Přehledový článek | Review article

Adheze monocytů k endotelu ve vztahu k iniciálním fázím ateroskleroze

(Monocyte adhesion to the endothelium is an initial stage of atherosclerosis development)

Soňa Čejková, Ivana Králová Lesná, Rudolf Poledne

Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Centrum experimentální medicíny, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 14. 5. 2015

Přepřacován: 7. 8. 2015

Přiját: 11. 8. 2015

Dostupný online: 11. 9. 2015

Klíčová slova:

Ateroskleróza

Endotel

Monocyt

SOUHRN

Patogeneze aterosklerotického plaku je dlouhodobý a velmi komplexní proces, jenž postihuje nejprve silně hemodynamicky namáhané oblasti cév. Ačkoli se klinické komplikace projevují většinou až od středního věku, první známky tvorby plaku se objevují již od velmi raného dětství [1]. Přestože je endotel tvořen pouze jednou vrstvou buněk, hraje velice důležitou roli v rozvoji aterosklerózy. Endotel produkuje celou řadu bioaktivních látek ovlivňujících cévní tonus, buněčnou adhezi, zánět v cévní stěně, rezistenci vůči tvorbě trombu, ale i proliferaci buněk hladké svaloviny cév. Na úplném počátku tvorby aterosklerotického plaku dochází k adhezi monocytů k endotelu a následné migraci do hlubších vrstev cévní stěny. Později monocity v cévní stěně diferencují v makrofágy a při trvání patologických podmínek dochází k prohloubení lokálního zánětu a jejich postupné přeměně z tkáňových makrofágů v pěnové buňky.

© 2015 Published by Elsevier Sp. z o.o. on behalf of the Czech Society of Cardiology.

ABSTRACT

The formation of atherosclerotic plaque is a long and very complex process. The first signs of development of atherosclerosis occur in areas where the blood vessels are strongly stressed. Although it clinically manifests from middle age, the first signs of plaque formation are detectable at a very early age [1]. Although the endothelium consists of only one layer of cells, it plays an important role in the development of atherosclerosis. The endothelium produces a wide range of factors that influence vascular tone, cellular adhesion, vessel wall injury, thromboresistance and smooth muscle cell proliferation. Adhesion and migration of monocytes occur at the beginning of atherosclerotic plaque formation. These cells later differentiate into tissue macrophages and this leads to the development and stabilisation of local inflammation and their transformation into foam cells.

Keywords:

Atherosclerosis

Endothelium

Monocyte

Adresa: Prof. Ing. Rudolf Poledne, CSc., Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Centrum experimentální medicíny, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: rupo@ikem.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2015.08.002

Úvod

Endotel vystýlá celé cévní řečiště včetně srdeční dutiny, tento přehled je však zaměřen pouze na děje na/v endotelu vystýlajícím cévní stěnu. Tento multifaktoriální „organ“ s velkým povrchem (přibližně 350 m²) a relativně malou celkovou hmotností (přibližně 110 g) [2] aktivně ovlivňuje vitální funkce kardiovaskulárního systému včetně perfuze, výměny tekutin a látek v nich rozpuštěných, hemostázy, koagulace, zánětlivé odpovědi, vaskulogeneze a angiogeneze [3]. Zdravý endotel zajišťuje komunikaci mezi lumen cév a jejich stěnou. Odděluje subendoteliální tkáň od krevního toku a integruje vlivy a signály přicházející z lumen cév se signály generovanými přímo z cévní stěny a zajišťuje tím jejich harmonickou kooperaci.

Endoteliální buňky produkují desítky bioaktivních látek. Jednou z molekul klíčových pro správnou funkci zdravého endotelu je oxid dusnatý (NO). Oxid dusnatý je generován oxidací L-argininu pomocí endoteliální NO syntázy (eNOS) [4] a prokázání významu této molekuly pro funkci cévního endotelu bylo natolik přelomové, že jejím objevitelům (Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro a Ferid Murad) byla udělena v roce 1998 Nobelova cena. Tato látka má široké spektrum biologických vlastností, které udržují cévní homeostázu, včetně modulace cévního tonu (primárně působí vasodilatačně), regulace proliferace buněk, ochrany cév před prozánětlivým působením buněk a krevních destiček cirkulujících v krevním řečišti [5], a tak hraje klíčovou roli v udržování normální funkce endotelu. Dysfunkce eNOS je základním znakem dysfunkčního endotelu a vede k přeskoku od tvorby NO k produkci superoxidového aniontu [6]. Snížená aktivita eNOS tak vede ke snížení produkce NO potřebného pro cévní relaxaci a proliferaci a přežití endoteliálních buněk [7]. Pro správné působení eNOS, a tedy produkci NO je nezbytná dimerická forma enzymu [6,8]. Kofaktorem eNOS je tetrahydrobiopterin (BH4), který má zásadní vliv na dimerizaci eNOS [8,9]. Molekula BH4 je ovlivňována oxidačním stresem, kdy působením dihydrofolát reduktázy (DHFR) dochází ke konverzi na 7,8-dihydrobiopterin (BH2), pod jehož vlivem se naopak funkční dimer eNOS rozpojuje [9]. Dysfunkce produkce NO je spojena se změnami v expresi vaskulární intracelulární adhezní molekuly 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1), intracelulární adhezní molekuly 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) a E-selektinu [10–12]. Tyto změny zvyšují schopnost monocytů adherovat na povrch endotelu [13] a tím jejich infiltraci do cévní intimy a stimulaci lokálního zánětu a růstu aterosklerotického plaku.

Endotel a monocyt

Arteriální endotel hraje ústřední roli v modulaci zánětlivé odpovědi, podílí se na migraci monocytů, aktivuje koagulační kaskádu a komplement a zvyšuje permeabilitu cév [10]. Vybázení monocytů z krevního řečiště je pravděpodobně iniciálním krokem tvorby aterosklerotického plaku. Extravazace monocytů z krevního oběhu je fyziologický proces, který je naprosto nezbytný pro obranu vůči infekci, nicméně za patofyziologických podmínek přispívá k rozvoji aterosklerózy. Velmi zjednodušeně lze extravazaci shrnout do několika bodů: (1) počáteční selektin-

-dependentní adheze a tzv. rolling (reverzibilní adhezní interakce, kdy dochází ke zpomalení monocytů a jejich následnému rolování na povrchu endotelu), (2) stimulace adheze působením chemokinů a jejich receptorů nebo prostřednictvím vazby na P-selektin glykoprotein ligand 1 (PSGL-1), (3) integrin-dependentní adheze je následně posílena integrinovými klastry, (4) diapedéza přes endotel [14].

Adhezní kaskáda

Na samém počátku je aktivace endoteliálních buněk spojena se stimulací exprese a následně s produkcí a uvolněním molekul selektinu. L-, P- a E-selektin patří mezi C-lektiny, které váží sialylované a fukosylované sacharidové ligandy (např. sialomuciny) a zprostředkovávají prvotní zachycení a rolling po endotelu [14]. Iniciální zachycení monocytu je obvykle způsobeno prostřednictvím P-selektinu a jeho ligandu PSGL-1 [15]. P-selektin (ale obdobně i ICAM-1) je silně exprimován v endotelu, který překrývá aktivní aterosklerotické pláty na rozdíl od zdravého endotelu [16]. Je zajímavé, že experimenty na tkáňových kulturách prokázaly zvýšení exprese P-selektinu v buňkách endotelu z lidské pupeční žíly (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) novorozenců rodičů se silnou rodinnou anamnézou infarktu myokardu [1,17]. Zdá se tedy, že existuje poměrně silná genetická predispozice k rozvoji kardiovaskulárních chorob [1,18].

Při fyziologickém toku krve nejsou vazby zprostředkované pouze selektiny dostačující k udržení leukocytů. Avšak slabé selektinové vazby nejen umožňují iniciální adhezi, ale stimulují i další adhezní vazby prostřednictvím tzv. integrinů [19]. Slabá adheze je zprostředkována interakcí PSGL-1 se selektiny, přičemž PSGL-1 je dominantní ligand pro všechny tři typy selektinu (P-, L- a E-selektin). Tato interakce mimo adhezi jako takovou a spolu se stimuly chemoatraktantů a cytokinů stimuluje signální kaskádu vedoucí k aktivaci integrinů a pevné adhezi monocytů na povrch endotelu [19]. Signalizační kaskáda aktivovaná interakcí PSGL-1 a selektinu obvykle vede přes Src kinázy [20], mitogenem aktivované proteinkinázy [21] nebo tyrosinkinázy [22]. Konkrétní vazba PSGL-1 a P-selektinu či E-selektinu zvyšuje adhezi leukocytů, prostřednictvím vazby β_2 -integrinů na fibrinogen [19] a ICAM-1 [23]. Pro pevné adheze leukocytů k endotelu se uplatňuje hlavně interakce mezi integriny a ICAM-1 a VCAM-1 [24,25].

V posledních letech se zájem obrací k roli tzv. endoteliálního glykokalyxu, tj. vrstvy bohaté na sacharidy kryjící lumenální stranu endotelu s velkým významem pro imunitní odpověď, vaskulární permeabilitu i indukci trombózy [26–29]. Sacharidové antigeny na glykokonjugátech (např. glykoproteiny, glykosfingolipidy a proteoglykany) na buněčném povrchu slouží nejen jako signální, ale také jako funkční molekuly [30]. Vzhledem k tomu, že prozánětlivé faktory (např. tumor nekrotizující faktor alfa [TNF α], hyperglykemie, oxidované LDL částice [oxLDL]) působí tak, že redukuje vrstvu glukosaminoglykanů, podílí se glykokalyx na ochraně proti lokálnímu zánětu [27]. Tumor nekrotizující faktor alfa dále moduluje strukturu N-glykosylace na vazbách mezi endoteliálními buňkami a produkcí tzv. High manose/hybrid N-glykanů, což také vede k vyšší afinitě interakce k cirkulujícím monocytům [27].

V následujících krocích adhezní kaskády monocytů k endotelu dochází k tvorbě pevných vazeb pomocí integrinů. Selektivní vazby aktivují signální kaskády v leukocytech, což vede ke změnám konformace a ve svém důsledku ke zvýšení afinity molekul integrinů k svým ligandům (např. ICAM-1 a VCAM-1) [31]. Je třeba zdůraznit, že zdravé cévy fyziologicky nevykazují produkci VCAM-1 [32], nicméně ICAM-1 jsou produkovány i za fyziologických podmínek [33].

Expresí VCAM-1 a ICAM-1 je indukována v endoteliálních buňkách při zánětlivých procesech a jejich produkce je ovlivněna řadou mediátorů včetně reaktivních kyslíkových radikálů (ROS) [31], $\text{TNF}\alpha$ [34] nebo LDL a zejména pak jeho pozměněnými formami, např. oxLDL [35]. Na druhé straně HDL naopak snižuje expresi těchto adhezních molekul [36]. ICAM-1 a VCAM-1 patří mezi glykoproteiny řazené do imunoglobulinové nadrodiny [37]. ICAM-1 nejčastěji váže lymfocytární antigen 1 (lymphocyte function-associated antigen 1, LFA-1) a makrofágový antigen 1 (macrophage-1 antigen, Mac-1), patřící do β_2 -integrinové rodiny. Naproti tomu VCAM-1 váže prioritně „very late antigen“ (VLA-1) z α_4 -integrinové rodiny [24,25].

V poslední dekádě se do popředí dostávají adhezní molekuly tvořící spoje (junctional adhesion molecules, JAM). Řadí se do rodiny imunoglobulinů a jsou exprimovány nejen na leukocytech a trombocytech, ale také na epiteliálních a endoteliálních buňkách. Na těchto buňkách jsou lokalizovány v oblastech mezibuněčných spojů, zejména v oblasti těsných spojů (tight junctions, TJ) [38]. Adhezní molekuly tvořící spoje se asociují prostřednictvím svých extracelulárních domén jednak s leukocytárními β_2 -integriny (LFA-1 a Mac-1), dále pak s β_1 -integrinem ($\alpha 4\beta 1$) [39,40]. Svými cytoplazmatickými doménami se JAM asociují s proteiny těsných spojů včetně zonula occludens (ZO-1), afadinu (AF-6), multi-PDZ domain protein 1 (MUPP1) a s buněčnými proteiny partition-defective 3 (PAR-3), kde se podílejí na regulaci transmigrace monocytů [38].

Integrita endoteliálních mezibuněčných spojení, zejména těsných spojů a adhezních spojů (adherent junction, AJ), je klíčová pro cévní homeostázu včetně udržení fyziologické endoteliální permeability [41]. Tyto mezibuněčné spoje blokují paracelulární transport. Těsné spoje jsou tvořeny transmembránovými proteiny (klaudinem a okludinem), propojenými s cytoplazmatickými, tzv. scaffold proteiny (zonula occludens 1, 2, a 3 [ZO-1, ZO-2, ZO-3]) [42,43]. Adhezní spoje se skládají z transmembránového proteinu cadherinu a intracelulární komponenty (P120-katenin, β -katenin a α -katenin). Těsné a adhezní spoje jsou upevněny k aktinovému cytoskeletu.

Vysokotuková dieta, jeden z důležitých rizikových faktorů aterosklerózy, indukuje expresi 12-lipoxygenázy (12-LOX) a 15-lipoxygenázy (15-LOX) v endotelu aorty. Tyto lipoxygenázy metabolizují kyselinu arachidonovou produkují hlavně kyselinu 12-hydroxyeikosatetraenovou a 15(S)-hydroxyeikosatetraenovou (12-/15(S)-HETE). Signální kaskáda Src tyrosin kináza-Protein tyrosin kináza 2 beta (Src-Pyk2) zvyšuje permeabilitu endotelu a indukuje adhezi monocytů k endotelu zprostředkovanou fosforylací ZO-2 [43]. V důsledku zvýšené přilnavosti a extravazaci leukocytů do cévní stěny dochází k tvorbě

dalších vasoaktivních látek, které dále zvyšují vyvazování makromolekul (lipidy a podobně) přes endotel [44]. Jak se zdá, vliv 12-LOX a 15-LOX je zprostředkován stimulací proteinkináz. Tyto proteinkinázy využívají Ca dependentní aktivace nukleárního faktoru kappa B ($\text{NF}\kappa\text{B}$) a vedou ke zvýšení exprese intracelulárních adhezních molekul v endoteliálních buňkách a zprostředkovávají tak zvýšenou adhezi monocytů k endotelu [45]. Tyto kroky podporuje i nedávná práce, ve které delece 12-LOX a 15-LOX v tukové tkáni vedla k zablokování lokálních i systémových důsledků obezity [46].

Faktory ovlivňující adhezi a extravazaci monocytů Aktivace a dysfunkce endotelu

Endoteliální dysfunkce a aktivace představuje dva různé stavy, které jsou však úzce provázány. Endoteliální dysfunkce je definována jako stav, kdy je snížena syntéza, uvolňování nebo aktivita NO, respektive eNOS [47]. K jeho rozvoji dochází obvykle v důsledku oxidačního stresu, hypercholesterolemie, diabetu nebo hypertenze [48–50]. Aktivace endotelu je definována jako stav, kdy na endotelu je vysoká exprese a produkce povrchových adhezních molekul, jako jsou VCAM-1, ICAM-1, P-selektin nebo E-selektin [47]. Nejčastěji je endotel aktivován prozánětlivými cytokiny ($\text{TNF}\alpha$, interleukin 6 [IL-6]), v důsledku toho dochází ke zvýšení adheze, rollingu a následné diapedéze leukocytů [47].

Endoteliální buňky jsou fyziologicky aktivovány v důsledku aktivace lokálních obranných a reparačních mechanismů, např. při zánětu, při stavění krvácení či opravě cévní tkáně [51]. Nicméně za patologických okolností dochází k dysbalanci endotelu a upevnění aktivovaného stavu buněk. Aktivace endotelu je nejvíce spojována s aktivací $\text{NF}\kappa\text{B}$ signální kaskády [47].

Vliv akumulace proaterogenního LDL a antiaterogenního HDL

Již dlouhou dobu je obecně známo, že vysoká koncentrace LDL (nízkodenzitní lipoprotein) je rizikovým faktorem pro zvýšenou morbiditu a mortalitu z kardiovaskulárních příčin. Farmakologické snižování koncentrací LDL signifikantně redukuje výskyt klinických manifestací kardiovaskulárních chorob. Nicméně i po snížení koncentrace LDL cholesterolu na normální hodnoty stále u některých jedinců zůstává reziduální kardiovaskulární riziko [52].

Patofyziologický proces tvorby aterosklerotické léze začíná zvýšeným průnikem a následně akumulací LDL v subendoteliálním prostoru, které vedou k aktivaci endoteliálních buněk a chronickému zánětu [53]. LDL a jeho oxidované formy (oxLDL) ovlivňují řadu mechanismů hrajících roli v adhezní kaskádě monocytů. LDL a oxLDL stimulují produkci P-selektinu [54], ICAM-1 [32,55,56] nebo JAM-C [39]. OxLDL mohou dokonce indukovat i apoptózu endoteliálních buněk prostřednictvím aktivace receptorů pro oxLDL (LOX-1). Aktivace těchto receptorů může spustit signální kaskádu vedoucí k snížení exprese antiapoptotického proteinu B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) a baculoviral IAP repeat-containing protein 2 (c-IAP-1) [57]. Tyto molekuly jsou důležité i v pokročilém stadiu aterosklerotického procesu při generování pěnových buněk z makrofágů. Hluběji se aterogennímu vlivu LDL věnovala celá řada publikací [58–60].

Kromě prokázaného aterogenního vlivu LDL částic je ateroskleróza ovlivněna i protektivním působením HDL. HDL tvoří heterogenní třídu lipoproteinových částic s různou strukturou, metabolismem a odlišnými antiaterogenními vlastnostmi [61,62]. Mezi ateroprotektivní vlastnosti HDL můžeme zařadit zejména eflux cholesterolu, tj. klíčový krok ve zpětném transportu cholesterolu, nicméně prokázány byly i antioxidační, cytoprotektivní a protizánětlivé vlastnosti těchto částic [63,64]. Inverzní vztah mezi koncentrací HDL v séru a rizikem vzniku ischemické choroby srdeční je popisován již od padesátých let [65]. Později epidemiologické a klinické studie podpořily protektivní roli HDL cholesterolu jakožto nezávislého rizikového faktoru [66]. Je třeba zdůraznit, že HDL částice vykazují nejen protektivní vlastnosti. Za patologických podmínek, jako je dyslipidemie s převahou malých HDL částic, své protektivní vlastnosti ztrácí [67]. Navíc koncentrace těchto malých HDL částic koreluje s koncentrací prozánětlivých, tzv. neklasických monocytů v krvi (CD14+CD16++) [61]. Toto naznačuje, že malé HDL částice mohou mít dysfunkční prozánětlivé vlastnosti u pacientů s prokázanou aterosklerózou [61].

Chemokiny a cytokiny

Aktivované endoteliální buňky produkují řadu cytokinů a chemokinů stimulujících adhezi a extravazaci monocytů do cévní stěny. Chemokiny patří mezi nízkomolekulární signální proteiny souhrnně označované jako cytokiny. Jsou produkovány celou řadou buněčných typů. Mají schopnost stimulovat migraci leukocytů do místa zánětu, a podpořit tak zánětlivou reakci. Chemokiny lze rozdělit do čtyř základních skupin (CC, CXC, CX3C, XC), které se liší v pozici prvních dvou cysteinových zbytků [68]. S aterosklerózou jsou nejčastěji spojovány monocyty atrahující protein 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), chemokine (C-C motiv) ligand 5 (CCL5) (RANTES), interleukin 8 (IL-8) a fraktalkin, chemokinovou aktivitu má i klasický prozánětlivý cytokin TNF α .

U chemokinů, jako je fraktalkin (CX3CL1) či SDF-1 α (stromálními buňkami derivovaný faktor 1 α , CXCL12), byl prokázán přednostní vliv na migraci neklasických (CD14+CD16++) a přechodných (CD14+CD16+) monocytů, které ve velké míře exprimují receptor CX3CR1 a CXCR4 [69]. Naopak MCP-1 (CCL2) zprostředkovává zejména migraci monocytů CCR2+ (tedy klasických a přechodných monocytů) a dále i progenitorových buněk, například fibrocytů CD34+/CD45+ s prokázanou schopností oprav a remodelaci tkání [70]. Zdá se, že klíčovým chemokinem pro migraci monocytů je právě MCP-1, jenž ovlivňuje migraci monocytů nejen přes endoteliální, ale i epiteliální bariéry, a to zejména prostřednictvím adheze přes β_2 -integriny [71].

TNF α patří mezi typické prozánětlivé cytokiny ovlivňující celou řadu procesů v buňce. V endoteliálních buňkách např. stimuluje produkci kyslíkových radikálů aktivací NADPH (nikotinamidadenindinukleotidfosfát) oxidázy [72]. Dále TNF α přes signální dráhu NF κ B stimuluje expresi adhezních molekul, jako jsou E-selektin, VCAM-1 nebo ICAM-1 [73]. Podílí se na stimulaci produkce a expresi cytokinů a povrchových molekul, jako je CXCL2, CXCL6, granulocyto-monocytární faktor stimulující kolonie 1 (GM-CSF) nebo fraktalkin [74].

Fraktalkin je jediný zástupce chemokinové rodiny CX3C. Poněkud se liší od ostatních chemokinů, neboť je schopen

signalizace jak v solubilní formě, tak i ve formě navázané na membránu. Využívá signální dráhy receptorů spážených s tzv. G-proteiny. Expresí CX3CR1 byla prokázána na monocytech, T-buňkách nebo buňkách hladké svaloviny [75]. Společné působení signalizací přes CX3CR1 a integrinovou vazbou výrazně zlepšuje sílu adheze mezi endoteliálními buňkami a monocyty ve srovnání s každým systémem odděleně [76]. Navíc se zdá, že toto společné působení podporuje přežití monocytů pomocí mechanismu zahrnujícího snížení oxidačního stresu [77]. Expresí fraktalkinu je stimulována například vysokou koncentrací glukózy, oxLDL, prozánětlivými faktory (TNF α , interferon gama, interleukin 1-beta), dokonce i sám fraktalkin stimuluje svou vlastní expresi prostřednictvím aktivace NF κ B, aktivního proteinu 1 (AP-1), kaskád STAT (signal transducers and activators of transcription) a mitogenem aktivované proteinkinázy (mitogen-activated protein kinase, MAPK) [78]. Význam fraktalkinu prokázaly studie na „knock-out“ myších, kde u myší s deficiencí fraktalkinu došlo k redukci tvorby aterosklerotického plaku [79,80]. Vztah mezi polymorfismy fraktalkinu a vnímavostí k ateroskleróze byl prokázán i u lidí [81].

Závěr

Endotel je důležitý homeostatický orgán udržující homeostázu mezi podmínkami v krvi (včetně fyzikálních [krevní tlak] a chemických faktorů) a hlubšími vrstvami cévní stěny. Reguluje průsvit cév pomocí vasoaktivních látek (NO, endotelin, cyklooxygenázové produkty) [82], dále se podílí na regulaci tvorby trombu [83]. Jednou z klíčových funkcí endotelu je regulace adheze imunokompetentních buněk, a tím i regulace jejich migrace do místa zánětu.

Nicméně dlouhodobé zatížení stresovými faktory vede k jeho dysfunkci a následnému rozvoji chorob spojených s dysfunkcí endotelu. Je-li aktivován endotel, obvykle v důsledku působení cytokinů dochází ke zvýšení adheze monocytů. Za normálních podmínek jsou endoteliální buňky aktivovány v souladu s fyziologickými potřebami, tj. zastavení krvácení nebo opravy zraněné cévní tkáně [51]. Nicméně chronicky aktivovaný endotel vede k patologickým dějům v příslušné cévní stěně, z nichž největší klinický význam má ateroskleróza.

Monocytární adheze je prvním krokem ve vývoji aterosklerotického plátu. Tento proces je ovlivněný celou řadou signálních molekul, ale také cirkulujícími lipoproteiny a aktuálním stavem endoteliálních buněk. Adhezní kaskáda je při chronickém zatížení endotelu monocyty narušena. Tkáňová forma monocytů, makrofágy v cévní stěně vychytávají lipidové molekuly a nakonec se diferencují na pěnové buňky. Tyto buňky již nejsou schopny migrace, zůstávají v cévní stěně a svými kontaktními signály prohlubují lokální zánět. Adhezní kaskáda je ovlivněna řadou faktorů, a to jak fyzikálními (patologické turbulentní proudění), tak prozánětlivými cytokiny (TNF α , IL-8), lipoproteinovými částicemi, ale i aktuálním stavem mezibuněčných vazeb mezi endoteliálními buňkami.

Vzhledem k stále vysokému výskytu komplikací aterosklerózy je nutné studovat faktory ovlivňující její progresi a znaky, jejichž pomocí je možné neinvazivně monitorovat průběh nemoci [84].

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Zpracováno za podpory grantu číslo NT14009/3 Ministerstva zdravotnictví České republiky.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že výzkum byl veden v souladu s etickými zásadami.

Literatura

- [1] Y.S. Chatzizisis, A.U. Coskun, M. Jonas, et al., Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior, *Journal of the American College of Cardiology* 49 (2007) 2379–2393.
- [2] A.R. Pries, T.W. Secomb, P. Gaehtgens, The endothelial surface layer, *Pflügers Archiv* 440 (2000) 653–666.
- [3] A.R. Pries, W.M. Kuebler, Normal endothelium, *Handbook of Experimental Pharmacology* 176 (2006) 1–40.
- [4] U. Förstermann, T. Münzel, Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: From marvel to menace, *Circulation* 113 (2006) 1708–1714.
- [5] D. Tousoulis, A.-M. Kampoli, C. Tentolouris, et al., The role of nitric oxide on endothelial function, *Current Vascular Pharmacology* 10 (2012) 4–18.
- [6] Y.-M. Yang, A. Huang, G. Kaley, D. Sun, eNOS uncoupling and endothelial dysfunction in aged vessels, *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology* 297 (2009) H1829–H1836.
- [7] Y. Higashi, K. Noma, M. Yoshizumi, Y. Kihara, Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases, *Circulation Journal* 73 (2009) 411–418.
- [8] C.P. Tiefenbacher, Tetrahydrobiopterin: a critical cofactor for eNOS and a strategy in the treatment of endothelial dysfunction?, *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology* 280 (2001) H2484–H2488.
- [9] M.J. Crabtree, A.B. Hale, K.M. Channon, Dihydrofolate reductase protects endothelial nitric oxide synthase from uncoupling in tetrahydrobiopterin deficiency, *Free Radical Biology & Medicine* 50 (2011) 1639–1646.
- [10] P. Libby, P.M. Ridker, A. Maseri, Inflammation and Atherosclerosis *Circulation* 105 (2002) 1135–1143.
- [11] R. Decaterina, P. Libby, H.B. Peng, et al., Nitric-oxide decreases cytokine-induced endothelial activation – nitric-oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines, *Journal of Clinical Investigation* 96 (1995) 60–68.
- [12] A. Carreau, C. Kieda, C. Grillon, Nitric oxide modulates the expression of endothelial cell adhesion molecules involved in angiogenesis and leukocyte recruitment, *Experimental Cell Research* 317 (2010) 29–41.
- [13] A.I.S. Moretti, F.J.P. Souza Pinto, V. Cury, et al., Nitric oxide modulates metalloproteinase-2, collagen deposition and adhesion rate after polypropylene mesh implantation in the intra-abdominal wall, *Acta Biomaterialia* 8 (2012) 108–115.
- [14] E. Galkina, K. Ley, Vascular adhesion molecules in atherosclerosis, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 27 (2007) 2292–2301.
- [15] J. Huang, R. Wang, X. Liu, X. Zeng, M. Wei, Sulfochitosan inhibits P-selectin-mediated HL-60 leukocyte adhesion under flow conditions, *Cellular & Molecular Biology Letters* 18 (2013) 200–208.
- [16] R.R. Johnson-Tidey, J.L. McGregor, P.R. Taylor, R.N. Poston, Increase in the adhesion molecule P-selectin in endothelium overlying atherosclerotic plaques. Coexpression with intercellular adhesion molecule-1, *American Journal of Pathology* 144 (1994) 952–961.
- [17] A. Paez, A.R. Méndez-Cruz, E. Varela, et al., HUVECs from newborns with a strong family history of myocardial infarction overexpress adhesion molecules and react abnormally to stimulating agents, *Clinical and Experimental Immunology* 141 (2005) 449–458.
- [18] E. Tabatabai, S. Salimi, M. Mohammadoo-Khorasani, et al., KE and EE genotypes of ICAM-1 gene K469E polymorphism is associated with severe preeclampsia, *Disease Markers* 2014 (2014) 124941.
- [19] Y.-Q. Ma, E.F. Plow, J.-G. Geng, P-selectin binding to P-selectin glycoprotein ligand-1 induces an intermediate state of α M β 2 activation and acts cooperatively with extracellular stimuli to support maximal adhesion of human neutrophils, *Blood* 104 (2004) 2549–2556.
- [20] T. Xu, L. Zhang, Z.H. Geng, et al., P-selectin cross-links PSGL-1 and enhances neutrophil adhesion to fibrinogen and ICAM-1 in a Src kinase-dependent, but GPCR-independent mechanism, *Cell Adhesion & Migration* 1 (2007) 115–123.
- [21] S.I. Simon, Y. Hu, D. Vestweber, C.W. Smith, Neutrophil tethering on E-selectin activates beta 2 integrin binding to ICAM-1 through a mitogen-activated protein kinase signal transduction pathway, *Journal of Immunology* 164 (2000) 4348–4358.
- [22] A. Zarbock, C.A. Lowell, K. Ley, Spleen tyrosine kinase Syk is necessary for E-selectin-induced α L β 2 integrin-mediated rolling on intercellular adhesion molecule-1, *Immunity* 26 (2007) 773–783.
- [23] J.E. Blanks, T. Moll, R. Eytner, D. Vestweber, Stimulation of P-selectin glycoprotein ligand-1 on mouse neutrophils activates β 2-integrin mediated cell attachment to ICAM-1, *European Journal of Immunology* 28 (1998) 433–443.
- [24] K.J. Woollard, F. Geissmann, Monocytes in atherosclerosis: subsets and functions, *Nature Reviews. Cardiology* 7 (2010) 77–86.
- [25] S.M. Tan, R.H. Hyland, A. Al-Shamkhani, et al., Effect of integrin beta 2 subunit truncations on LFA-1 (CD11a/CD18) and Mac-1 (CD11b/CD18) assembly, surface expression, and function., *Journal of Immunology* 165 (2000) 2574–2581.
- [26] B.F. Becker, D. Chappell, M. Jacob, Endothelial glycocalyx and coronary vascular permeability: The fringe benefit, *Basic Research in Cardiology* 105 (2010) 687–701.
- [27] B.K. Chacko, D.W. Scott, R.T. Chandler, R.P. Patel, Endothelial surface N-glycans mediate monocyte adhesion and are targets for anti-inflammatory effects of peroxisome proliferator-activated receptor γ ligands, *Journal of Biological Chemistry* 286 (2011) 38738–38747.
- [28] Q. Liu, M. Zeng, B.M. Fu, Microvascular hyperpermeability and thrombosis induced by light/dye treatment, *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 10 (2011) 235–247.
- [29] H. Kolářová, B. Ambrůzová, L. Sviháková Šindlerová, et al., Modulation of endothelial glycocalyx structure under inflammatory conditions, *Mediators of Inflammation* 2014 (2014) 694312.
- [30] N. Sasaki, M. Toyoda, Glycoconjugates and related molecules in human vascular endothelial cells, *International Journal of Vascular Medicine* 2013 (2013) 963596.
- [31] J.M. Cook-Mills, M.E. Marchese, H. Abdala-Valencia, Vascular cell adhesion molecule-1 expression and signaling during disease: regulation by reactive oxygen species and antioxidants, *Antioxidants & Redox Signaling* 15 (2011) 1607–1638.
- [32] M.J. Davies, J.L. Gordon, A.J.H. Gearing, et al., The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis, *Journal of Pathology* 171 (1993) 223–229.
- [33] N. Hadad, L. Tuval, V. Elgazar-Carmom, et al., Endothelial ICAM-1 protein induction is regulated by cytosolic phospholipase A2 α via both NF- κ B and CREB transcription factors, *Journal of Immunology* 186 (2011) 1816–1827.
- [34] W. Zhang, J. An, H. Jawadi, et al., Sphingosine-1-phosphate receptor-2 mediated NF κ B activation contributes to tumor necrosis factor- α induced VCAM-1 and ICAM-1 expression in endothelial cells, *Prostaglandins & Other Lipid Mediators* 106 (2013) 62–71.
- [35] B. V. Khan, S.S. Parthasarathy, R.W. Alexander, R.M. Medford, Modified low density lipoprotein and its constituents augment cytokine-activated vascular cell adhesion molecule-1 gene

- expression in human vascular endothelial cells, *Journal of Clinical Investigation* 95 (1995) 1262–1270.
- [36] P.W. Baker, K.A. Rye, J.R. Gamble, et al., Ability of reconstituted high density lipoproteins to inhibit cytokine-induced expression of vascular cell adhesion molecule-1 in human umbilical vein endothelial cells, *Journal of Lipid Research* 40 (1999) 345–353.
 - [37] A.R. Aricescu, E.Y. Jones, Immunoglobulin superfamily cell adhesion molecules: zippers and signals, *Current Opinion in Cell Biology* 19 (2007) 543–550.
 - [38] K. Ebnet, A. Suzuki, S. Ohno, D. Vestweber, Junctional adhesion molecules (JAMs): more molecules with dual functions?, *Journal of Cell Science* 117 (2004) 19–29.
 - [39] T. Keiper, N. Al-Fakhri, E. Chavakis, et al., The role of junctional adhesion molecule-C (JAM-C) in oxidized LDL-mediated leukocyte recruitment, *FASEB Journal* 19 (2005) 2078–2080.
 - [40] M.M. Schmitt, R.T. Megens, A. Zerneck, et al., Endothelial junctional adhesion molecule-a guides monocytes into flow-dependent predilection sites of atherosclerosis, *Circulation* 129 (2014) 66–76.
 - [41] I.H. Sarelius, A.J. Glading, Control of vascular permeability by adhesion molecules, *Tissue Barriers* 3 (2015) e985954.
 - [42] A. Hartsock, W.J. Nelson, Adherens and tight junctions: Structure, function and connections to the actin cytoskeleton, *Biochimica et Biophysica Acta – Biomembranes* 1778 (2008) 660–669.
 - [43] V. Kundumani-Sridharan, E. Dyukova, D.E. Hansen, G.N. Rao, 12/15-Lipoxygenase mediates high-fat diet-induced endothelial tight junction disruption and monocyte transmigration: a new role for 15(S)-hydroxyeicosatetraenoic acid in endothelial cell dysfunction, *Journal of Biological Chemistry* 288 (2013) 15830–15842.
 - [44] V.W.M. van Hinsbergh, G.P. van Nieuw Amerongen, Endothelial hyperpermeability in vascular leakage, *Vascular Pharmacology* 39 (2002) 171–172.
 - [45] D.T. Bolick, A.W. Orr, A. Whetzel, et al., 12/15-Lipoxygenase regulates intercellular adhesion molecule-1 expression and monocyte adhesion to endothelium through activation of RhoA and nuclear factor-kappaB, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 25 (2005) 2301–2307.
 - [46] B.K. Cole, M.A. Morris, W.J. Grzesik, et al., Adipose tissue-specific deletion of 12/15-lipoxygenase protects mice from the consequences of a high-fat diet, *Mediators of Inflammation* 2012 (2012) 851798.
 - [47] J.K. Liao, Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation, *Journal of Clinical Investigation* 123 (2013) 540–541.
 - [48] S. John, M. Schlaich, M. Langenfeld, et al., Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study, *Circulation* 98 (1998) 211–216.
 - [49] J.A. Vita, C.B. Treasure, E.G. Nabel, et al., Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease, *Circulation* 81 (1990) 491–497.
 - [50] V. Schachinger, M.B. Britten, M. Elsner, et al., A positive family history of premature coronary artery disease is associated with impaired endothelium-dependent coronary blood flow regulation, *Circulation* 100 (1999) 1502–1508.
 - [51] M. Félétou, The Endothelium, Part I: Multiple functions of the endothelial cells – focus on endothelium-derived vasoactive mediators, *Colloquium Series in Integrated Systems Physiology: from Molecule to Function* 3 (2011) 1–306.
 - [52] S. Lim, Y.M. Park, I. Sakuma, K.K. Koh, How to control residual cardiovascular risk despite statin treatment: Focusing on HDL-cholesterol, *International Journal of Cardiology* 166 (2013) 8–14.
 - [53] J. Mestas, K. Ley, Monocyte-endothelial cell interactions in the development of atherosclerosis, *Trends in Cardiovascular Medicine* 18 (2008) 228–232.
 - [54] V. Gebuhrer, J.F. Murphy, J.C. Bordet, et al., Oxidized low-density lipoprotein induces the expression of P-selectin (GMP140/PADGEM/CD62) on human endothelial cells, *Biochemical Journal* 306 (1995) 293–298.
 - [55] L. Fotis, G. Agrogiannis, I.S. Vlachos, et al., Intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 and vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 at the early stages of atherosclerosis in a rat model, *In Vivo* 26 (2012) 243–250.
 - [56] K.M. Wood, M.D. Cadogan, A.L. Ramshaw, D.V. Parums, The distribution of adhesion molecules in human atherosclerosis, *Histopathology* 22 (1993) 437–444.
 - [57] J. Chen, J.L. Mehta, N. Haider, et al., Role of caspases in Ox-LDL-induced apoptotic cascade in human coronary artery endothelial cells, *Circulation Research* 94 (2004) 370–376.
 - [58] T. Goyal, S. Mitra, M. Khaidakov, et al., Current concepts of the role of oxidized LDL receptors in atherosclerosis, *Current Atherosclerosis Reports* 14 (2012) 150–159.
 - [59] U.P. Steinbrecher, H.F. Zhang, M. Loughheed, Role of oxidatively modified LDL in atherosclerosis, *Free Radical Biology & Medicine* 9 (1990) 155–168.
 - [60] A. Boullier, D.A. Bird, M.K. Chang, et al., Scavenger receptors, oxidized LDL, and atherosclerosis, *Annals of the New York Academy of Sciences* 947 (2001) 214–222; discussion 222–223.
 - [61] K.A. Krychtiuk, S.P. Kastl, S. Pfaffenberger, et al., Small high-density lipoprotein is associated with monocyte subsets in stable coronary artery disease, *Atherosclerosis* 237 (2015) 589–596.
 - [62] P. Barter, A.M. Gotto, J.C. LaRosa, et al., HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events, *New England Journal of Medicine* 357 (2007) 1301–1310.
 - [63] A.V. Khera, M. Cuchel, M. de la Llera-Moya, et al., Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis, *New England Journal of Medicine* 364 (2011) 127–135.
 - [64] A. von Eckardstein, J.R. Nofer, G. Assmann, High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 21 (2001) 13–27.
 - [65] D.P. Barr, E.M. Russ, H.A. Eder, Protein-lipid relationships in human plasma, *American Journal of Medicine* 11 (1951) 480–493.
 - [66] E. Di Angelantonio, N. Sarwar, P. Perry, et al., Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease, *Journal of the American Medical Association* 302 (2009) 1993–2000.
 - [67] I.O. Ottestad, B. Halvorsen, T.R. Balstad, et al., Triglyceride-rich HDL3 from patients with familial hypercholesterolemia are less able to inhibit cytokine release or to promote cholesterol efflux, *Journal of Nutrition* 136 (2006) 877–881.
 - [68] A. Zerneck, E. Shagdarsuren, C. Weber, Chemokines in atherosclerosis: an update, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 28 (2008) 1897–1908.
 - [69] P. Ancuta, R. Rao, A. Moses, et al., Fractalkine preferentially mediates arrest and migration of CD16+ monocytes, *Journal of Experimental Medicine* 197 (2003) 1701–1707.
 - [70] A.I. Smits, V. Ballotta, A. Driessen-Mol, et al., Shear flow affects selective monocyte recruitment into MCP-1-loaded scaffolds, *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 18 (2014) 2176–2188.
 - [71] U. Maus, S. Henning, H. Wenschuh, et al., Role of endothelial MCP-1 in monocyte adhesion to inflamed human endothelium under physiological flow, *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology* 283 (2002) H2584–H2591.
 - [72] S.-Y. Park, J.-S. Lee, Y.J. Ko, et al., Inhibitory effect of simvastatin on the TNF-alpha- and angiotensin II-induced monocyte adhesion to endothelial cells is mediated through the suppression of geranylgeranyl isoprenoid-dependent ROS generation, *Archives of Pharmacological Research* 31 (2008) 195–204.
 - [73] J.M. Kuldo, J. Westra, S.A. Asgeirsdóttir, et al., Differential effects of NF- κ B and p38 MAPK inhibitors and combinations thereof on TNF- α - and IL-1 β -induced proinflammatory status of endothelial cells in vitro, *American Journal of Physiology – Cell Physiology* 289 (2005) C1229–C1239.
 - [74] D. Viemann, M. Goebeler, S. Schmid, et al., TNF induces distinct gene expression programs in microvascular and macrovascular human endothelial cells, *Journal of Leukocyte Biology* 80 (2006) 174–185.
 - [75] G.E. White, D.R. Greaves, Fractalkine: A survivor's guide chemokines as antiapoptotic mediators, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 32 (2012) 589–594.
 - [76] B.A. Jones, M. Beamer, S. Ahmed, Fractalkine/CX3CL1: a potential new target for inflammatory diseases, *Molecular Interventions* 10 (2010) 263–270.

- [77] G.E. White, E. McNeill, K.M. Channon, D.R. Greaves, Fractalkine promotes human monocyte survival via a reduction in oxidative stress, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 34 (2014) 2554–2562.
- [78] H. Liu, D. Jiang, Fractalkine/CX3CR1 and atherosclerosis, *Clinica Chimica Acta* 412 (2011) 1180–1186.
- [79] C. Combadière, S. Potteaux, J.L. Gao, et al., Decreased atherosclerotic lesion formation in CX3CR1/apolipoprotein E double knockout mice, *Circulation* 107 (2003) 1009–1016.
- [80] D. Teupser, S. Pavlides, M. Tan, et al., Major reduction of atherosclerosis in fractalkine (CX3CL1)-deficient mice is at the brachiocephalic artery, not the aortic root, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (2004) 17795–17800.
- [81] J. Wu, R.-X. Yin, Q.-Z. Lin, et al., Two polymorphisms in the fractalkine receptor CX3CR1 gene influence the development of atherosclerosis: a meta-analysis, *Disease Markers* 2014 (2014) 913678.
- [82] I.O. Haefliger, J. Flammer, J.L. Bény, T.F. Lüscher, Endothelium-dependent vasoactive modulation in the ophthalmic circulation, *Progress in Retinal and Eye Research* 20 (2001) 209–225.
- [83] N. Chhabra, Endothelial dysfunction – a predictor of atherosclerosis, *Internet Journal of Medical Update* 4 (2009) 33–41.
- [84] T. Lobatón, S. Vermeire, G. Van Assche, P. Rutgeerts, Review article: anti-adhesion therapies for inflammatory bowel disease, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 39 (2014) 579–594.

Z anglického originálu online verze článku přeložila autorka.