007. **55**(6): p. 821-37.
333. Palinski, W., E. Miller, and J.L. Witztum, *Immunization of low density lipoprotein (LDL) receptor-deficient rabbits with homologous malondialdehyde-modified LDL reduces atherogenesis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995. **92**(3): p. 821-5.
334. Miller, Y.I., et al., *Oxidation-specific epitopes are danger-associated molecular patterns recognized by pattern recognition receptors of innate immunity*. *Circ Res*, 2011. **108**(2): p. 235-48.
335. Hansson, G.K. and J. Nilsson, *Vaccination against atherosclerosis? Induction of atheroprotective immunity*. *Semin Immunopathol*, 2009. **31**(1): p. 95-101.
336. Nilsson, J., H. Bjorkbacka, and G.N. Fredrikson, *Apolipoprotein B100 autoimmunity and atherosclerosis - disease mechanisms and therapeutic potential*. *Curr Opin Lipidol*, 2012. **23**(5): p. 422-8.
337. Major, A.S., S. Fazio, and M.F. Linton, *B-lymphocyte deficiency increases atherosclerosis in LDL receptor-null mice*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002. **22**(11): p. 1892-8.
338. Kyaw, T., et al., *Conventional B2 B cell depletion ameliorates whereas its adoptive transfer aggravates atherosclerosis*. *J Immunol*, 2010. **185**(7): p. 4410-9.
339. Feng, B. and I. Tabas, *ABCA1-mediated cholesterol efflux is defective in free cholesterol-loaded macrophages. Mechanism involves enhanced ABCA1 degradation in a process requiring full NPC1 activity*. *J Biol Chem*, 2002. **277**(45): p. 43271-80.
340. Schwartz-Albiez, R., et al., *Natural antibodies, intravenous immunoglobulin and their role in autoimmunity, cancer and inflammation*. *Clin Exp Immunol*, 2009. **158 Suppl 1**: p. 43-50.
341. Caligiuri, G., et al., *Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice*. *J Clin Invest*, 2002. **109**(6): p. 745-53.
342. Duvoisin, G., et al., *Novel Biomarkers and the Future Potential of Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease*. *Mediators Inflamm*, 2017. **2017**: p. 1936315.
343. Szmítko, P.E., et al., *New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I*. *Circulation*, 2003. **108**(16): p. 1917-23.
344. Tabas, I., G. Garcia-Cardena, and G.K. Owens, *Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis*. *J Cell Biol*, 2015. **209**(1): p. 13-22.
345. Mallat, Z., et al., *The role of adaptive T cell immunity in atherosclerosis*. *J Lipid Res*, 2009. **50 Suppl**: p. S364-9.
346. Taleb, S., A. Tedgui, and Z. Mallat, *IL-17 and Th17 cells in atherosclerosis: subtle and contextual roles*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015. **35**(2): p. 258-64.
347. Ranjbaran, H., et al., *An inflammatory pathway of IFN-gamma production in coronary atherosclerosis*. *J Immunol*, 2007. **178**(1): p. 592-604.
348. Young, J.L., P. Libby, and U. Schonbeck, *Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis*. *Thromb Haemost*, 2002. **88**(4): p. 554-67.
349. Koltsova, E.K., et al., *Dynamic T cell-APC interactions sustain chronic inflammation in atherosclerosis*. *J Clin Invest*, 2012. **122**(9): p. 3114-26.

350. Whitman, S.C., P. Ravisankar, and A. Daugherty, *IFN-gamma deficiency exerts gender-specific effects on atherogenesis in apolipoprotein E-/- mice*. J Interferon Cytokine Res, 2002. **22**(6): p. 661-70.
351. Harvey, E.J. and D.P. Ramji, *Interferon-gamma and atherosclerosis: pro- or anti-atherogenic?* Cardiovasc Res, 2005. **67**(1): p. 11-20.
352. Wuttge, D.M., et al., *CXCL16/SR-PSOX is an interferon-gamma-regulated chemokine and scavenger receptor expressed in atherosclerotic lesions*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004. **24**(4): p. 750-5.
353. Koga, M., et al., *Inhibition of progression and stabilization of plaques by postnatal interferon-gamma function blocking in ApoE-knockout mice*. Circ Res, 2007. **101**(4): p. 348-56.
354. Kalliolias, G.D. and L.B. Ivashkiv, *TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies*. Nat Rev Rheumatol, 2016. **12**(1): p. 49-62.
355. Canault, M., et al., *Progression of atherosclerosis in ApoE-deficient mice that express distinct molecular forms of TNF-alpha*. J Pathol, 2008. **214**(5): p. 574-83.
356. Ohta, H., et al., *Disruption of tumor necrosis factor-alpha gene diminishes the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice*. Atherosclerosis, 2005. **180**(1): p. 11-7.
357. Jacobsson, L.T., et al., *Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 2005. **32**(7): p. 1213-8.
358. Huber, S.A., et al., *T helper-cell phenotype regulates atherosclerosis in mice under conditions of mild hypercholesterolemia*. Circulation, 2001. **103**(21): p. 2610-6.
359. King, V.L., L.A. Cassis, and A. Daugherty, *Interleukin-4 does not influence development of hypercholesterolemia or angiotensin II-induced atherosclerotic lesions in mice*. Am J Pathol, 2007. **171**(6): p. 2040-7.
360. Thornhill, M.H., U. Kyan-Aung, and D.O. Haskard, *IL-4 increases human endothelial cell adhesiveness for T cells but not for neutrophils*. J Immunol, 1990. **144**(8): p. 3060-5.
361. Lee, Y.W., et al., *IL-4 induces apoptosis of endothelial cells through the caspase-3-dependent pathway*. FEBS Lett, 2000. **485**(2-3): p. 122-6.
362. Binder, C.J., et al., *IL-5 links adaptive and natural immunity specific for epitopes of oxidized LDL and protects from atherosclerosis*. J Clin Invest, 2004. **114**(3): p. 427-37.
363. Cardilo-Reis, L., et al., *Interleukin-13 protects from atherosclerosis and modulates plaque composition by skewing the macrophage phenotype*. EMBO Mol Med, 2012. **4**(10): p. 1072-86.
364. Chomarar, P. and J. Banchereau, *Interleukin-4 and interleukin-13: their similarities and discrepancies*. Int Rev Immunol, 1998. **17**(1-4): p. 1-52.
365. Kuperman, D.A. and R.P. Schleimer, *Interleukin-4, interleukin-13, signal transducer and activator of transcription factor 6, and allergic asthma*. Curr Mol Med, 2008. **8**(5): p. 384-92.
366. Tedgui, A. and Z. Mallat, *Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways*. Physiol Rev, 2006. **86**(2): p. 515-81.
367. Fichtner-Feigl, S., et al., *IL-13 signaling through the IL-13alpha2 receptor is involved in induction of TGF-beta1 production and fibrosis*. Nat Med, 2006. **12**(1): p. 99-106.
368. Korn, T., et al., *IL-17 and Th17 Cells*. Annu Rev Immunol, 2009. **27**: p. 485-517.
369. Ivanov, I.I., et al., *The orphan nuclear receptor RORgamma directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells*. Cell, 2006. **126**(6): p. 1121-33.
370. Patel, D.D. and V.K. Kuchroo, *Th17 Cell Pathway in Human Immunity: Lessons from Genetics and Therapeutic Interventions*. Immunity, 2015. **43**(6): p. 1040-51.
371. Taleb, S., A. Tedgui, and Z. Mallat, *Interleukin-17: friend or foe in atherosclerosis?* Curr Opin Lipidol, 2010. **21**(5): p. 404-8.

372. Xie, J.J., et al., *The Th17/Treg functional imbalance during atherogenesis in ApoE(-/-) mice*. Cytokine, 2010. **49**(2): p. 185-93.
373. Ma, T., et al., *Th17 cells and IL-17 are involved in the disruption of vulnerable plaques triggered by short-term combination stimulation in apolipoprotein E-knockout mice*. Cell Mol Immunol, 2013. **10**(4): p. 338-48.
374. Madhur, M.S., et al., *Role of interleukin 17 in inflammation, atherosclerosis, and vascular function in apolipoprotein e-deficient mice*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011. **31**(7): p. 1565-72.
375. Gao, Q., et al., *A critical function of Th17 proinflammatory cells in the development of atherosclerotic plaque in mice*. J Immunol, 2010. **185**(10): p. 5820-7.
376. Wang, X., et al., *Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes*. Nature, 2014. **514**(7521): p. 237-41.
377. Rattik, S., et al., *IL-22 affects smooth muscle cell phenotype and plaque formation in apolipoprotein E knockout mice*. Atherosclerosis, 2015. **242**(2): p. 506-14.
378. Fatkhullina, A.R., I.O. Peshkova, and E.K. Koltsova, *The Role of Cytokines in the Development of Atherosclerosis*. Biochemistry (Mosc), 2016. **81**(11): p. 1358-1370.
379. Jones, L.L. and D.A. Vignali, *Molecular interactions within the IL-6/IL-12 cytokine/receptor superfamily*. Immunol Res, 2011. **51**(1): p. 5-14.
380. Garbers, C., et al., *Plasticity and cross-talk of interleukin 6-type cytokines*. Cytokine Growth Factor Rev, 2012. **23**(3): p. 85-97.
381. Xing, Z., et al., *IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses*. J Clin Invest, 1998. **101**(2): p. 311-20.
382. Fontes, J.A., N.R. Rose, and D. Cihakova, *The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure*. Cytokine, 2015. **74**(1): p. 62-8.
383. Huber, S.A., et al., *Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999. **19**(10): p. 2364-7.
384. Schieffer, B., et al., *Impact of interleukin-6 on plaque development and morphology in experimental atherosclerosis*. Circulation, 2004. **110**(22): p. 3493-500.
385. Elhage, R., et al., *Involvement of interleukin-6 in atherosclerosis but not in the prevention of fatty streak formation by 17beta-estradiol in apolipoprotein E-deficient mice*. Atherosclerosis, 2001. **156**(2): p. 315-20.
386. Rose-John, S., *IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6*. Int J Biol Sci, 2012. **8**(9): p. 1237-47.
387. Schuett, H., et al., *Transsignaling of interleukin-6 crucially contributes to atherosclerosis in mice*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012. **32**(2): p. 281-90.
388. Teng, M.W., et al., *IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases*. Nat Med, 2015. **21**(7): p. 719-29.
389. Diefenbach, A., M. Colonna, and S. Koyasu, *Development, differentiation, and diversity of innate lymphoid cells*. Immunity, 2014. **41**(3): p. 354-365.
390. Abbas, A., et al., *Interleukin 23 levels are increased in carotid atherosclerosis: possible role for the interleukin 23/interleukin 17 axis*. Stroke, 2015. **46**(3): p. 793-9.
391. Lee, T.S., et al., *The role of interleukin 12 in the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999. **19**(3): p. 734-42.
392. Nordqvist, B. and H. Rorsman, *In vitro aggregation of human blood cells in tuberculin allergy*. Int Arch Allergy Appl Immunol, 1970. **39**(2-3): p. 172-7.
393. Yoshida, H. and C.A. Hunter, *The immunobiology of interleukin-27*. Annu Rev Immunol, 2015. **33**: p. 417-43.
394. Koltsova, E.K., et al., *Interleukin-27 receptor limits atherosclerosis in Ldlr-/- mice*. Circ Res, 2012. **111**(10): p. 1274-85.
395. Hirase, T., et al., *Interleukin 27 inhibits atherosclerosis via immunoregulation of macrophages in mice*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2013. **305**(3): p. H420-9.

396. Collison, L.W., et al., *The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function*. Nature, 2007. **450**(7169): p. 566-9.
397. Collison, L.W., et al., *The composition and signaling of the IL-35 receptor are unconventional*. Nat Immunol, 2012. **13**(3): p. 290-9.
398. Sha, X., et al., *Interleukin-35 Inhibits Endothelial Cell Activation by Suppressing MAPK-AP-1 Pathway*. J Biol Chem, 2015. **290**(31): p. 19307-18.
399. Dinarello, C.A., *Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family*. Annu Rev Immunol, 2009. **27**: p. 519-50.
400. Kirii, H., et al., *Lack of interleukin-1beta decreases the severity of atherosclerosis in ApoE-deficient mice*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. **23**(4): p. 656-60.
401. Mills, K.H., *Induction, function and regulation of IL-17-producing T cells*. Eur J Immunol, 2008. **38**(10): p. 2636-49.
402. Clarke, M.C., et al., *Vascular smooth muscle cell apoptosis induces interleukin-1-directed inflammation: effects of hyperlipidemia-mediated inhibition of phagocytosis*. Circ Res, 2010. **106**(2): p. 363-72.
403. Sheedy, F.J., et al., *CD36 coordinates NLRP3 inflammasome activation by facilitating intracellular nucleation of soluble ligands into particulate ligands in sterile inflammation*. Nat Immunol, 2013. **14**(8): p. 812-20.
404. Freigang, S., et al., *Fatty acid-induced mitochondrial uncoupling elicits inflammasome-independent IL-1alpha and sterile vascular inflammation in atherosclerosis*. Nat Immunol, 2013. **14**(10): p. 1045-53.
405. Kamari, Y., et al., *Reduced atherosclerosis and inflammatory cytokines in apolipoprotein-E-deficient mice lacking bone marrow-derived interleukin-1alpha*. Biochem Biophys Res Commun, 2011. **405**(2): p. 197-203.
406. Isoda, K., et al., *Lack of interleukin-1 receptor antagonist modulates plaque composition in apolipoprotein E-deficient mice*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004. **24**(6): p. 1068-73.
407. Elhage, R., et al., *Differential effects of interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor binding protein on fatty-streak formation in apolipoprotein E-deficient mice*. Circulation, 1998. **97**(3): p. 242-4.
408. Devlin, C.M., et al., *Genetic alterations of IL-1 receptor antagonist in mice affect plasma cholesterol level and foam cell lesion size*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(9): p. 6280-5.
409. Merhi-Soussi, F., et al., *Interleukin-1 plays a major role in vascular inflammation and atherosclerosis in male apolipoprotein E-knockout mice*. Cardiovasc Res, 2005. **66**(3): p. 583-93.
410. Mallat, Z., et al., *Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability*. Circulation, 2001. **104**(14): p. 1598-603.
411. Trosheid, M., I. Seljeflot, and H. Arnesen, *The role of interleukin-18 in the metabolic syndrome*. Cardiovasc Diabetol, 2010. **9**: p. 11.
412. Whitman, S.C., P. Ravisankar, and A. Daugherty, *Interleukin-18 enhances atherosclerosis in apolipoprotein E(-/-) mice through release of interferon-gamma*. Circ Res, 2002. **90**(2): p. E34-8.
413. Mallat, Z., et al., *Interleukin-18/interleukin-18 binding protein signaling modulates atherosclerotic lesion development and stability*. Circ Res, 2001. **89**(7): p. E41-5.
414. Tenger, C., et al., *IL-18 accelerates atherosclerosis accompanied by elevation of IFN-gamma and CXCL16 expression independently of T cells*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005. **25**(4): p. 791-6.
415. Schmitz, J., et al., *IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines*. Immunity, 2005. **23**(5): p. 479-90.
416. Miller, A.M., et al., *IL-33 reduces the development of atherosclerosis*. J Exp Med, 2008. **205**(2): p. 339-46.

417. McLaren, J.E., et al., *IL-33 reduces macrophage foam cell formation*. J Immunol, 2010. **185**(2): p. 1222-9.
418. Rutz, S., X. Wang, and W. Ouyang, *The IL-20 subfamily of cytokines--from host defence to tissue homeostasis*. Nat Rev Immunol, 2014. **14**(12): p. 783-95.
419. Ouyang, W., et al., *Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease*. Annu Rev Immunol, 2011. **29**: p. 71-109.
420. Moore, K.W., et al., *Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor*. Annu Rev Immunol, 2001. **19**: p. 683-765.
421. Mallat, Z., et al., *Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis*. Circ Res, 1999. **85**(8): p. e17-24.
422. Pinderski Oslund, L.J., et al., *Interleukin-10 blocks atherosclerotic events in vitro and in vivo*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999. **19**(12): p. 2847-53.
423. Caligiuri, G., et al., *Interleukin-10 deficiency increases atherosclerosis, thrombosis, and low-density lipoproteins in apolipoprotein E knockout mice*. Mol Med, 2003. **9**(1-2): p. 10-7.
424. Tian, Y., et al., *Expression and suppressive effects of interleukin-19 on vascular smooth muscle cell pathophysiology and development of intimal hyperplasia*. Am J Pathol, 2008. **173**(3): p. 901-9.
425. Ellison, S., et al., *IL-19 reduces ligation-mediated neointimal hyperplasia by reducing vascular smooth muscle cell activation*. Am J Pathol, 2014. **184**(7): p. 2134-43.
426. Gabunia, K., et al., *Anti-inflammatory cytokine interleukin-19 inhibits smooth muscle cell migration and activation of cytoskeletal regulators of VSMC motility*. Am J Physiol Cell Physiol, 2011. **300**(4): p. C896-906.
427. Chen, W.Y., et al., *IL-20 is expressed in atherosclerosis plaques and promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006. **26**(9): p. 2090-5.
428. Blobel, G.C., W.P. Schiemann, and H.F. Lodish, *Role of transforming growth factor beta in human disease*. N Engl J Med, 2000. **342**(18): p. 1350-8.
429. Pepper, M.S., *Transforming growth factor-beta: vasculogenesis, angiogenesis, and vessel wall integrity*. Cytokine Growth Factor Rev, 1997. **8**(1): p. 21-43.
430. Lutgens, E. and M.J. Daemen, *Transforming growth factor-beta: a local or systemic mediator of plaque stability?* Circ Res, 2001. **89**(10): p. 853-5.
431. Ridker, P.M., *Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention*. Circulation, 2003. **107**(3): p. 363-9.
432. Zakynthinos, E. and N. Pappa, *Inflammatory biomarkers in coronary artery disease*. J Cardiol, 2009. **53**(3): p. 317-33.
433. Ridker, P.M. and N. Cook, *Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores*. Circulation, 2004. **109**(16): p. 1955-9.
434. Ray, K.K., C.P. Cannon, and P. Ganz, *Beyond lipid lowering: What have we learned about the benefits of statins from the acute coronary syndromes trials?* Am J Cardiol, 2006. **98**(11A): p. 18P-25P.
435. Pearson, T.A., et al., *Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease*. Circulation, 2003. **107**(3): p. 499-511.
436. Burke, A.P., et al., *Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies*. Circulation, 2002. **105**(17): p. 2019-23.
437. Balanescu, S., et al., *Systemic inflammation and early atheroma formation: are they related?* Maedica (Buchar), 2010. **5**(4): p. 292-301.
438. Eisenhardt, S.U., J. Habersberger, and K. Peter, *Monomeric C-reactive protein generation on activated platelets: the missing link between inflammation and atherothrombotic risk*. Trends Cardiovasc Med, 2009. **19**(7): p. 232-7.

439. Zacho, J., et al., *Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease*. N Engl J Med, 2008. **359**(18): p. 1897-908.
440. Ortiz, M.A., et al., *Continuously-infused human C-reactive protein is neither proatherosclerotic nor proinflammatory in apolipoprotein E-deficient mice*. Exp Biol Med (Maywood), 2009. **234**(6): p. 624-31.
441. Ridker, P.M., et al., *C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women*. N Engl J Med, 2000. **342**(12): p. 836-43.
442. Smith, S.C., Jr., et al., *CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the clinical practice discussion group*. Circulation, 2004. **110**(25): p. e550-3.
443. Myers, G.L., et al., *CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the laboratory science discussion group*. Circulation, 2004. **110**(25): p. e545-9.
444. Shoenfeld, Y., et al., *Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases*. Circulation, 2005. **112**(21): p. 3337-47.
445. Castellon, X. and V. Bogdanova, *Chronic Inflammatory Diseases and Endothelial Dysfunction*. Aging Dis, 2016. **7**(1): p. 81-9.
446. Roman, M.J., et al., *Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis*. Ann Intern Med, 2006. **144**(4): p. 249-56.
447. Chung, C.P., et al., *Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors*. Arthritis Rheum, 2005. **52**(10): p. 3045-53.
448. Solomon, D.H., et al., *Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis*. Circulation, 2003. **107**(9): p. 1303-7.
449. Del Rincon, I., et al., *Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(7): p. 1833-40.
450. Sattar, N., et al., *Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis*. Circulation, 2003. **108**(24): p. 2957-63.
451. van Leuven, S.I., et al., *Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis*. Rheumatology, 2008. **47**(1): p. 3-7.
452. Booth, A.D., et al., *Infliximab Improves Endothelial Dysfunction in Systemic Vasculitis*. Circulation, 2004. **109**(14): p. 1718-1723.
453. Hall, F.C. and N. Dalbeth, *Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin?* Rheumatology (Oxford), 2005. **44**(12): p. 1473-82.
454. Braunersreuther, V., et al., *Ccr5 But Not Ccr1 Deficiency Reduces Development of Diet-Induced Atherosclerosis in Mice*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2007. **27**(2): p. 373-379.
455. Sankatsing, R.R., et al., *Surrogate markers for atherosclerotic disease*. Curr Opin Lipidol, 2005. **16**(4): p. 434-41.
456. El-Magadmi, M., et al., *Systemic Lupus Erythematosus*. Circulation, 2004. **110**(4): p. 399-404.
457. Herbrig, K., et al., *Endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis is associated with a reduced number and impaired function of endothelial progenitor cells*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(2): p. 157-63.
458. Khovidhunkit, W., et al., *Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins*. J Infect Dis, 2000. **181 Suppl 3**: p. S462-72.
459. van Leuven, S.I., et al., *Enhanced atherogenesis and altered high density lipoprotein in patients with Crohn's disease*. J Lipid Res, 2007. **48**(12): p. 2640-6.
460. Ansell, B.J., et al., *High-density lipoprotein function recent advances*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(10): p. 1792-8.

461. Navab, M., G.M. Anantharamaiah, and A.M. Fogelman, *The role of high-density lipoprotein in inflammation*. Trends Cardiovasc Med, 2005. **15**(4): p. 158-61.
462. Chung, C.P., et al., *High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors*. Ann Rheum Dis, 2007. **66**(2): p. 208-14.
463. Dessein, P.H., et al., *Aminotransferases are associated with insulin resistance and atherosclerosis in rheumatoid arthritis*. BMC Cardiovascular Disorders, 2007. **7**(1).
464. del Rincon, I.D., et al., *High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(12): p. 2737-45.
465. Agarwal, S., J.R. Elliott, and S. Manzi, *Atherosclerosis risk factors in systemic lupus erythematosus*. Current Rheumatology Reports, 2009. **11**(4): p. 241-247.
466. Levi, M., T. van der Poll, and H.R. Buller, *Bidirectional relation between inflammation and coagulation*. Circulation, 2004. **109**(22): p. 2698-704.
467. Wagner, D.D. and P.C. Burger, *Platelets in inflammation and thrombosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. **23**(12): p. 2131-7.
468. Massberg, S., et al., *A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation*. J Exp Med, 2002. **196**(7): p. 887-96.
469. Gawaz, M., H. Langer, and A.E. May, *Platelets in inflammation and atherogenesis*. J Clin Invest, 2005. **115**(12): p. 3378-84.
470. Huo, Y., et al., *Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein E*. Nat Med, 2003. **9**(1): p. 61-7.
471. Michelson, A.D., et al., *Circulating monocyte-platelet aggregates are a more sensitive marker of in vivo platelet activation than platelet surface P-selectin: studies in baboons, human coronary intervention, and human acute myocardial infarction*. Circulation, 2001. **104**(13): p. 1533-7.
472. Freedman, J.E. and J. Loscalzo, *Platelet-monocyte aggregates: bridging thrombosis and inflammation*. Circulation, 2002. **105**(18): p. 2130-2.
473. Sarma, J., et al., *Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary syndromes*. Circulation, 2002. **105**(18): p. 2166-71.
474. Joseph, J.E., et al., *Increased circulating platelet-leucocyte complexes and platelet activation in patients with antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis*. Br J Haematol, 2001. **115**(2): p. 451-9.
475. Mantel, A., et al., *Rheumatoid arthritis is associated with a more severe presentation of acute coronary syndrome and worse short-term outcome*. Eur Heart J, 2015. **36**(48): p. 3413-22.
476. Ogdie, A., et al., *Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study*. Ann Rheum Dis, 2015. **74**(2): p. 326-32.
477. Osto, E., et al., *Impaired coronary flow reserve in young patients affected by severe psoriasis*. Atherosclerosis, 2012. **221**(1): p. 113-7.
478. McInnes, I.B., *Rheumatoid arthritis. From bench to bedside*. Rheum Dis Clin North Am, 2001. **27**(2): p. 373-87.
479. Pincus, T., et al., *Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years*. Arthritis Rheum, 1984. **27**(8): p. 864-72.
480. Hällgren, R. and C. Berne, *Glucose Intolerance in Patients with Chronic Inflammatory Diseases Is Normalized by Glucocorticoids*. Acta Medica Scandinavica, 2009. **213**(5): p. 351-355.
481. Hotamisligil, G.S., et al., *IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance*. Science, 1996. **271**(5249): p. 665-8.

482. Chajek-Shaul, T., et al., *Mechanism of the hypertriglyceridemia induced by tumor necrosis factor administration to rats*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Lipids and Lipid Metabolism, 1989. **1001**(3): p. 316-324.
483. Al-Haggag, M., et al., *Soluble Adhesion Molecules in Juvenile Idiopathic Arthritis: Relation to Activity and Clinical Subtype*. Journal of Medical Sciences(Faisalabad), 2006. **6**(3): p. 474-479.
484. Veale, D.J., et al., *Soluble cell adhesion molecules--P-selectin and ICAM-1, and disease activity in patients receiving sulphasalazine for active rheumatoid arthritis*. Scand J Rheumatol, 1998. **27**(4): p. 296-9.
485. Hurlimann, D., et al., *Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis*. Circulation, 2002. **106**(17): p. 2184-7.
486. Vallance, P., J. Collier, and K. Bhagat, *Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? Lancet*, 1997. **349**(9062): p. 1391-2.
487. Ito, A., et al., *Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase*. Circulation, 1999. **99**(24): p. 3092-5.
488. Bordy, R., et al., *Microvascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis*. Nat Rev Rheumatol, 2018. **14**(7): p. 404-420.
489. Dimitroulas, T., et al., *Endothelial injury in rheumatoid arthritis: a crosstalk between dimethylarginines and systemic inflammation*. Arthritis Res Ther, 2017. **19**(1): p. 32.
490. Grignani, G. and A. Maiolo, *Cytokines and hemostasis*. Haematologica, 2000. **85**(9): p. 967-72.
491. van Halm, V.P., et al., *Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(9): p. 1395-400.
492. Stamateopoulos, K.S., et al., *Atherosclerosis in rheumatoid arthritis versus diabetes: a comparative study*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009. **29**(10): p. 1702-8.
493. Peters, M.J., et al., *Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study*. Arthritis Rheum, 2009. **61**(11): p. 1571-9.
494. Esdaile, J.M., et al., *Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(10): p. 2331-7.
495. Levy, L., et al., *Incidence and risk of fatal myocardial infarction and stroke events in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of the literature*. Clin Exp Rheumatol, 2008. **26**(4): p. 673-9.
496. Peters, M.J., et al., *EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(2): p. 325-31.
497. Agca, R., et al., *EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(1): p. 17-28.
498. Arida, A., et al., *Subclinical Atherosclerosis Is Not Accelerated in Patients with Ankylosing Spondylitis with Low Disease Activity: New Data and Metaanalysis of Published Studies*. J Rheumatol, 2015. **42**(11): p. 2098-105.
499. Bakland, G., J.T. Gran, and J.C. Nossent, *Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(11): p. 1921-5.
500. Wu, M.Y., et al., *New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis*. Int J Mol Sci, 2017. **18**(10).
501. Schieir, O., et al., *Incident myocardial infarction associated with major types of arthritis in the general population: a systematic review and meta-analysis*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(8): p. 1396-1404.

502. Meune, C., et al., *High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: Levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis.* Arch Cardiovasc Dis, 2010. **103**(4): p. 253-61.
503. Ambrosino, P., et al., *Non-invasive assessment of arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of literature studies.* Ann Med, 2015. **47**(6): p. 457-67.
504. Ambrosino, P., et al., *Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A meta-analysis of literature studies.* Thromb Haemost, 2015. **113**(5): p. 916-30.
505. Myasoedova, E., et al., *The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease.* Ann Rheum Dis, 2016. **75**(3): p. 560-5.
506. Arida, A., et al., *Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of low activity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities.* Rheumatology (Oxford), 2017. **56**(6): p. 934-939.
507. Kitas, G.D. and S.E. Gabriel, *Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives.* Ann Rheum Dis, 2011. **70**(1): p. 8-14.
508. Arida, A., et al., *Rheumatoid arthritis is sufficient to cause atheromatosis but not arterial stiffness or hypertrophy in the absence of classical cardiovascular risk factors.* Clin Rheumatol, 2015. **34**(5): p. 853-9.
509. Zhang, J., et al., *The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis.* Ann Rheum Dis, 2014. **73**(7): p. 1301-8.
510. Di Minno, M.N., et al., *Clinical assessment of endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of literature studies.* Eur J Intern Med, 2015. **26**(10): p. 835-42.
511. Xu, S.Z., et al., *Decreased flow-mediated dilatation in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis.* Postgrad Med J, 2017. **93**(1099): p. 260-265.
512. Steiner, G., et al., *Cytokine production by synovial T cells in rheumatoid arthritis.* Rheumatology (Oxford), 1999. **38**(3): p. 202-13.
513. Cavagna, L., et al., *Atherosclerosis and rheumatoid arthritis: more than a simple association.* Mediators Inflamm, 2012. **2012**: p. 147354.
514. Pasceri, V. and E.T. Yeh, *A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis.* Circulation, 1999. **100**(21): p. 2124-6.
515. Skeoch, S. and I.N. Bruce, *Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation?* Nat Rev Rheumatol, 2015. **11**(7): p. 390-400.
516. Cassatella, M.A., et al., *Soluble TNF-like cytokine (TL1A) production by immune complexes stimulated monocytes in rheumatoid arthritis.* J Immunol, 2007. **178**(11): p. 7325-33.
517. Bamias, G., et al., *Circulating levels of TNF-like cytokine 1A (TL1A) and its decoy receptor 3 (DcR3) in rheumatoid arthritis.* Clin Immunol, 2008. **129**(2): p. 249-55.
518. Bamias, G., et al., *Circulating levels of TNF-like cytokine 1A correlate with the progression of atheromatous lesions in patients with rheumatoid arthritis.* Clin Immunol, 2013. **147**(2): p. 144-50.
519. Wintergerst, E.S., et al., *Apoptosis induced by oxidized low density lipoprotein in human monocyte-derived macrophages involves CD36 and activation of caspase-3.* Eur J Biochem, 2000. **267**(19): p. 6050-9.
520. Knowles, D.M., 2nd, et al., *Monoclonal anti-human monocyte antibodies OKM1 and OKM5 possess distinctive tissue distributions including differential reactivity with vascular endothelium.* J Immunol, 1984. **132**(5): p. 2170-3.
521. Mathews, R.J., et al., *Evidence of NLRP3-inflammasome activation in rheumatoid arthritis (RA); genetic variants within the NLRP3-inflammasome complex in relation to susceptibility to RA and response to anti-TNF treatment.* Ann Rheum Dis, 2014. **73**(6): p. 1202-10.

522. Choulaki, C., et al., *Enhanced activity of NLRP3 inflammasome in peripheral blood cells of patients with active rheumatoid arthritis*. *Arthritis Res Ther*, 2015. **17**: p. 257.
523. Kastbom, A., et al., *Genetic variants in CARD8 but not in NLRP3 are associated with ankylosing spondylitis*. *Scand J Rheumatol*, 2013. **42**(6): p. 465-8.
524. Huang, Q. and R.M. Pope, *Toll-like receptor signaling: a potential link among rheumatoid arthritis, systemic lupus, and atherosclerosis*. *J Leukoc Biol*, 2010. **88**(2): p. 253-62.
525. Ospelt, C., et al., *Overexpression of toll-like receptors 3 and 4 in synovial tissue from patients with early rheumatoid arthritis: toll-like receptor expression in early and longstanding arthritis*. *Arthritis Rheum*, 2008. **58**(12): p. 3684-92.
526. Radstake, T.R., et al., *Expression of toll-like receptors 2 and 4 in rheumatoid synovial tissue and regulation by proinflammatory cytokines interleukin-12 and interleukin-18 via interferon-gamma*. *Arthritis Rheum*, 2004. **50**(12): p. 3856-65.
527. Kerekes, G., et al., *Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity*. *J Rheumatol*, 2008. **35**(3): p. 398-406.
528. Murdaca, G., et al., *Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases*. *Atherosclerosis*, 2012. **224**(2): p. 309-17.
529. Steyers, C.M., 3rd and F.J. Miller, Jr., *Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases*. *Int J Mol Sci*, 2014. **15**(7): p. 11324-49.
530. Elkan, A.C., et al., *Low level of physical activity in women with rheumatoid arthritis is associated with cardiovascular risk factors but not with body fat mass--a cross sectional study*. *BMC Musculoskelet Disord*, 2011. **12**: p. 13.
531. Charles-Schoeman, C., et al., *Abnormal function of high-density lipoprotein is associated with poor disease control and an altered protein cargo in rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 2009. **60**(10): p. 2870-9.
532. Chung, C.P., et al., *Prevalence of traditional modifiable cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis: comparison with control subjects from the multi-ethnic study of atherosclerosis*. *Semin Arthritis Rheum*, 2012. **41**(4): p. 535-44.
533. Stavropoulos-Kalinoglou, A., et al., *Associations of obesity with modifiable risk factors for the development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(2): p. 242-5.
534. Panoulas, V.F., et al., *Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2007. **46**(9): p. 1477-82.
535. Panoulas, V.F., et al., *Hypertension in rheumatoid arthritis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2008. **47**(9): p. 1286-98.
536. Protogerou, A.D., et al., *Arterial hypertension assessed "out-of-office" in a contemporary cohort of rheumatoid arthritis patients free of cardiovascular disease is characterized by high prevalence, low awareness, poor control and increased vascular damage-associated "white coat" phenomenon*. *Arthritis Res Ther*, 2013. **15**(5): p. R142.
537. Bartels, C.M., et al., *Impact of rheumatoid arthritis on receiving a diagnosis of hypertension among patients with regular primary care*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014. **66**(9): p. 1281-8.
538. Rask-Madsen, C., et al., *Tumor necrosis factor-alpha inhibits insulin's stimulating effect on glucose uptake and endothelium-dependent vasodilation in humans*. *Circulation*, 2003. **108**(15): p. 1815-21.
539. Chung, C.P., et al., *Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms*. *Arthritis Rheum*, 2008. **58**(7): p. 2105-12.
540. McGrath, C.M. and S.P. Young, *Lipid and Metabolic Changes in Rheumatoid Arthritis*. *Curr Rheumatol Rep*, 2015. **17**(9): p. 57.
541. van Sijl, A.M., et al., *The effect of TNF-alpha blocking therapy on lipid levels in rheumatoid arthritis: a meta-analysis*. *Semin Arthritis Rheum*, 2011. **41**(3): p. 393-400.

542. Daien, C.I., et al., *Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis*. Ann Rheum Dis, 2012. **71**(6): p. 862-8.
543. Filippatos, T.D., et al., *Effects of 12 months of treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs on low and high density lipoprotein subclass distribution in patients with early rheumatoid arthritis: a pilot study*. Scand J Rheumatol, 2013. **42**(3): p. 169-75.
544. Popa, C., et al., *Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2007. **66**(11): p. 1503-7.
545. Schimmel, E.K. and Y. Yazici, *Increased lipid levels but unchanged atherogenic index in rheumatoid arthritis patients treated with biologic disease modifying antirheumatic drugs: published experience*. Clin Exp Rheumatol, 2009. **27**(3): p. 446-51.
546. Toms, T.E., et al., *Methotrexate therapy associates with reduced prevalence of the metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients over the age of 60- more than just an anti-inflammatory effect? A cross sectional study*. Arthritis Res Ther, 2009. **11**(4): p. R110.
547. Toms, T.E., et al., *Lack of association between glucocorticoid use and presence of the metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study*. Arthritis Res Ther, 2008. **10**(6): p. R145.
548. Das, S., M. Mohanty, and P. Padhan, *Outcome of rheumatoid arthritis following adjunct statin therapy*. Indian J Pharmacol, 2015. **47**(6): p. 605-9.
549. Semb, A.G., et al., *Effect of intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular outcome in patients with and those without inflammatory joint disease*. Arthritis Rheum, 2012. **64**(9): p. 2836-46.
550. Soulaïdopoulos, S., et al., *The Role of Statins in Disease Modification and Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis*. Front Med (Lausanne), 2018. **5**: p. 24.
551. Rontoyanni, V.G., et al., *Marine n-3 fatty acids for cardiovascular risk reduction and disease control in rheumatoid arthritis: "kill two birds with one stone"?* Curr Pharm Des, 2012. **18**(11): p. 1531-42.
552. Lin, Y.-J., et al., *Pattern of risks of rheumatoid arthritis among patients using statins: A cohort study with the clinical practice research datalink*. Plos One, 2018. **13**(2).
553. Liao, K.P., et al., *Lipid and lipoprotein levels and trend in rheumatoid arthritis compared to the general population*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2013. **65**(12): p. 2046-50.
554. Choy, E. and N. Sattar, *Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(4): p. 460-9.
555. Chung, C.P., et al., *Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis*. Atherosclerosis, 2008. **196**(2): p. 756-63.
556. Dessein, P.H., M. Tobias, and M.G. Veller, *Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 2006. **33**(12): p. 2425-32.
557. Rostom, S., et al., *Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis: case control study*. BMC Musculoskelet Disord, 2013. **14**: p. 147.
558. Baghdadi, L.R., et al., *The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2015. **10**(2): p. e0117952.
559. Mok, C.C., et al., *Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China*. Arthritis Rheum, 2011. **63**(5): p. 1182-9.
560. Exarchou, S., et al., *Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study*. Ann Rheum Dis, 2016. **75**(8): p. 1466-72.
561. Haroon, N.N., et al., *Patients With Ankylosing Spondylitis Have Increased Cardiovascular and Cerebrovascular Mortality: A Population-Based Study*. Ann Intern Med, 2015. **163**(6): p. 409-16.

562. Mathieu, S. and M. Soubrier, *Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: a 2018 meta-analysis*. Ann Rheum Dis, 2019. **78**(6): p. e57.
563. Nurmohamed, M.T., I. van der Horst-Bruinsma, and W.P. Maksymowych, *Cardiovascular and cerebrovascular diseases in ankylosing spondylitis: current insights*. Curr Rheumatol Rep, 2012. **14**(5): p. 415-21.
564. Chou, C.H., et al., *A nationwide population-based retrospective cohort study: increased risk of acute coronary syndrome in patients with ankylosing spondylitis*. Scand J Rheumatol, 2014. **43**(2): p. 132-6.
565. Keller, J.J., et al., *Increased risk of stroke among patients with ankylosing spondylitis: a population-based matched-cohort study*. Rheumatol Int, 2014. **34**(2): p. 255-63.
566. Capkin, E., et al., *Investigation of effects of different treatment modalities on structural and functional vessel wall properties in patients with ankylosing spondylitis*. Joint Bone Spine, 2011. **78**(4): p. 378-82.
567. Bodnar, N., et al., *Assessment of subclinical vascular disease associated with ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 2011. **38**(4): p. 723-9.
568. Demiralp, E., et al., *Aortic elasticity in patients with ankylosing spondylitis*. Acta Cardiol, 2004. **59**(6): p. 630-4.
569. Berg, I.J., et al., *CRP and ASDAS are associated with future elevated arterial stiffness, a risk marker of cardiovascular disease, in patients with ankylosing spondylitis: results after 5-year follow-up*. Ann Rheum Dis, 2015. **74**(8): p. 1562-6.
570. Papagoras, C., et al., *Cardiovascular risk profile in patients with spondyloarthritis*. Joint Bone Spine, 2014. **81**(1): p. 57-63.
571. Mathieu, S., et al., *Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2011. **63**(4): p. 557-63.
572. Papadakis, J.A., et al., *High prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in men with ankylosing spondylitis on anti-TNFalpha treatment: correlation with disease activity*. Clin Exp Rheumatol, 2009. **27**(2): p. 292-8.
573. Gladman, D.D., et al., *Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome*. Ann Rheum Dis, 2005. **64 Suppl 2**: p. ii14-7.
574. Ibrahim, G., R. Waxman, and P.S. Helliwell, *The prevalence of psoriatic arthritis in people with psoriasis*. Arthritis Rheum, 2009. **61**(10): p. 1373-8.
575. Ogdie, A., et al., *Comprehensive treatment of psoriatic arthritis: managing comorbidities and extraarticular manifestations*. J Rheumatol, 2014. **41**(11): p. 2315-22.
576. Eder, L. and D.D. Gladman, *Atherosclerosis in psoriatic disease: latest evidence and clinical implications*. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2015. **7**(5): p. 187-95.
577. Miller, I.M., et al., *Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors*. J Am Acad Dermatol, 2013. **69**(6): p. 1014-24.
578. Samarasekera, E.J., et al., *Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis*. J Invest Dermatol, 2013. **133**(10): p. 2340-2346.
579. Hugh, J., et al., *From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies*. J Am Acad Dermatol, 2014. **70**(1): p. 168-77.
580. Sharma, A., et al., *Study of endothelial dysfunction in patients of psoriatic arthritis by flow mediated and nitroglycerine mediated dilatation of brachial artery*. Int J Rheum Dis, 2016. **19**(3): p. 300-4.
581. Yilmazer, B., et al., *Investigation of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients with minimal disease activity*. Rheumatol Int, 2015. **35**(8): p. 1385-92.
582. Karbach, S., et al., *Interleukin 17 drives vascular inflammation, endothelial dysfunction, and arterial hypertension in psoriasis-like skin disease*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014. **34**(12): p. 2658-68.
583. Ma, C., et al., *The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review*. Br J Dermatol, 2013. **168**(3): p. 486-95.

584. Mehta, N.N., et al., *Abnormal lipoprotein particles and cholesterol efflux capacity in patients with psoriasis*. *Atherosclerosis*, 2012. **224**(1): p. 218-21.
585. Holzer, M., et al., *Anti-psoriatic therapy recovers high-density lipoprotein composition and function*. *J Invest Dermatol*, 2014. **134**(3): p. 635-642.
586. Zhu, T.Y., E.K. Li, and L.S. Tam, *Cardiovascular risk in patients with psoriatic arthritis*. *Int J Rheumatol*, 2012. **2012**: p. 714321.
587. Bhole, V.M., et al., *Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population*. *Rheumatology (Oxford)*, 2012. **51**(3): p. 552-6.
588. Eder, L., et al., *Increased burden of inflammation over time is associated with the extent of atherosclerotic plaques in patients with psoriatic arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2015. **74**(10): p. 1830-5.
589. Eder, L., et al., *Serum adipokines in patients with psoriatic arthritis and psoriasis alone and their correlation with disease activity*. *Ann Rheum Dis*, 2013. **72**(12): p. 1956-61.
590. Lin, Y.C., et al., *Relationship between metabolic syndrome and carotid intima-media thickness: cross-sectional comparison between psoriasis and psoriatic arthritis*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014. **66**(1): p. 97-103.
591. Callis Duffin, K., et al., *Psoriatic arthritis is a strong predictor of sleep interference in patients with psoriasis*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2009. **60**(4): p. 604-608.
592. Balta, I., et al., *Aortic arterial stiffness is a moderate predictor of cardiovascular disease in patients with psoriasis vulgaris*. *Angiology*, 2014. **65**(1): p. 74-8.
593. Balta, S., et al., *Bilirubin levels and their association with carotid intima media thickness and high-sensitivity C-reactive protein in patients with psoriasis vulgaris*. *Am J Clin Dermatol*, 2014. **15**(2): p. 137-42.
594. Arnett, D.K., et al., *2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease*. *Circulation*, 2019.
595. Armstrong, A.W., et al., *A tale of two plaques: convergent mechanisms of T-cell-mediated inflammation in psoriasis and atherosclerosis*. *Experimental Dermatology*, 2011. **20**(7): p. 544-549.
596. Zhang, K., et al., *Functional characterization of T cells differentiated in vitro from bone marrow-derived CD34+ cells of psoriatic patients with family history*. *Experimental Dermatology*, 2009. **19**(8): p. e128-e135.
597. Nickoloff, B.J., *Skin innate immune system in psoriasis: friend or foe?* *J Clin Invest*, 1999. **104**(9): p. 1161-4.
598. Nestle, F.O., D.H. Kaplan, and J. Barker, *Psoriasis*. *N Engl J Med*, 2009. **361**(5): p. 496-509.
599. Robert, C. and T.S. Kupper, *Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance*. *N Engl J Med*, 1999. **341**(24): p. 1817-28.
600. Bachelez, H., et al., *Treatment of Recalcitrant Plaque Psoriasis with a Humanized Non-depleting Antibody to CD4*. *Journal of Autoimmunity*, 1998. **11**(1): p. 53-62.
601. Schon, M.P., T.M. Zollner, and W.H. Boehncke, *The molecular basis of lymphocyte recruitment to the skin: clues for pathogenesis and selective therapies of inflammatory disorders*. *J Invest Dermatol*, 2003. **121**(5): p. 951-62.
602. Aksentijevich, M., et al., *Chronic inflammation, cardiometabolic diseases and effects of treatment: Psoriasis as a human model*. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2019.
603. Späh, F., *Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach*. *British Journal of Dermatology*, 2008. **159**: p. 10-17.
604. Husted, J.A., et al., *Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with psoriasis*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011. **63**(12): p. 1729-35.
605. Miller, I.M., et al., *Quantifying cardiovascular disease risk factors in patients with psoriasis: a meta-analysis*. *Br J Dermatol*, 2013. **169**(6): p. 1180-7.

606. Han, C., et al., *Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 2006. **33**(11): p. 2167-72.
607. Gladman, D.D., et al., *Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(7): p. 1131-5.
608. Ahlehoff, O., et al., *Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study*. J Intern Med, 2011. **270**(2): p. 147-57.
609. Chin, Y.Y., et al., *Arthritis as an important determinant for psoriatic patients to develop severe vascular events in Taiwan: a nation-wide study*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013. **27**(10): p. 1262-8.
610. Kimhi, O., et al., *Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis*. Semin Arthritis Rheum, 2007. **36**(4): p. 203-9.
611. Tam, L.S., et al., *Subclinical carotid atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis*. Arthritis Rheum, 2008. **59**(9): p. 1322-31.
612. Gonzalez-Juanatey, C., et al., *Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors*. Arthritis Rheum, 2007. **57**(2): p. 287-93.
613. Rose, S., et al., *Psoriatic arthritis and sacroiliitis are associated with increased vascular inflammation by 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography computed tomography: baseline report from the Psoriasis Atherosclerosis and Cardiometabolic Disease Initiative*. Arthritis Res Ther, 2014. **16**(4): p. R161.
614. Choi, H.K., et al., *Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study*. Lancet, 2002. **359**(9313): p. 1173-7.
615. Westlake, S.L., et al., *The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review*. Rheumatology (Oxford), 2010. **49**(2): p. 295-307.
616. Ramonda, R., et al., *Atherosclerosis progression in psoriatic arthritis patients despite the treatment with tumor necrosis factor-alpha blockers: a two-year prospective observational study*. Joint Bone Spine, 2014. **81**(5): p. 421-5.
617. Ahlehoff, O., et al., *Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015. **29**(6): p. 1128-34.
618. Dey, A.K., et al., *Association Between Skin and Aortic Vascular Inflammation in Patients With Psoriasis: A Case-Cohort Study Using Positron Emission Tomography/Computed Tomography*. JAMA Cardiol, 2017. **2**(9): p. 1013-1018.
619. Trong, H.N., et al., *Efficacy of Adding Oral Simvastatin to Topical Therapy for Treatment of Psoriasis: The Vietnamese Experience*. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 2019. **7**(2): p. 237-242.