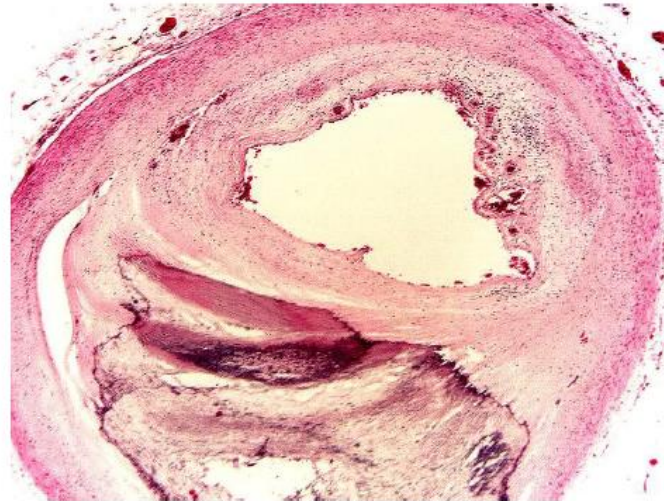


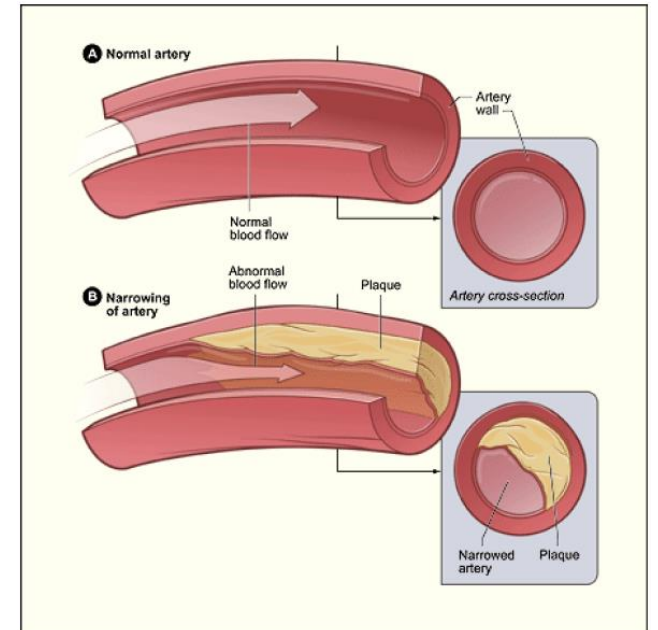
Ateroskleróza

Tepny postižené aterosklerózou (AS)



AS – základní fakta

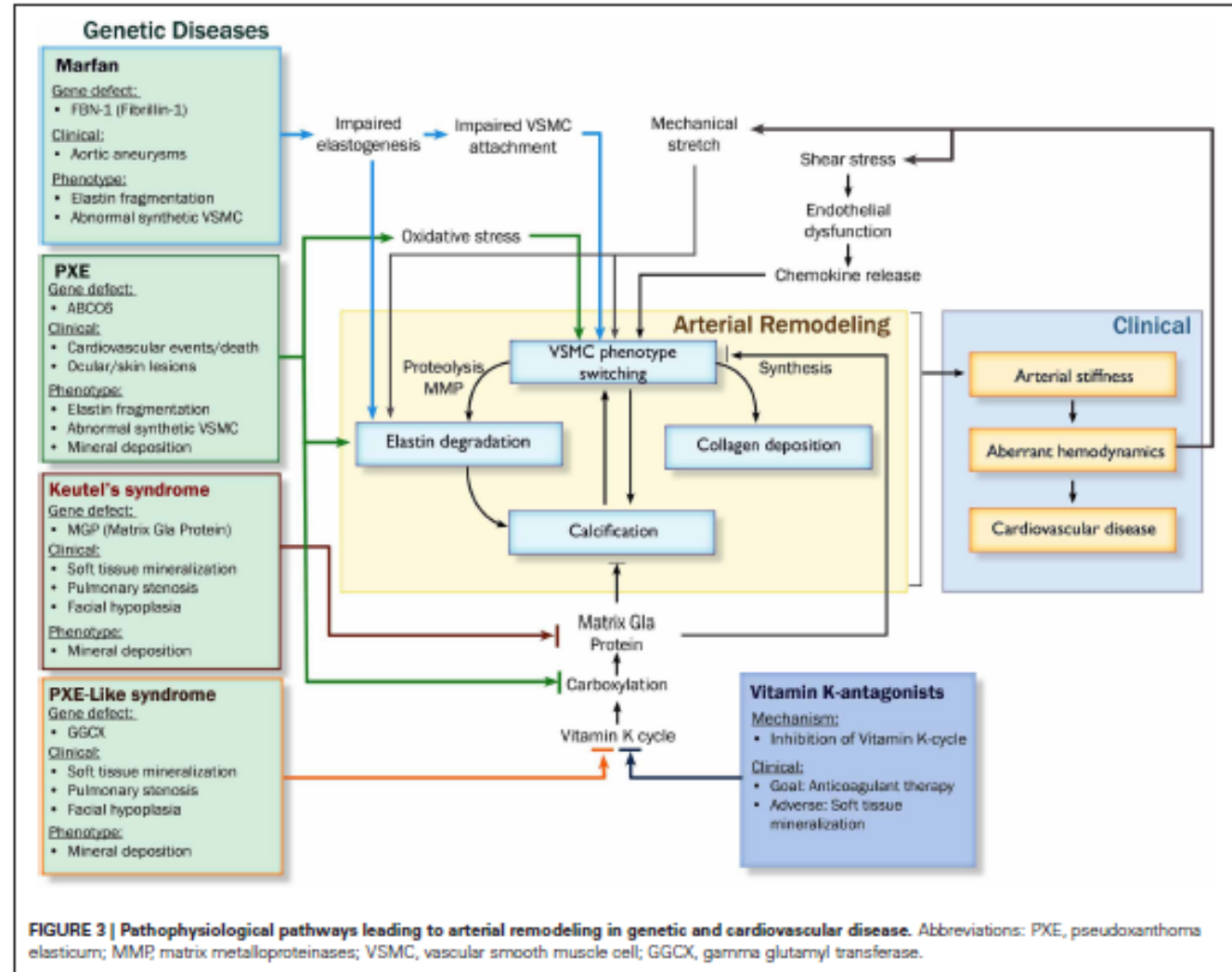
- AS je nejčastějším typem arteriosklerózy
 - tj. jakékoliv snížení elasticity cévy, např. AS, kalcifikace medie aj.
- AS představuje degenerativní proces ve stěně cév (na začátku zejm. intima) **na podkladě chronického zánětu**
- je důsledkem **multifaktoriálního** působení endogenních faktorů (velmi často s určitou genetickou komponentou) a faktorů zevního prostředí
- teoreticky může postihnout jakoukoliv cévu, prakticky hlavně **arterie** (= arterioskleróza)
 - což podtrhuje velkou roli **krevního tlaku**
 - z arterií ale zase ne všechny, ale zejména ty **v predilekčních lokalizacích** (tj. bifurkace a nelaminární proudění)
 - např. koronární řečiště, mozková cirkulace, odstup a. renalis, truncus coeliacus, bifurkace tepen DKK
- v patogenezi se uplatňují zejm.
 - (1) modifikované lipoproteiny (LDL)
 - (2) makrofágy odvozené z monocytů
 - (3) normální bb. stěny cév
- morfologicky se rozlišuje několik **stádií** (resp. mikroskopických nálezů při rozvoji AS procesu):
 - (1) tukový proužek
 - (2) fibrózní plát
 - (3) komplikovaný plát



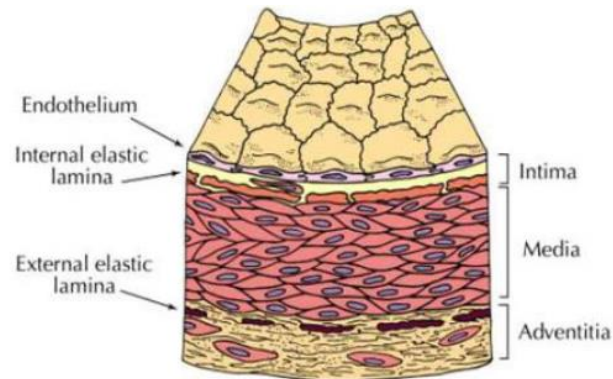
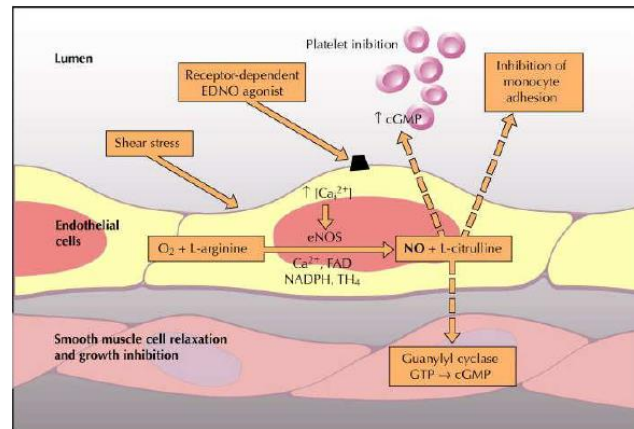
Rizikové faktory

- identifikace rizikových faktorů AS pomocí **prospektivních** studií
 - **Framinghamská studie** – identifikace hl. KV rizikových faktorů: ↑ TK, ↑ cholesterol, ↑ triglyceridy, ↓ HDL, kouření, obezita, diabetes, fyzická inaktivita, ↑ věk, pohlaví (mužské) a psychosociální faktory
 - originální kohorta (od r. 1948)
 - 5,209 osob (32 – 60 let) z Framingham, Massachusetts, USA
 - detailní vyšetření každé 2 roky
 - II. kohorta (od r. 1971)
 - 5,124 dospělých potomků
 - III. kohorta
 - 3,500 dětí (vnuků původních participantů)
 - pozdní klin. manifestace dlouhodobě nekompensované hypertenze
 - IM, mozková mrtvice (→ ateroskleróza)
 - srdeční selhání (→ levostranná srd. hypertrofie)
 - selhání ledvin (→ hyperfiltrace, nefroskleróza)
 - retinopatie

| Rizikové faktory rozvoje AS |
|--|
| Faktory s význ. podílem genetiky |
| ↑ hladiny LDL a VLDL, ↓ hladiny HDL |
| ↑ lipoprotein apo(a) |
| hypertenze |
| diabetes mellitus |
| mužské pohlaví |
| ↑ hladina homocysteinu |
| ↑ hladina hemostatických faktorů (např. fibrinogen, PAI, ..) |
| metabolický syndrom/inz. rezistence |
| obezita (resp. některé adipokiny, ...) |
| chronický zánět (CRP, cytokiny, ...) |
| Faktory zevního prostředí |
| kouření |
| fyzická inaktivita |
| vysoký příjem tuků v dietě |
| některé infekce |



Funkce endotelových bb.



• (1) vazodilatace

- hl. sval. bb. (SMC) medie cév – zvláště arteriol – pracují v těsném spojení s endoteliemi
- účinkem hormonů, neurotransmiterů (**ACh**) nebo deformace endotelových bb. (**shear stress**) dochází k reakcím ovlivňujícím SMC prostřednictvím druhých posílů
 - fosfolipázy A2 (**PLA2**), která aktivuje cyklooxygenázu (**COX**) a prostacyclin syntázu (PCS) k produkci prostaglandinů (**PGI₂**). Ty snadno difundují k SMC
 - syntetáza oxidu dusnatého (L-argináza, **NOS**) produkuje vysoce difuzibilní plyný "neurotransmitter" **NO**, který účinkuje na SMC skrze G-proteinovou signalizaci a přímo přes iontové kanály

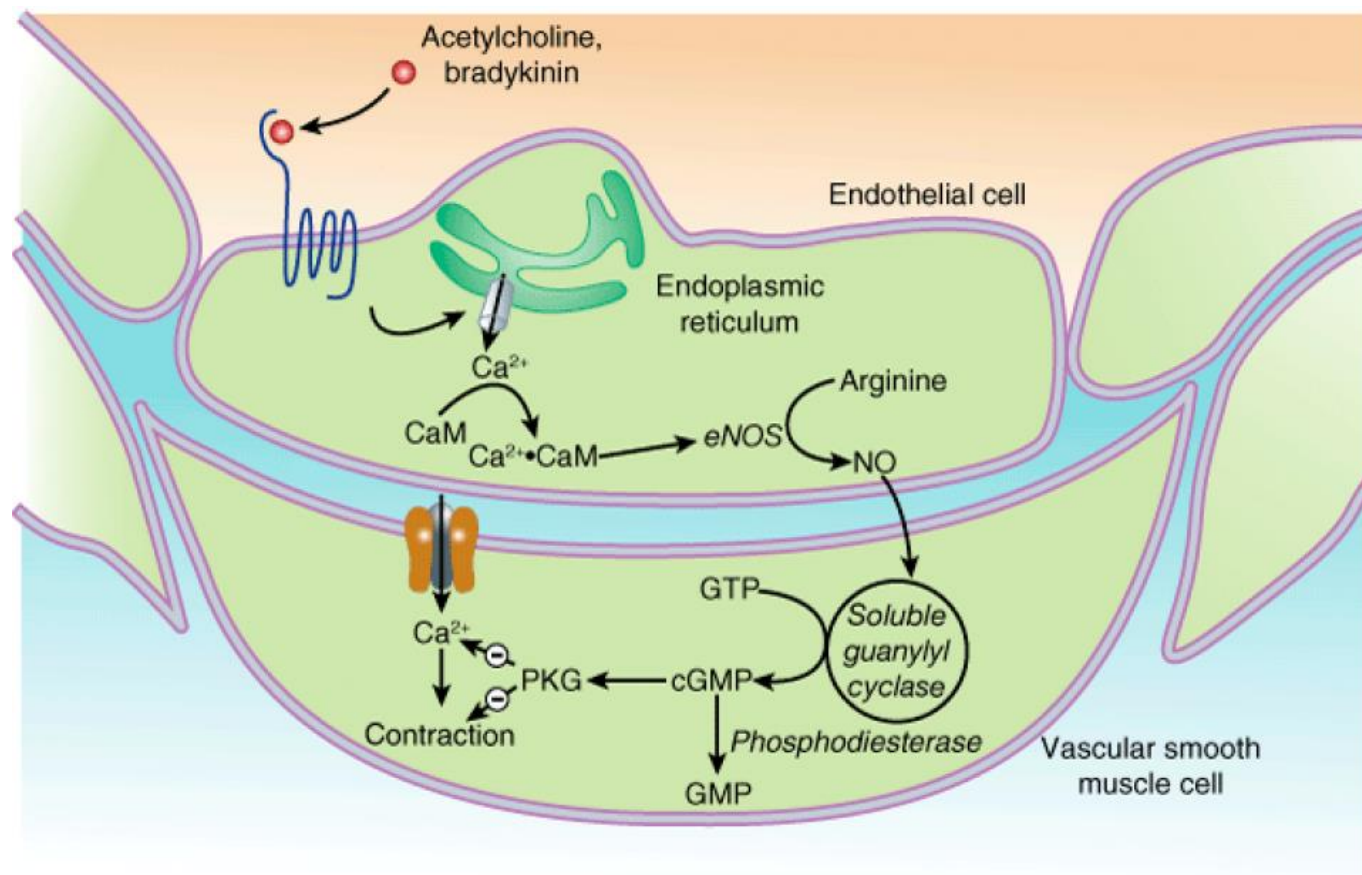
• (2) antiadhezivní /protizánětlivý účinek

- fyziologický endotel netvoří VCAM, ICAM, selektiny, ...

• (3) antitrombotický, antiagregační a fibrinolytický účinek

- heparansulfát
- thrombomodulin
- tPA

Působení agonistů na produkci NO

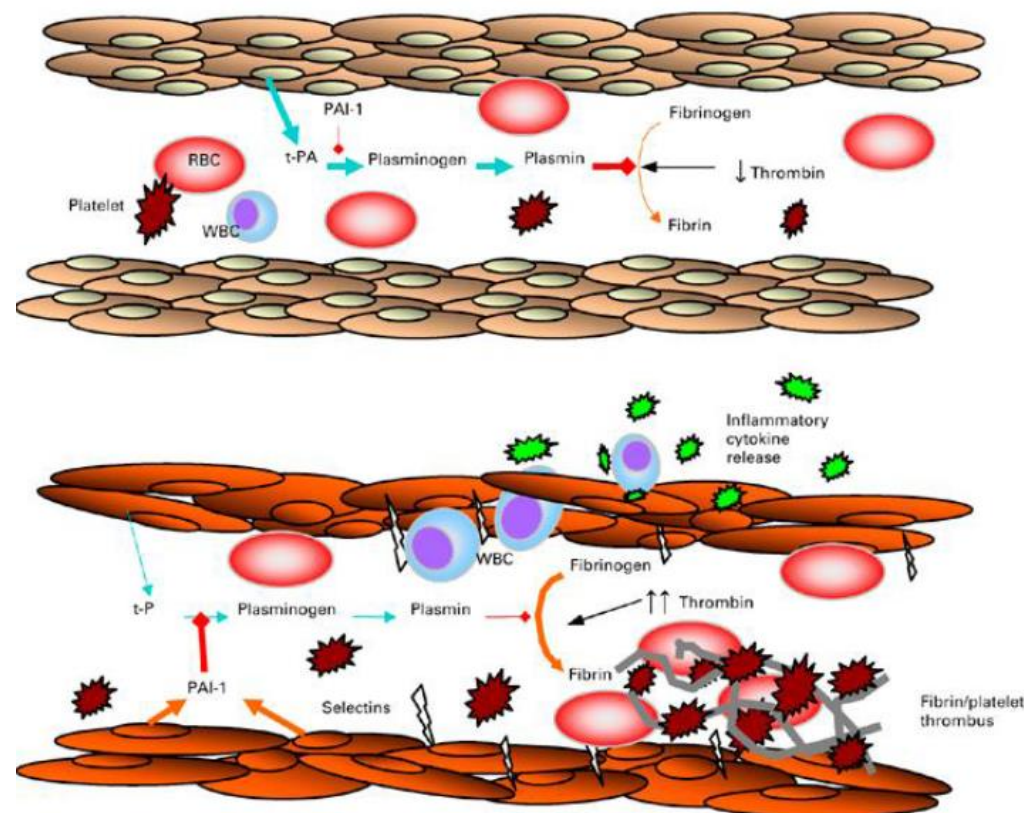


Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

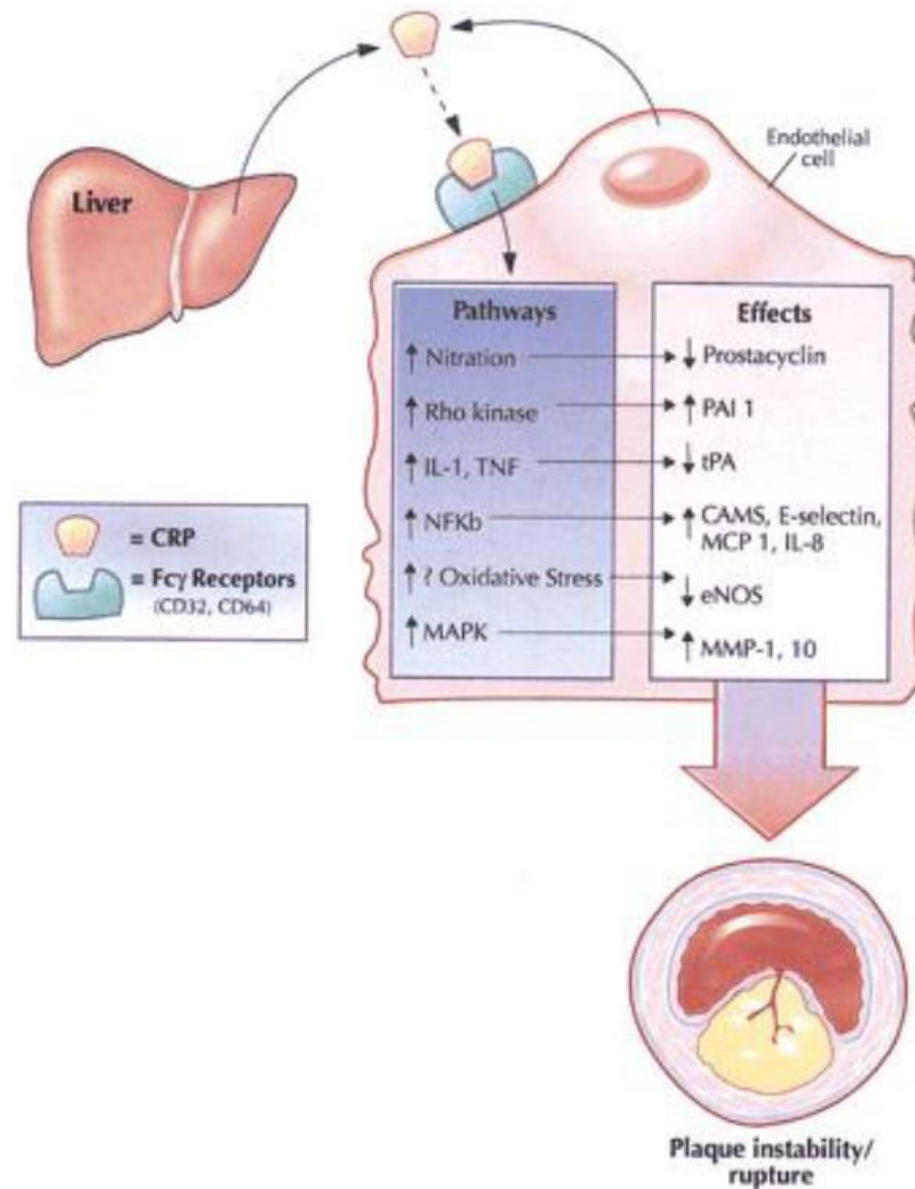
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Endotelová (dys)funkce

- endotel má zásadní regulační vliv na funkci a morfologii cévy
- může být porušen mnoha různými mechanickými, chemickými i biologickými inzulty, zejm. v důsledku:
 - zvýšeného tlaku na cévní stěnu (hypertenze)
 - nepřiměřený mechanický shear stres (turbulentní proudění - bifurkace)
 - biochemických abnormalit
 - oxidativně a glukózou modifikované proteiny
 - např. LDL
 - zvýš. homocystein
 - oxidačního stresu
 - volné kyslíkové radikály tvořené při kouření či zánětu
 - zánětových markerů
 - např. CRP
 - některých infekcí
 - Chlamydia pneumoniae
 - Helicobacter pylori
- endotelová dysfunkce je významný a iniciální pro-aterogenní faktor zvyšující
 - konstriční potenciál
 - adhezivitu a permeabilitu
 - protrombotický potenciál



Efekt zánětu na endotel

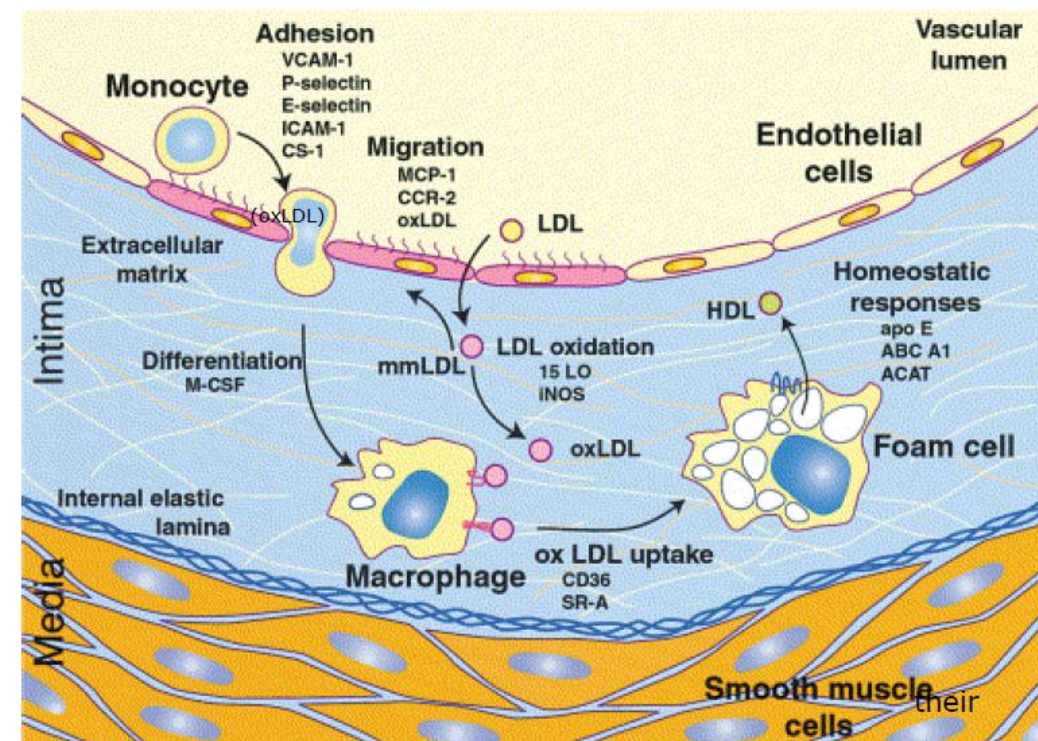


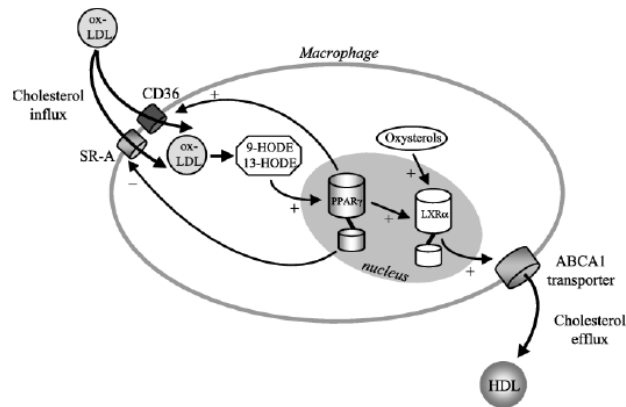
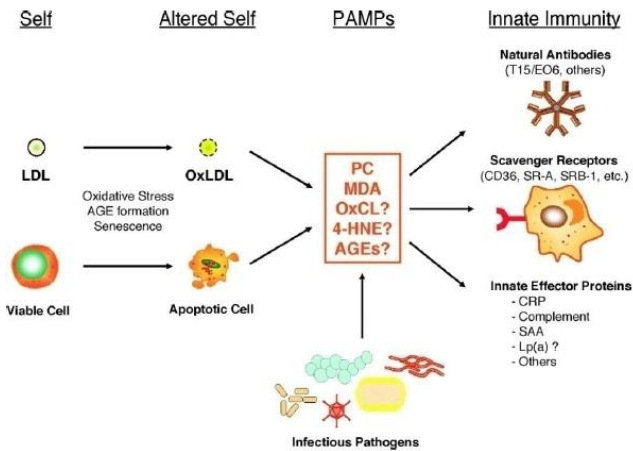
Endotel - shrnutí

| Funkční | Dysfunkční |
|--|---|
| konstantní vazodilatace v důsledku mechanických stimulů (shear stress) a mediátorů (Ach, bradykinin) zprostředkovaná NO, PGI ₂ (popř. adenosinem) | větší citlivost k syst. a parakrinním vazokonstrikčním mediátorům (adrenalin, noradrenalin, AT II, serotonin) a aktivní tvorba vazokonstriktorů (ET-1) |
| antiadhezivní / protizánětlivý stav (NO, PGI ₂), inhibice exprese adhezivních proteinů | exprese adhezivních molekul (ICAM, VCAM, selektiny), produkce cytokinů (např. MCP-1) vedoucí k atrakci a migraci prozánětlivých buněk do subendoteliálního prostoru |
| stálý místní antikoagulační, (heparansulfát, trombomodulin) antiagregační resp. trombolytický stav (tPA) | protrombotický fenotyp (vWf, TF, PAI-1) |

(1) iniciace AS - tvorba tuk. proužku

- LDL je oxidativně (a jinak) modifikován (v cirkulaci i v subendoteliálním prostoru) na zpočátku minimálně modifikované LDL (mmLDL) a poté mmLDL a oxLDL působí cytotoxicky a prozánětlivě a zvyšují expresi adhezivních molekul na endotelu
 - VCAM, CAM, selektiny
- monocyty a T lymf. adherují k endotel. bb. a migrují do subendoteliálního prostoru, monocyty zde diferencují na makrofágy
 - různé spektrum cytokinů? – exprese MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) endotelovými bb.
- makrofágy pohlcují oxLDL prostřednictvím tzv. scavengerových receptorů (SR-A a CD36) a vytváří tak **“pěnové” bb.**
 - makroskopicky patrné jako ploché žlutavé tečky či proužky v subendotelu, odtud **“tukové proužky”**
- volný cholesterol z oxLDL v makrofázích je znovu esterifikován prostřednictvím ACAT-1 (acyl-CoA cholesterol acyltransferázy) a skladován spolu s lipidy, naopak může být rovněž znovu převeden do solubilní formy pomocí hormon senzitivní lipázy, zabudován do membrány a exportován z buňky (pomocí transportéru ABCA1 a HDL)
 - reverzní transport CH prostřednictvím HDL je důležitý anti-aterogenní mechanismus
 - podrobněji viz letní semestr – Poruchy metabolismu lipidů !!!



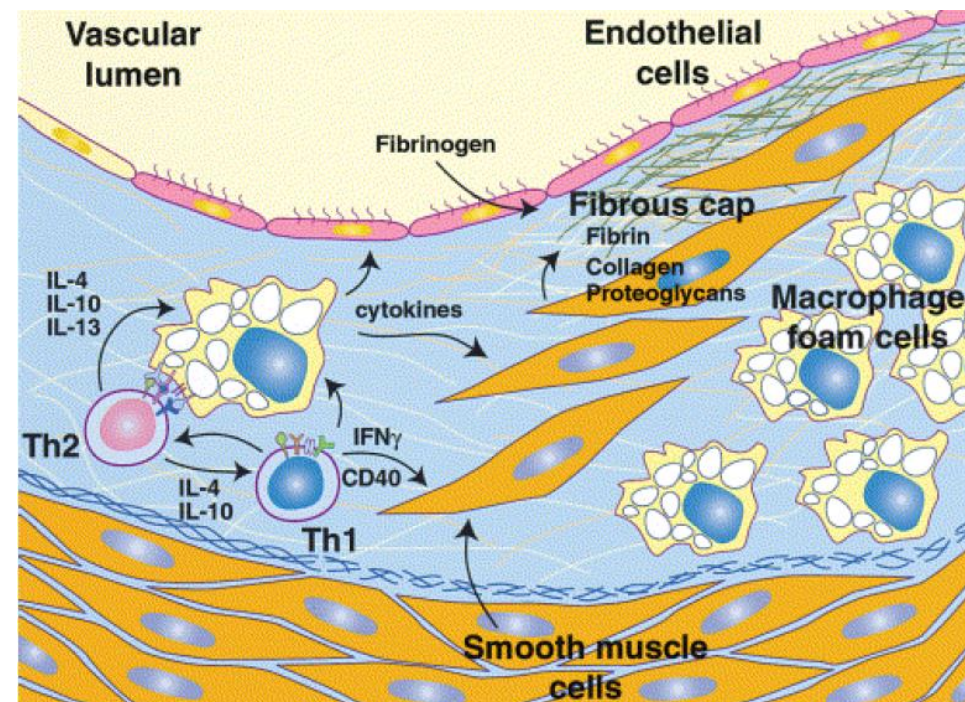


Role makrofágů v iniciaci AS

- scavengerové receptory makrofágů pro modifikované makromolekuly hrají fyziologicky důležitou roli při obraně buněk proti jejich cytotoxickému působení, ale zároveň to může být patogenní mechanismus za podmínek:
 - vysoké hladiny CH
 - vysoké intenzity jeho modifikace
 - oxidace, glykace
 - poruše reverzního transportu CH
 - např. Tangierská choroba (mutace ABCA1)
 - abnormální stimulace monocytů
- scavengerové receptory jsou součástí mechanismů nespecifické imunity - přirozené protilátky a některé receptory – které se vyselektovaly v průběhu evoluce na základě četnosti výskytu antigenů
 - (1) přirozené protilátky (nejč. IgM) proti některým epitopům
 - nejč. bakteriálních, tzv. pathogen- associated molecular patterns [PAMPs]
 - (2) receptory, které se podle své funkce nazývají pattern-recognition receptors (PPRs)
 - např. SR-A, CD36, TLR (Toll-like receptor) aj.
- **oxidované molekuly (t.j. konkrétní epitopy) mají velmi často charakter PAMP**

(2) progrese AS – tvorba plátu

- imunologická interakce mezi makrofágy a T lymf. (Th1 a Th2 subpopulace) udržuje lokálně chron. zánět
 - produkce jak proaterogen. Th1 cytokinů (MCP-1, IL-6, TNF- α , ...) tak antiaterogen. Th2 (IL-4)
 - na konkrétním posunu rovnováhy se podílí mnohé faktory
- makrofágy jako antigen prezentující bb. rovněž napomáhají aktivaci B lymf. a produkci autoprotilátek např. proti oxLDL → imunokomplexy → zánět
- cytokiny stimulují další bb., zejm. hladké svalové buňky medie k migraci do intimy, proliferaci (ztluštění stěny) a sekreci proteinů extracelulární matrix (kolagen) → vytvoření **fibrózního plátu**



Stimuly změny fenotypu bb. hladké svaloviny

Inflammation

Oxidative stress

Hemodynamic shear stress

Mechanical stretch

Advanced glycation end products (AGE)

Increased calcium-phosphate product

SYSTEMIC HORMONAL

Angiotensin II (Ang II)

Aldosterone

PARACRINE STIMULI

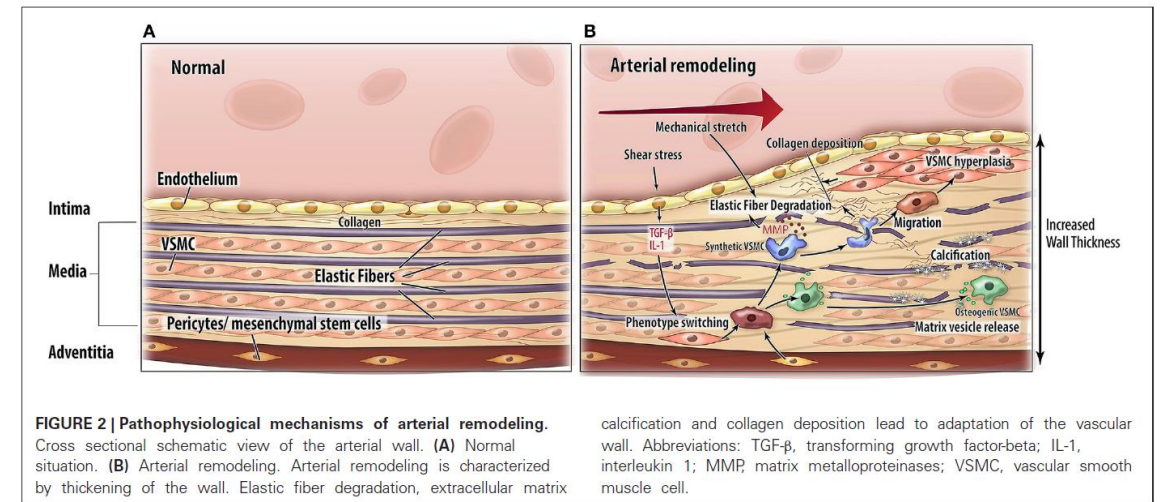
Transforming growth factor- β (TGF- β)

Fibroblast growth factor (FGF)

Endothelial growth factor (EGF)

Platelet derived growth factor (PDGF)

Matrix metalloproteinases (MMP)



Faktory regulující kalcifikaci

- patologická kalcifikace ateroskleroticky změněné stěny cév není pasivní důsledek ukládání kalcia, ale je důsledkem změny genové exprese makrofágů (osteopontin)

FACTORS PROMOTING CALCIFICATION

Bone morphogenetic protein 2 (BMP-2)

↑ Calcium-phosphate product

Tumor Necrosis Factor α (TNF- α)

Interleukin 6 (IL-6)

Receptor activator of nuclear factor κ B (RANK) ligand (RANKL)

Insulin-like growth factor I (IGF-I)

Insulin

↑ Glucose

↑ Parathyroid hormone

Matrix metalloproteinases (MMP)

Elastin degradation

Hydroxyapatite crystals

FACTORS INHIBITING CALCIFICATION

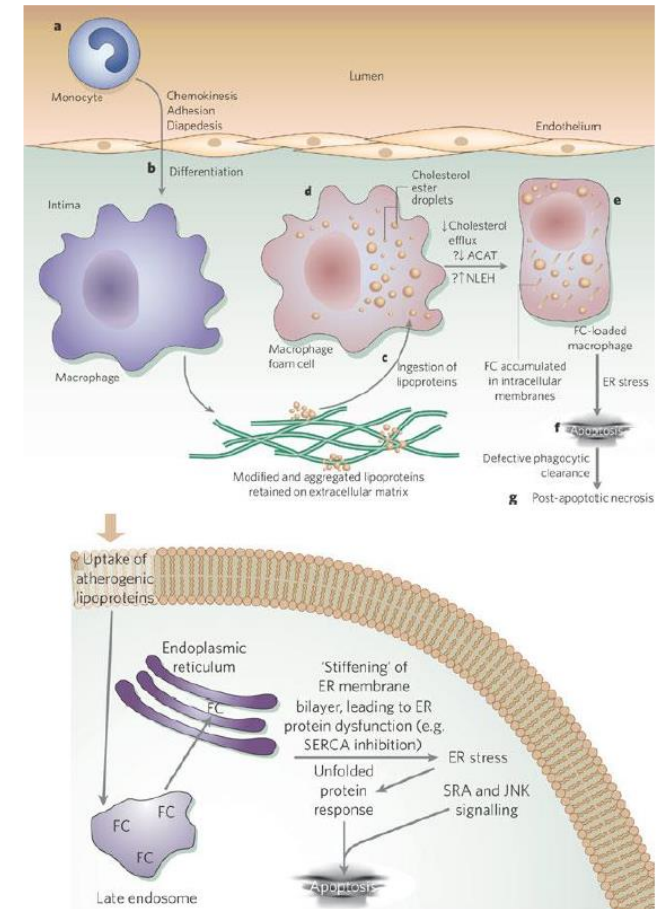
Fetuin-A

Matrix gla protein (MGP)

Osteoprotegerin (OPG)

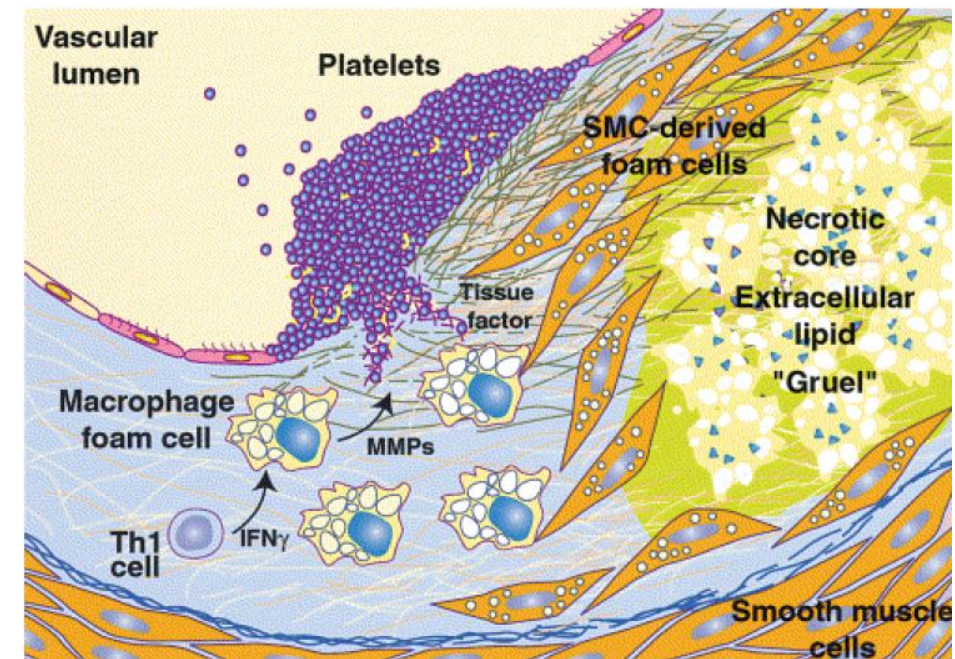
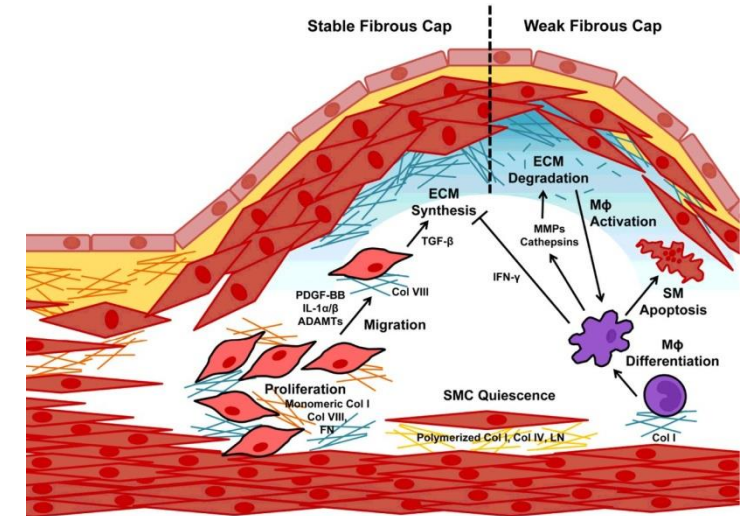
Makrofágy u pokročilé AS – role při její progresi

- M v časně lézi
 - většina Ch ve formě **esterů** (enzym ACAT)
 - netrombogenní
 - HDL reverzní transport funguje
- M v pokročilé lézi
 - kumulace **volného Ch** (FCH)
 - vysoce trombogenní
 - FCH v membráně endoplasmatického retikula mění jeho permeabilitu a konc. Ca uvnitř → stres ER → **apoptóza makrofágů** → více volného extracelulárního Ch → zvýšení trombogenicity a prozánětlivosti atheromu
 - produkce MMPs



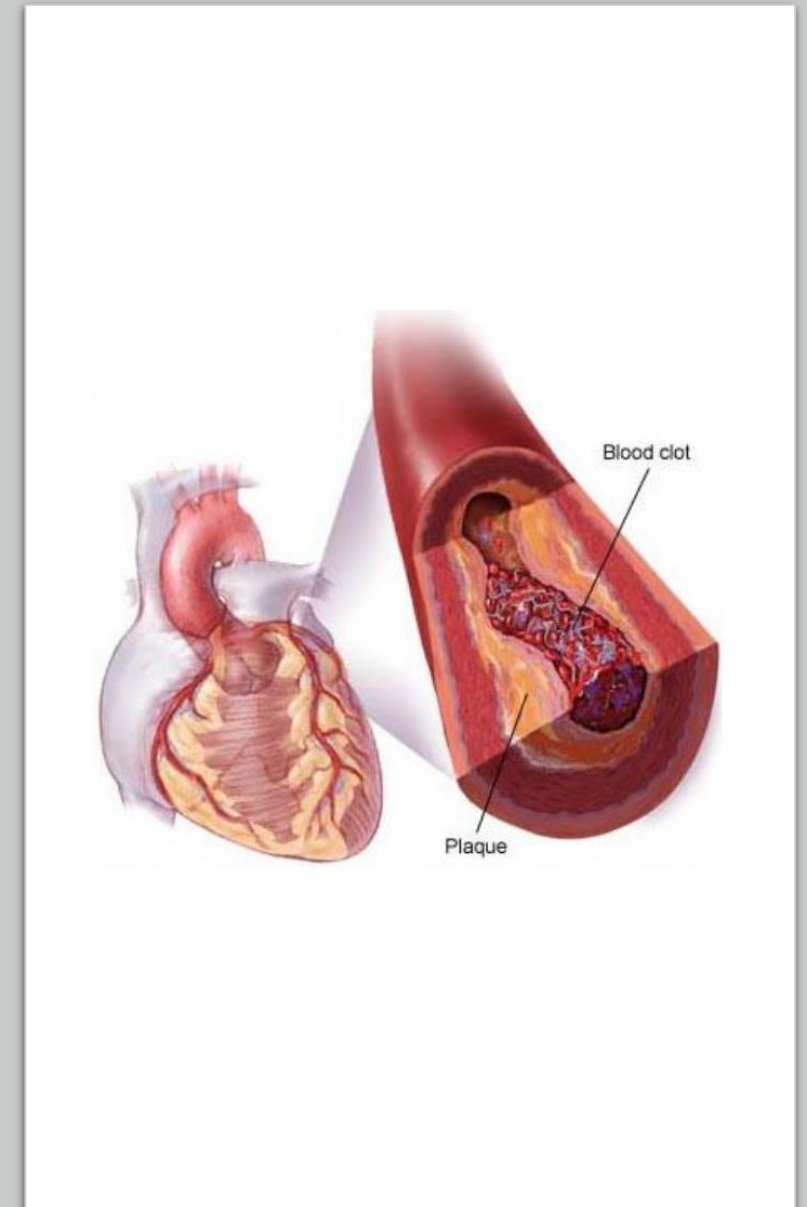
(3) komplikace – ruptura a trombóza plátu

- plak může růst pozvolna a postupně obturovat lumen a nebo se stane ak. nestabilní trombotizací a ak. obstrukcí (tzv. “komplikovaný plát”)
- zánikem makrofágů a hlad. sval. bb. (nekróza a cytokiny indukovaná apoptóza) se vytváří nekrotické jádro plaku s akumulovaným cholesterolem
- stimulované a hypoxické makrofágy produkují proteolytické enzymy degradující složky extra-celulární matrix (MMPs, matrix metaloproteinázy), které zodpovídají za oslabování fibrózního plaku
- **ruptura plaku** (nejč. excentrického a bohatého na cholesterol, ke které dojde v místě přechodu v normální stěny cévy) exponuje akumulované lipidy a tkáňový faktor destičkám a koagulačním faktorům a vede k **trombóze**
- velmi často se výše uvedené děje děledoběji, opakují se cykly ruptury, mikrotrombotizace, násl. fibrinolýzy a hojení → **“nestabilní plát”**



Trombóza AS plátu

- dva různé mechanismy:
 - (1) povrchová **denudace endotelu** překrývajícího plát
 - pokud je subendotelové pojivo odkryto, dochází k adhezi destiček a vzniku nástěnného trombu
 - (2) hluboká **fisura** pokročilého plátu s lipidovým jádrem
 - pokud dojde k natržení či prasknutí plátu, krev se dostane do kontaktu s trombogenním volným cholesterolem, navíc je uvolněn tkáňový faktor
 - trombus vznikající v ruptuře plátu zvětšuje jeho volum a uzavírá lumen cévy



Superficial intimal injury
Endothelial denudation

Deep intimal injury
Plaque fissuring

Endothelium

Thrombus

Plaque core
(fat deposit, foam
cells, lymphocytes,
phagocytes, smooth
muscle cells)

Fibrous cap (smooth
muscle and collagen)

