

3 Ateroskleróza

Ateroskleróza (ATS)

- Chronický zánětlivý proces, který je reakcí na různorodé škodliviny působící na cévní stěnu
- Ukládání lipidů a zmnožení pojiva + buněk cévní stěny, poškození cévní stěny

Poruchy metabolismu lipidů (zejm. ↑ cholesterol)

Ataky působící na endotel a cévní stěnu

→ reakce cévy

Postupně se vyvíjející představy o ATS:

19. stol.: Virchow – lipogenní teorie

Rokitanský – trombogenní teorie

20. stol.: kombinace změn v intimě tepen → fokální

60. léta: akumulace lipidů, komplexních glycidů, krve a krevních produktů, fibrózní tkáň a kalcia, ve spojení se změnami v médii

80. léta: endoteliální buňky, hladké svalové buňky, trombocyty

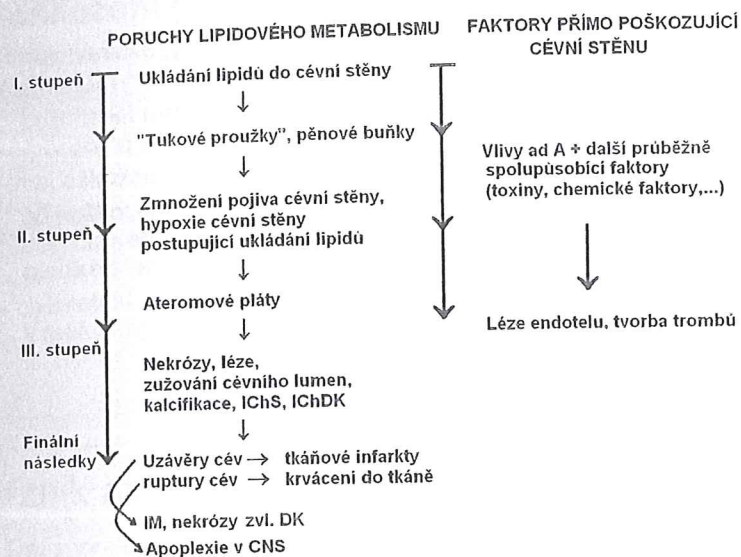
90. léta: monocyty, makrofágy a T-lymfocyty

Dnešní komplexní představa:

chronický zánět – proliferativní odpověď endotelu a intimy na podněty různé etiologie

– lokální odpověď zánětlivého nebo imunitního charakteru s rysy nadměrné proliferativní odpovědi intimy a médie tepen na nejrůznější podněty, klíčovou roli hrají oxidované lipoproteiny

Ateroskleróza – klasický obraz



Proces vzniku aterosklerózy

- Ukládání tukových (a dalších) látek z krve.
- Migrace buněk hladké svaloviny z medie do intimy.
- Proliferace fibrózní tkáně.
- Pokles pružnosti cév, ztlušťování jejich stěny, vznik ateromových plátů, obturujících cévní lumen a bránících normálnímu průtoku krve.
- Aterosklerotické změny jsou výsledkem interakce metabolických i strukturálních vlastností cévní stěny, krevních komponent a hemodynamických sil.
- Etiologie ATS je multifaktoriální.

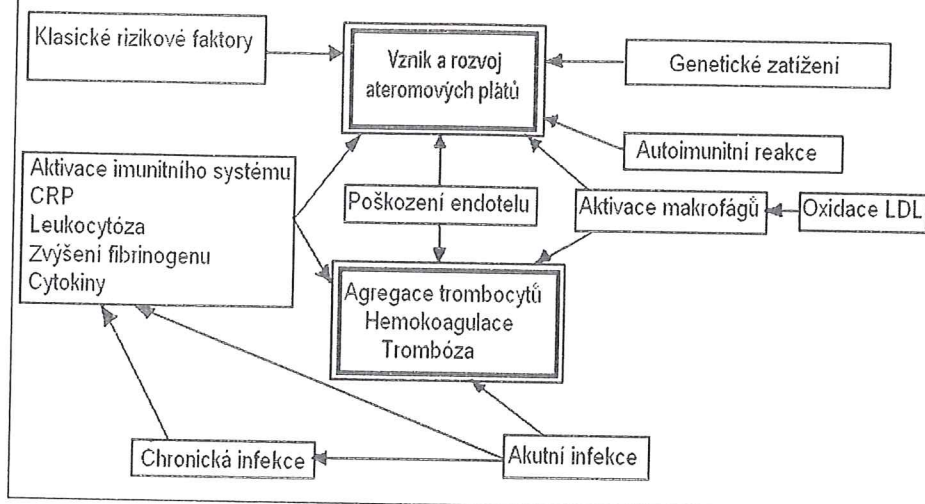
Rizikové faktory aterosklerózy

Tradičně se kategorizují podle významu jejich příspěvku k rozvoji ATS a kardiovaskulárního rizika a ovlivnitelnosti.

Příklady „klasických“ rizikových faktorů ATS:

Rizikové faktory 1. řádu	Hypertenze	Příznivým ovlivněním těchto faktorů lze prokazatelně snížit riziko kardiovaskulárního onemocnění
	Kouření cigaret	
	Vysoký LDL-cholesterol	
Rizikové faktory 2. řádu	Nízký HDL-cholesterol	Příznivým ovlivněním těchto faktorů lze snížit riziko kardiovaskulárního onemocnění s velkou pravděpodobností
	Hypertriacylglycerolemie	
	Obezita	
	Menopauza (pokles estrogenů)	
Některé další rizikové faktory	Malá tělesná aktivita	Nelze ovlivnit
	Vysoký věk, mužské pohlaví	

S postupem poznávání mechanismů vzniku a rozvoje aterosklerózy je objevována řada dalších faktorů buněčných a molekulárních, včetně genetických.



Biochemické rizikové faktory aterosklerózy

- celková hypercholesterolemie
 - zvýšený LDL-cholesterol
 - nízký HDL-cholesterol
- hypertriacylglycerolemie
- hyperglykemie
- hyperinsulinemie
- zvýšená koncentrace fibrinogenu
- hyperhomocysteinemie

Stadia aterosklerotického procesu:

1. Zvýšené vystavení cévní stěny chemickým nebo biologickým faktorům
2. Poškození a porucha funkce endotelu
3. Chemické změny LP, průnik LP do subendotelu
4. Aktivace monocyty – vznik makrofágů
5. Vznik pěnových buněk a tvorba aterosklerotického plátu
6. Porušení stability, rozrušení a prasknutí plátu, klinické projevy ischemické choroby srdeční, mozkových příhod, ischemické choroby dolních končetin

Poškození endotelu:

- mechanické (např. arteriální hypertenzí), vedoucí k morfoložickým změnám
- poškození funkce endotelu při zachování morfoložické integrity (působení virů, bakterií, toxinů, homocysteinu, LDL...)
- nepoškozený endotel má velkou antiagregační schopnost
- při poškození dochází na jeho povrchu k **agregaci destiček** → **uvolnění destičkového růstového faktoru (PDGF)** → stimulace **proliferace buněk hladké svaloviny**, chemotaktické faktory přitahují **monocyty**, které se transformují v **makrofágy**

Vznik ateromového plátu – časná stadium ATS

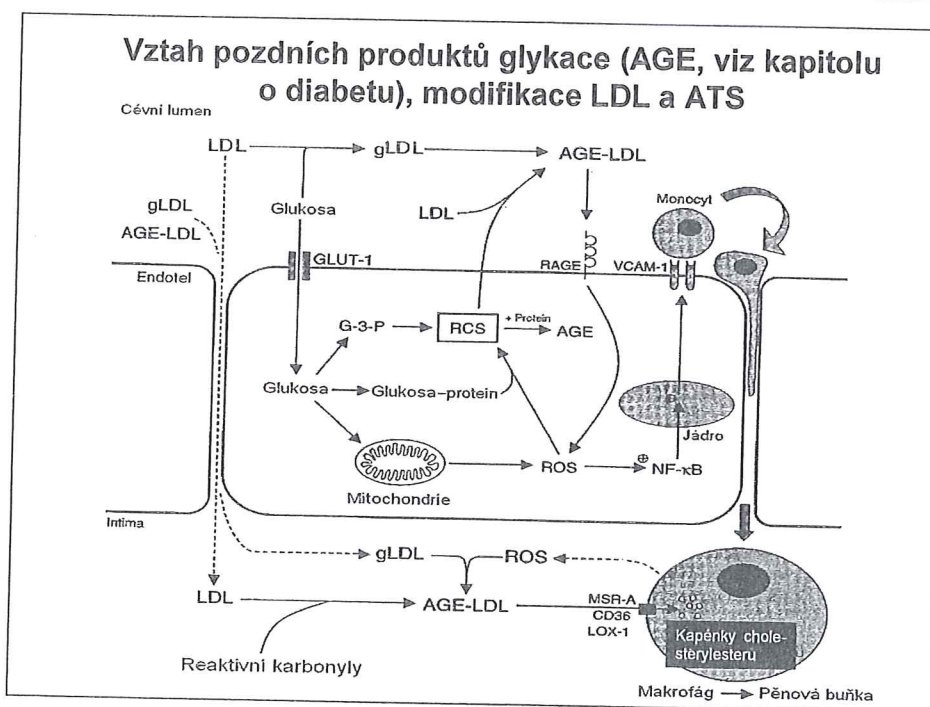
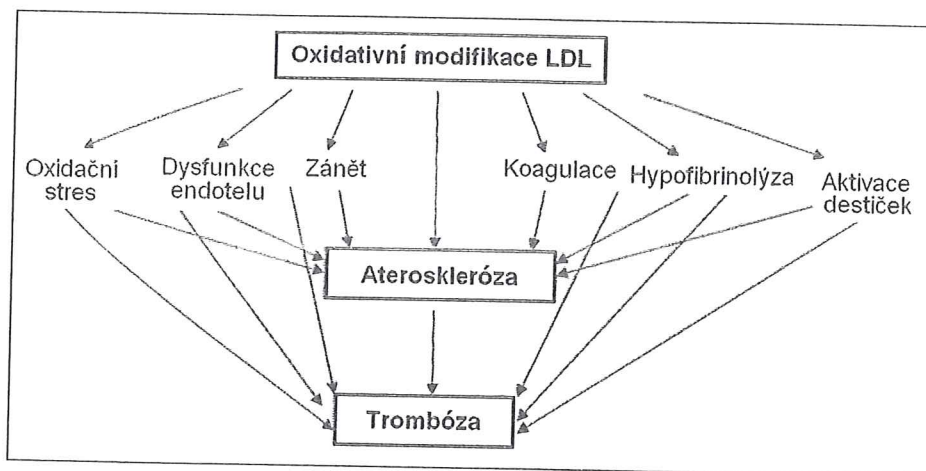
- Transport lipoproteinů (zvl. LDL) z cévního lumen přes endotel do subendotelu
- Retence lipoproteinů v subendotelu
- V extracelulární matrix arteriální intimy jsou LDL-částice zachycovány negativně nabitými proteoglykany prostřednictvím pozitivně nabitých vazebných domén apo-B100 pro heparin
- LDL zachycené v subendotelovém prostoru jsou vystaveny působení mnoha biologicky aktivních látek, které je modifikují
- Původní nemodifikované LDL se postupně mění:
 - minimálně modifikované LDL
 - plně modifikované (zejména oxidované) částice LDL
- Chemotaxe monocytů
- Adhese monocytů
- Aktivace monocytů na makrofágy
- Pohlcování oxidovaných LDL makrofágy přes receptory
- Nekrózy, ateromový plát s amorfním obsahem

Modifikace LDL

- Modifikované částice LDL – aterogenita
- Typy modifikací:
 - oxidativní modifikace (ox-LDL)
 - glykace
 - agregace
 - tvorba komplexů mezi lipoproteiny a proteoglykany
 - inkorporace do imunokomplexů s protilátkami proti nativním nebo modifikovaným LDL
 - reakce s homocysteinem

Glykace lipoproteinů a ATS

- Glykace proteinů zahrnuje oxidační kroky (glykoxidace) a tvorbu ROS
- Modifikace Apo-B (LDL) při vysoké koncentraci glukosy zahrnuje tedy jak glykaci, tak oxidaci (glyk-ox-LDL)

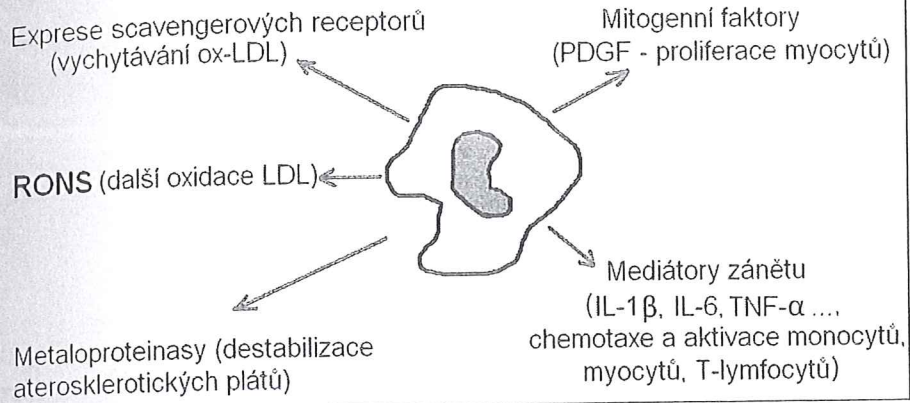


Některé vlastnosti modifikovaných lipoproteinů (ox-LDL)

- Pokles afinity k LDL-receptoru (pro apoB a apoE) se stupněm a charakterem modifikace
- Vysoká afinita k scavenger-receptorům
- Chemotaktické účinky na monocyty, makrofágy, polymorfonukleáry
- Mitogenní účinky na myocyty a makrofágy
- Cytotoxické účinky na endotel a myocyty, navození apoptózy
- Inhibice tvorby PGI₂
- Podpora agregace trombocytů
- Navození tvorby protilátek a aktivaci T-buněk
- Navození exprese a aktivace PPAR („Peroxisome proliferator-activated receptor“)

*PPARs (Peroxisome Proliferator - Activated Receptors) jsou jaderné receptory, které patří mezi transkripční faktory a podílejí se na přenosu signálů z cytoplasmy do jádra. Působí jako koordinační uzly signalizačních a metabolických drah, jejichž narušení se projevuje ve formě „civilizačních“ onemocnění (obezita, dyslipidemie, ateroskleróza, hypertenze a další). PPARs působí jako regulátory metabolismu lipidů a sacharidů. Přírodními ligandy těchto receptorů jsou např. nasycené i nenasycené mastné kyseliny.

Aktivované monocyty - makrofágy



Scavenger receptory (SR)

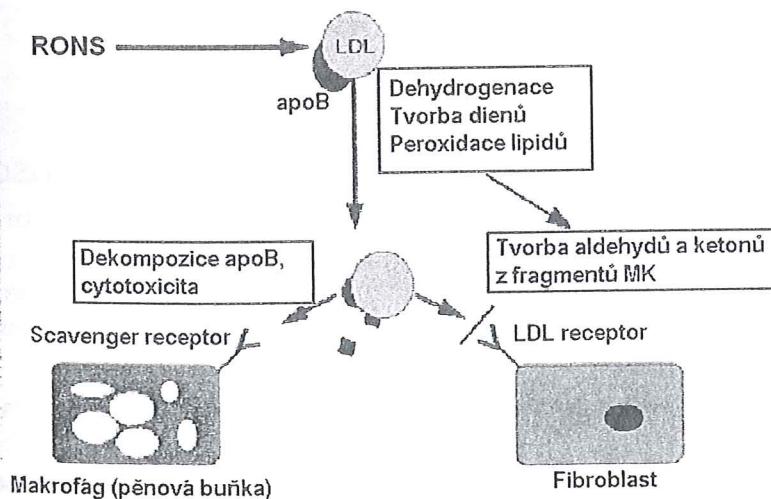
Receptory třídy A

↓
 "acetyl-LDL-receptor"
 nízká specifíčnost
 (pro modifikované proteiny,
 lipidy, polysacharidy)
 vysoká aktivita
 (rychlé vychytávání)

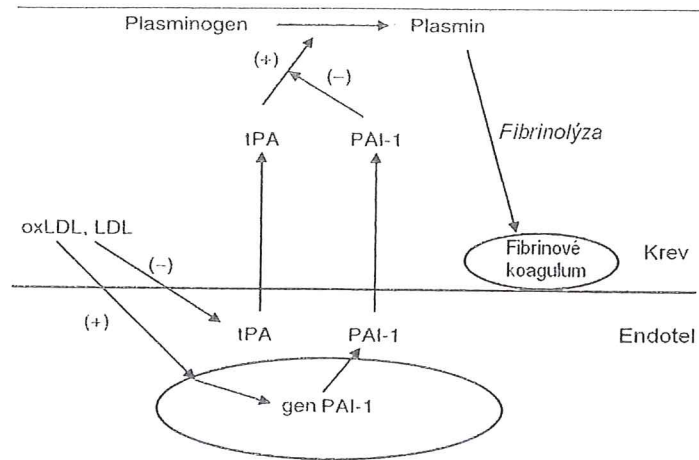
Receptory třídy B

↓
 několik receptorů
 pro glykované proteiny,
 pozdní produkty glykace (AGE),
 LDL, ox-LDL, HDL,....

OXIDACE LDL A TVORBA PĚNOVÉ BUŇKY

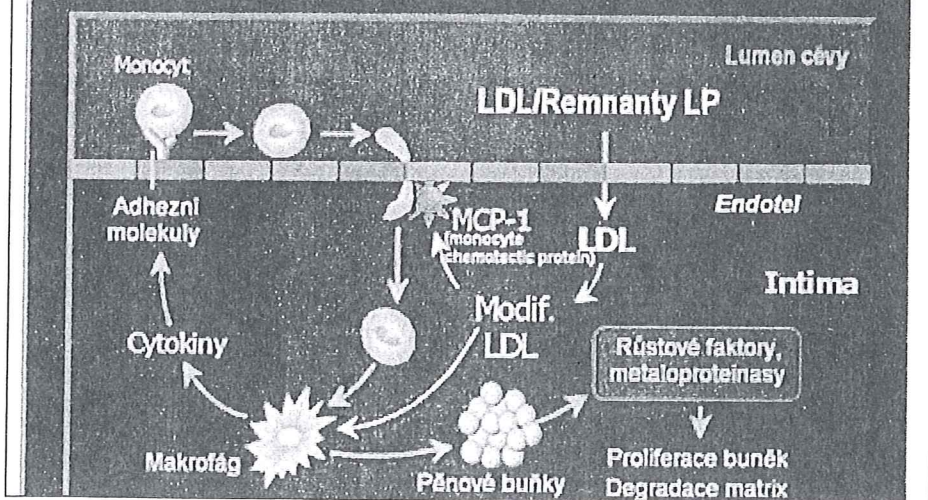


Vztah LDL a ox-LDL k fibrinolytickému systému



tPA = Aktivátor tkáňového plasminogenu
PAI-1 = Inhibitor-1 aktivátoru plasminogenu

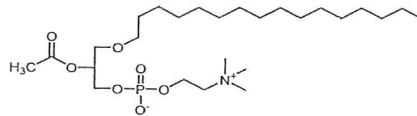
Expresi růstových faktorů a proteinů makrofágy



Účast endotelu a trombů v rozvoji ATS:

Léze endotelu – viz rizikové faktory, toxiny ...

- a) průnik peptidů krevní plasmy do subendotelu ("mitogeny" z trombocytů)
 - aktivace buněk hladké svaloviny cévy → ↑ syntéza glykoproteinů
 - ↑ buněk hladkého svalstva
- b) odkrytí subendotelu (→ kolagen = aktivátor trombocytů)
 - Platelet activating factor* = tvorba PAF → aktivace trombocytů

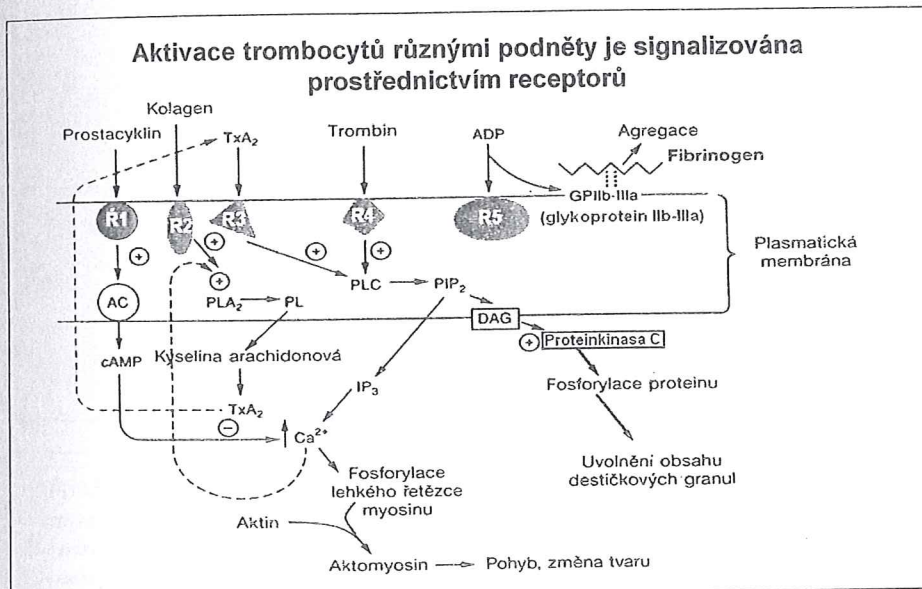
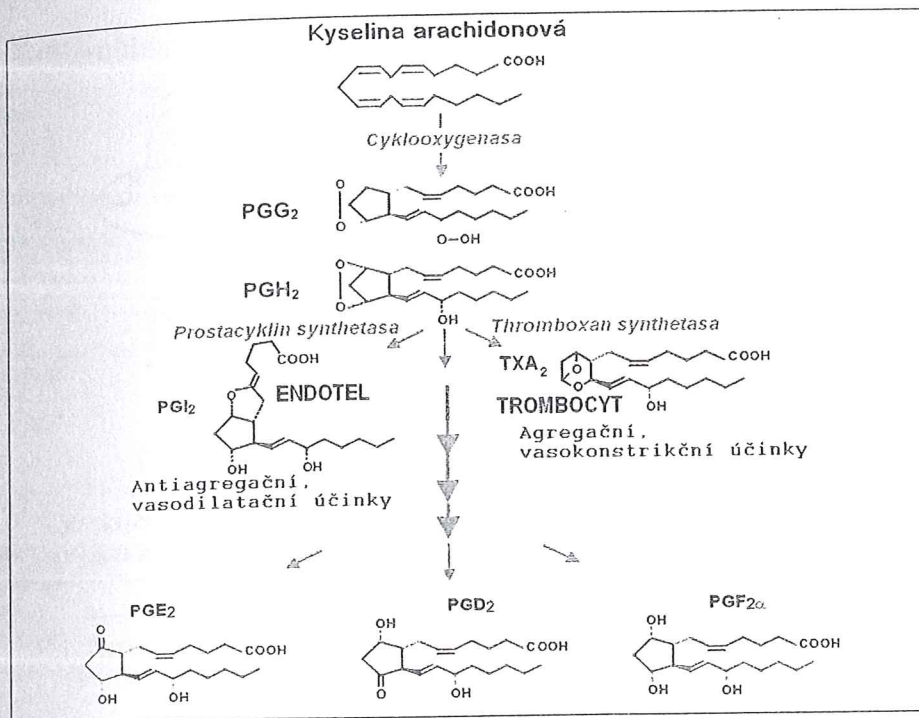


→ shlukování trombocytů v místě léze → tvorba trombů

Endotel: Produkce antiagregačních faktorů

produkty kys. arachidonové

Trombocyty: Produkce agregačních faktorů



Pozdní fáze aterosklerózy

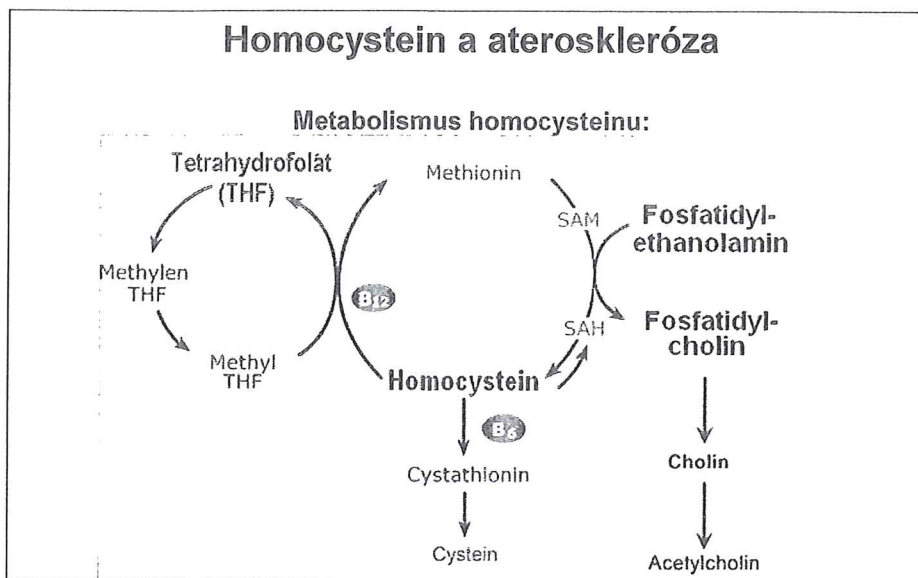
Fibroaterom

Pokračující proliferace hladkých svalových buněk, zvýšená syntéza mezibuněčné matrix (kolagenní a elastická vlákna), pokrytá vrstvou myocytů (vazivový obal lipidového jádra ateromu)

Komplikované léze – krvácení do plátu, kalcifikace nekrotických hmot, nástěnná trombóza

- Nestabilní plát
- Uzávěr nebo a ruptura cévy

Homocystein a ateroskleróza

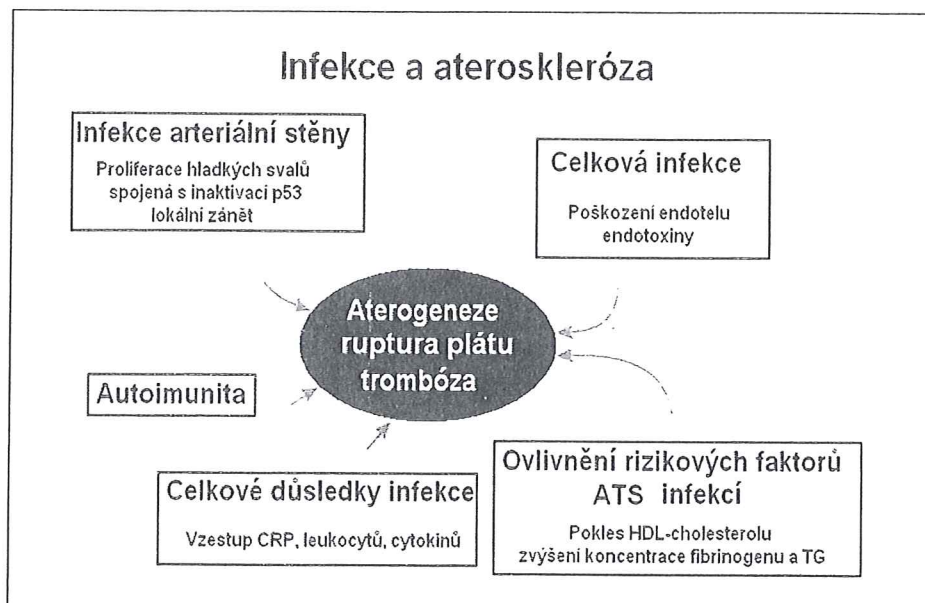


Homocystein a ateroskleróza

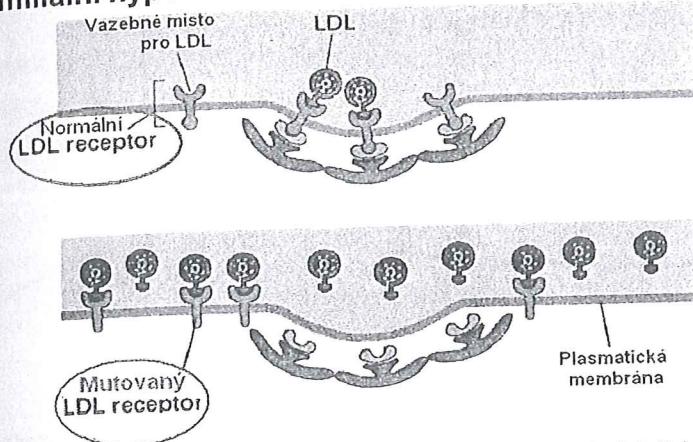
Zvýšený homocystein ovlivňuje

- syntézu cholesterolu,
- expresi proteinů extracelulární matrix,
- zvyšuje sekreci endoteliálního genu LOX-1 (lectin-like oxidized LDL-receptor-1) a uvolnění TNF- α při stimulaci ox-LDL,
- působí na expresi adhezivních molekul,
- zvyšuje proliferaci buněk hladkého svalstva cestou cyklinu A,
- indukuje expresi lipoproteinové lipasy (cestou PKC), což moduluje odpověď genů pro zánětovou odpověď endotelu,
- potlačuje expresi PPARs.

Infekce a ateroskleróza



Familiální hypercholesterolemie (Fredrikson II) a ATS



Zablokování přenosu částic LDL z plasmy do buněk vede k jejich vysoké koncentraci a vystavení modifikaci.

Faktory působící proti aterogenezi, prevence a terapie ATS

Antiaterogenní účinky HDL



Antioxidační účinky HDL

zprostředkovány enzymy s antioxidačním působením

- paraoxonasa (PON 1)
- acetylhydrolasa faktoru aktivujícího destičky (platelet-activating factor acetylhydrolase – PAF-AH)

Paraoxonasa Struktura:

glykoprotein $\approx 45\ 000$; produkce zejména v játrech, vylučování do krve, kde je součástí HDL (nekovalentní spojení s apo-A-I)

Mechanismus působení:

- hydrolýza mastných kyselin fosfolipidů v poloze sn-2
- hydrolýza oxidovaných fosfolipidů a hydroperoxidů esterů cholesterolu v oxidovaných LDL
- rozklad H_2O_2

Antiaterogenní účinky:

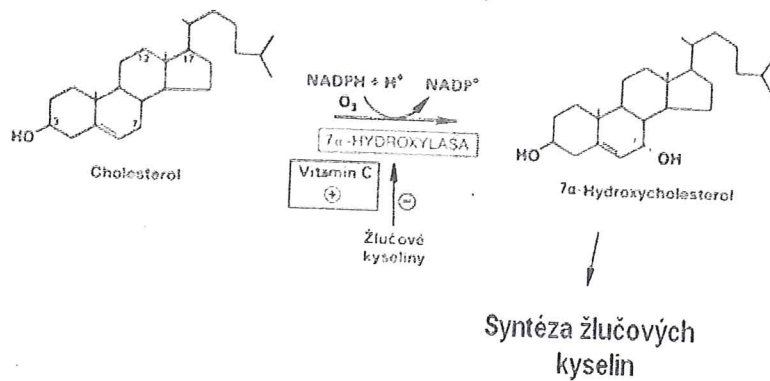
- ochrana HDL a LDL před oxidací
- snížení množství lipoperoxidů v aterosklerotických lézích

PAF-acetylhydrolasa

- Produkována makrofágy, v krvi se váže na LDL (2/3) a HDL (1/3)
- Hydrolýza acetylu v sn-2 poloze PAF
- Hydrolýza ox-MK s krátkým řetězcem pozici 2 fosfolipidů v ox-LDL
- Mechanismus účinku: Doplňuje antiaterogenní účinky paraoxonasy-1

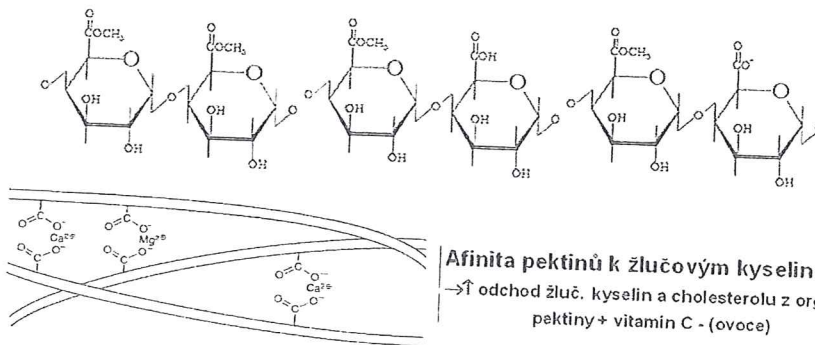
Kyselina askorbová a syntéza žlučových kyselin

Podporou prvního kroku tvorby žlučových kyselin se podílí kyselina askorbová na odstraňování cholesterolu z organismu



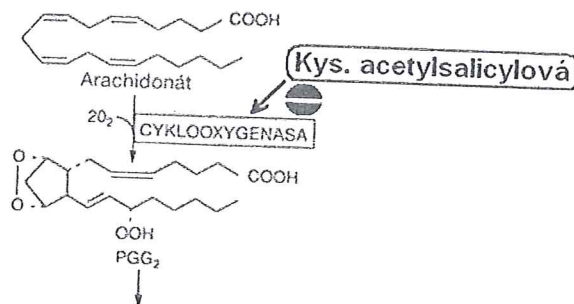
Pektiny

Nerozvětvené polymery 200-1000 jednotek galaktosy, spojené β 1-4 glukosidovou vazbou



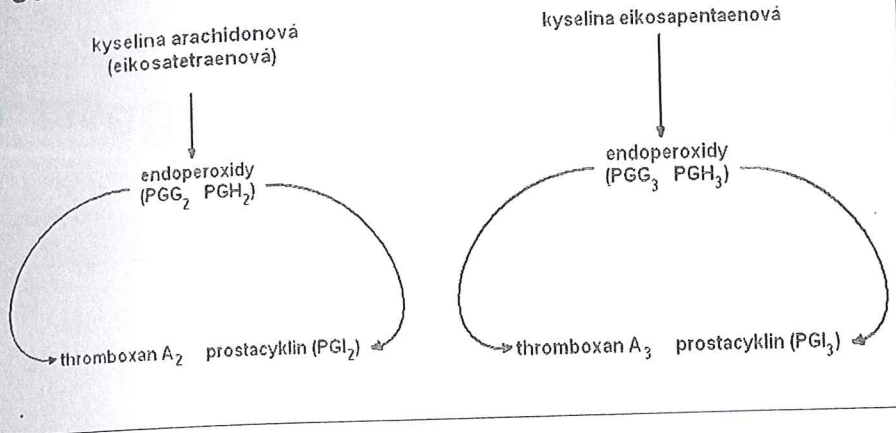
Kyselina acetylsalicylová

Inhibice cyklooxygenasy, prevence komplikací ICHS a ICHDK

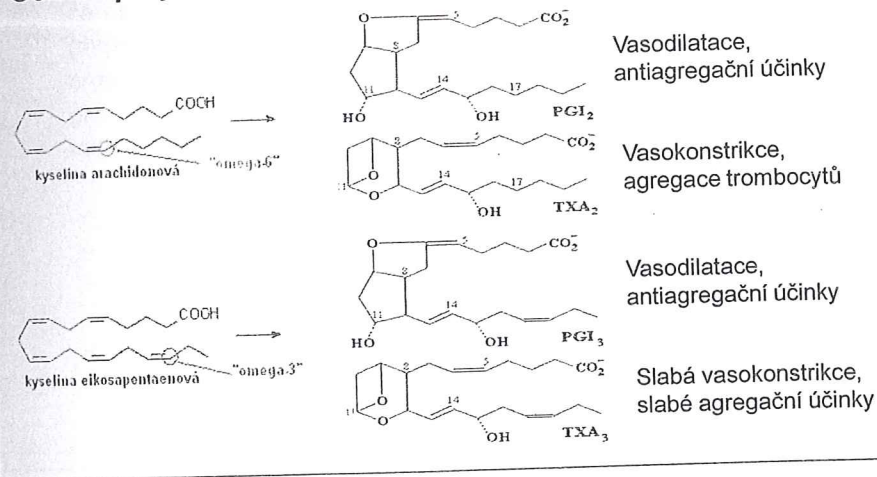


Syntéza prostagandinů,
prostacyklinů, tromboxanů

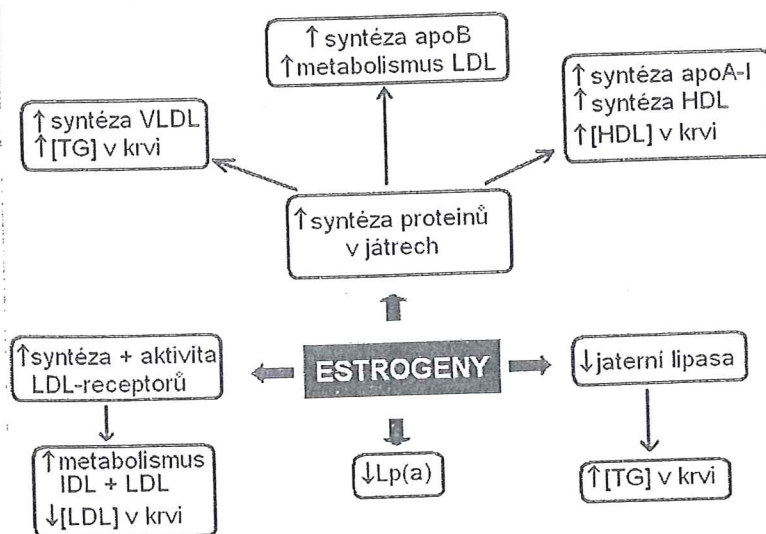
Účinek polynenasycených mastných kyselin ω -3 a ω -6

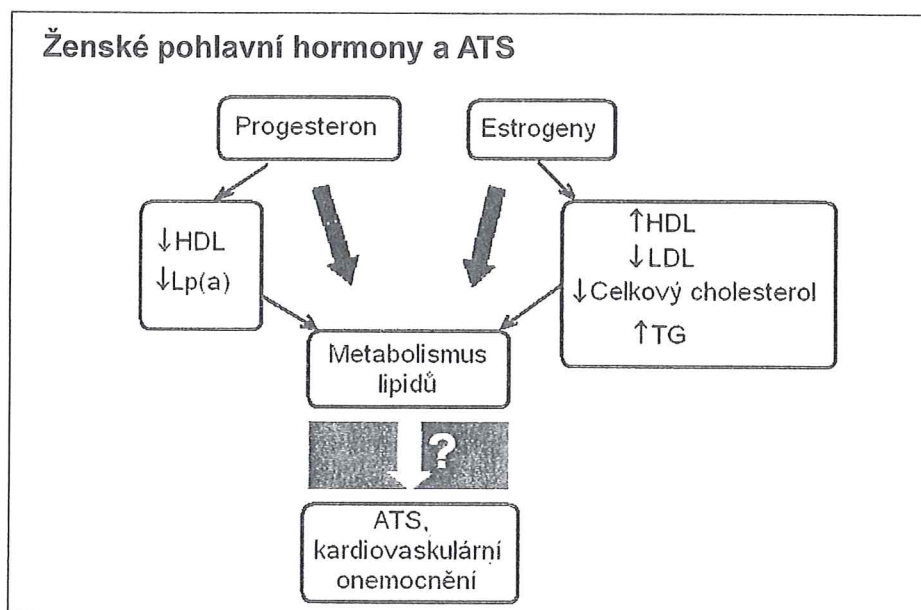
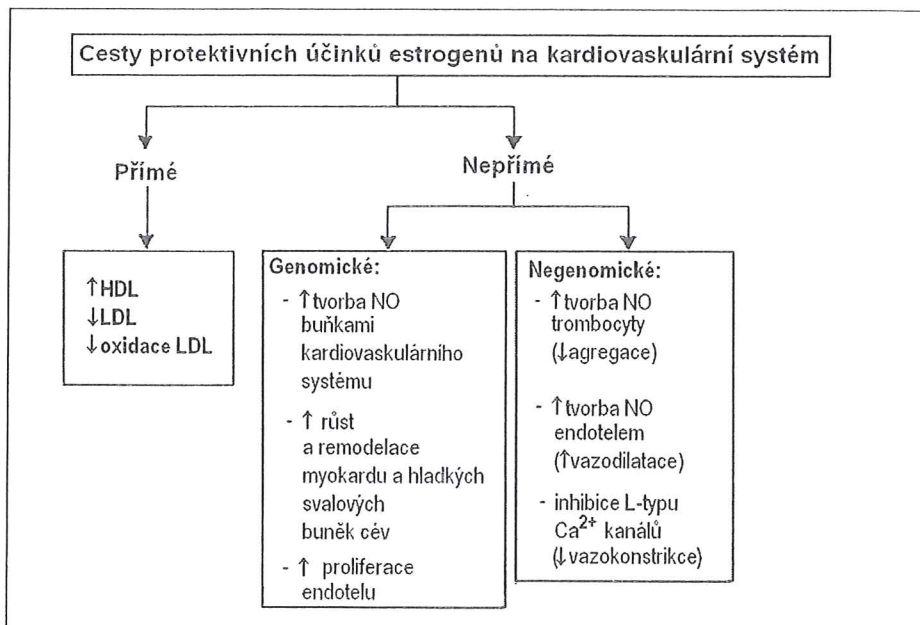


Účinek polynenasycených mastných kyselin ω -3 a ω -6



ESTROGENY A METABOLISMUS LIPIDŮ





- Prevence a terapie ATS**
- Dieta, snížení hmotnosti
 - Zákaz kouření
 - Fyzická aktivita
 - Snížení cholesterolu a TG (statiny, fibráty)
 - Terapie hypertenze
 - Antioxidanty v potravě
 - Vazodilatanty
 - Antiagregační léky (kys. acetylsalicylová)
 - Terapie infekce a zánětu
 - Cílená terapie antibiotiky