

Ateroskleróza

Ateroskleróza je chronické progresivní onemocnění cévní stěny charakterizované místní akumulací lipidů a dalších komponent krve a fibrózní tkáně v intimě arterií, provázené změnami v médii cévní stěny. Ateroskleróza se vyvíjí jako chronický zánět s nadměrnou proliferativní odpovědí intimy a média tepen na různé podněty, zejména na modifikované LDL (low density lipoproteins).

Ateroskleróza postihuje především velké a středně velké arterie. Nejčastěji jsou postiženy koronární artérie, hrudní aorta, a. poplitea, a. carotis interna a tepny Willisova okruhu.

Fáze vývoje aterosklerózy

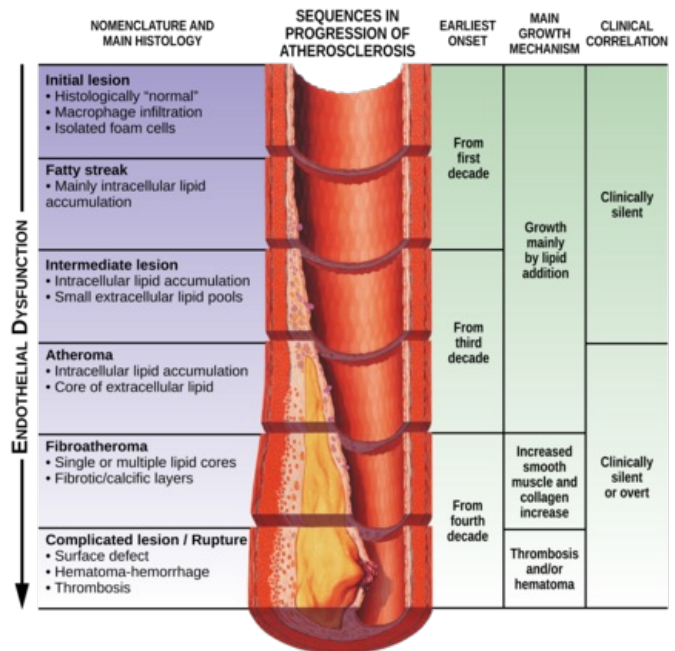
Vývoj aterosklerotické léze je dlouhodobý proces, který probíhá v několika fázích:

Časné fáze – hromadění lipidů

1. *izolované pěnové buňky* odvozené z makrofágů;
2. *tukové proužky* – hromadění pěnových buněk, obsahujících intracelulárně akumulované lipidy; makroskopicky jsou žluté a neprominují do lumen; vyskytují se běžně již v dětském věku;
3. *intermediární léze* – malá množství extracelulárně uložených lipidů, pocházejících z odumřelých pěnových buněk;
4. *aterom* – vznik lipidového jádra, tvořeného extracelulárně akumulovanými lipidy.

Pozdní fáze – intimální proliferace a nasedající trombóza

1. *fibroaterom* – proliferace buněk hladkého svalstva v intimě a zvýšená syntéza extracelulární matrix, obsahující kolagenní a elastická vlákna, která vytváří vazivovou vrstvu nad lipidovým jádrem;
2. *komplikovaná léze* – kalcifikace, ruptura nebo exulcerace, krvácení do ateromu, vznik trombu.



Vývoj aterosklerotických změn

K rozvoji aterosklerotických změn přispívají různé komponenty krve a arteriální stěny:

- lipoproteiny;
- endotelové buňky;
- monocyty/makrofágy;
- T-lymfocyty;
- trombocyty.

Nejvýznamnější rizikový faktor aterosklerózy představují aterogenní lipoproteiny, zejména lipoprotein o nízké hustotě LDL.

Úloha LDL částic v ateroskleróze

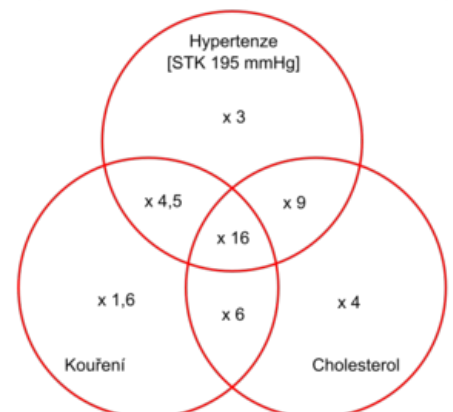
LDL částice obsahují vysoký podíl cholesterolu, který je soustředěn v nepolárním jádře. Charakteristickou bílkovinnou strukturou v obalu LDL je apolipoprotein B100 (apo B100). V průběhu normálního metabolismu se LDL částice katabolizují prostřednictvím LDL receptorů (LDLR), lokalizovaných na povrchu hepatocytů i buněk extrahepatálních tkání. Tyto receptory rozpoznávají apo B100, který je kromě LDL součástí i VLDL (very low density lipoproteins) a IDL (intermediate density lipoproteins), a apo E na povrchu VLDL nebo IDL.

Prostřednictvím LDL receptoru je umožněna regulace cholesterolové homeostázy a ochrana buňky před akumulací cholesterolu v buňce na několika úrovních.

Nadbytek intracelulárního cholesterolu:

- potlačuje syntézu dalších LDL receptorů snížením transkripce genů pro LDL receptor; tím je omezen vstup dalších molekul cholesterolu do buňky;
- zabraňuje syntéze nových molekul cholesterolu snížením transkripce genů inhibicí HMG-CoA

Vzájemná potenciace rizikových faktorů aterosklerózy



Vzájemná potenciace rizikových faktorů aterosklerózy.

Upraveno podle

- (hydroxymethylglutaryl-CoA) reduktázy, která je enzymem určujícím rychlost biosyntézy cholesterolu;
- inhibuje uvolnění transkripčních faktorů jako je např. SREBP (sterol regulatory element binding protein);
- je esterifikován pomocí enzymu acyl-CoA:cholesterolacyltransferázy (ACAT).

LDL částice jsou zastoupeny několika subfrakcemi, lišícími se velikostí a hustotou. Rozlišujeme LDL I – LDL IV. LDL-III a LDL-IV jsou označovány jako **malé denzní LDL** (small-dense). Obsahují méně cholesterolu, a proto při jejich zvýšeném množství může být koncentrace LDL cholesterolu v séru normální. Ve srovnání s většími LDL mají však výraznější aterogenní vlastnosti. Snáze podléhají modifikaci, vzhledem k menší velikosti pronikají lépe do subendotelového prostoru a nejsou katabolizovány pomocí LDL receptorů.

Zvýšená koncentrace malých denzních LDL bývá doprovázena hypertriacylglycerolemii a snížením HDL. Tato metabolická triáda je označována jako **fenotyp B velikosti LDL**. Zvýšení malých denzních LDL představuje rizikový faktor pro ischemickou chorobu srdeční a infarkt myokardu.

V počátečních stádiích aterosklerózy se významně uplatňují LDL, které přestoupily do intimy artérií. Příčin zvýšeného průniku LDL částic do subendotelového prostoru může být několik:

- zvýšená koncentrace LDL u některých poruch metabolismu lipoproteinů (např. familiární hypercholesterolemie, polygenní hypercholesterolemie, familiární kombinovaná hyperlipoproteinemie);
- zvýšená permeabilita endotelu v důsledku jeho poškození, na němž se podílí např. turbulentní proudění, hypertenze, vazokonstrikce nebo hypoxie;
- nedostatečné odstraňování cholesterolu ze subendotelového prostoru v důsledku nízkých hladin HDL (high density lipoproteins).

Modifikované LDL částice

V intimě artérií a v omezené míře i v plazmě dochází k chemickým modifikacím LDL částic jako je jejich oxidace, glykace a acetylace. Nejvíce prozkoumanou změnou LDL je **oxidativní modifikace**, kterou způsobují volné radikály, vznikající při enzymových i neenzymových reakcích. Počátečním krokem oxidativní modifikace je peroxidace polynenasycených mastných kyselin povrchových fosfolipidů. Fragmenty mastných kyselin vzniklé v průběhu lipidové peroxidace se kovalentně váží na aminoskupinu lysinu a na další oblasti molekuly apolipoproteinu B100 a vytvářejí addukty lipidových produktů a apo B100. Oxidativní modifikaci podléhá i steranové jádro cholesterolu v LDL za vzniku různých oxidovaných forem.

Oxidativní modifikací získávají LDL částice aterogenní vlastnosti.

Mírně oxidované LDL obsahují hlavně lipidové peroxidy, ale bez výrazných změn apoproteinu B100. Jejich aterogenní vlastnosti jsou méně vyjádřeny.

Mírně oxidované LDL navozují syntézu:

- MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1), který přitahuje monocyty do arteriální stěny;
- specifických adhezních molekul pro monocyty, které zprostředkovávají vazbu monocytů na endotel;
- CSF (kolonie stimulující faktor), který zahajuje diferenciaci monocytů v makrofágy. Výsledkem je vstup monocytů do subendotelového prostoru.

Silně oxidované LDL částice mají strukturu již změněnou výrazněji včetně bílkovinné složky. Jejich proaterogenní vlastnosti mají závažnější důsledky.

Silně oxidované LDL částice:

- modulují syntézu proaterogenních cytokinů a růstových faktorů makrofágy a buňkami hladkého svalstva;
- poškozují endoteliální buňky přímou cytotoxicitou;
- mohou inhibovat NO-syntázu a tím narušovat vazorelaxaci artérií;
- jsou imunogenní a navozují jak humorální, tak buňkami zprostředkovanou imunitu.

Scavengerové receptory

Silně modifikované LDL částice nejsou odstraňovány prostřednictvím LDL receptorů, které nejsou schopny rozpoznat změněnou strukturu apo B100. Mohou být však vychytávány jinými receptory, označovanými jako scavengerové („úklidové“, „zametačí“) receptory (ang. scavenger – zametač). Bylo popsáno několik strukturně odlišných receptorů schopných vazby modifikovaných forem LDL. Rozlišujeme dvě základní třídy **scavengerových receptorů: třídu A (SR-AI/II/III)** a **třídu B (SR-BI, CD36)**. Kromě nich existují ještě další třídy těchto receptorů.

Scavengerové receptory se vyskytují na povrchu makrofágů, buněk hladkého svalstva a endotelových buněk. Aktivita scavengerových receptorů není regulována obsahem intracelulárního cholesterolu. Jsou exprimovány i při vysoké koncentraci cholesterolu v buňce. Cholesterol se tak může nekontrolovaně hromadit v buňce. V důsledku toho se makrofágy přeměňují na tzv. pěnové buňky, které zůstávají zachyceny v arteriální stěně. Jejichž výskyt je charakteristický pro tukové proužky.

Kromě modifikovaných LDL mohou být ligandy scavengerových receptorů i nativní lipoproteiny jako je HDL a LDL, apoptotické buňky a některé patogeny. Výskyt scavengerových receptorů není omezen pouze na buňky arteriální stěny. SR-BI může být přítomen na hepatocytech a dalších extrahepatálních buňkách, kde jako receptor pro HDL může být zapojen do reverzního transportu cholesterolu (viz níže).

Úloha HDL částic v ateroskleróze

Podobně jako LDL i HDL částice představují heterogenní skupinu lipoproteinů. Subfrakce pre-β-HDL je tvořena pouze apoproteinem AI, fosfolipidy a malým množstvím volného cholesterolu. Diskovitým tvarem se pre-β-HDL odlišují od ostatních lipoproteinových tříd. Postupným přijímáním cholesterolu se mění na alfa-HDL, které jsou dále diferencovány na HDL 2 a HDL 3.

HDL jsou nositeli **antiaterogenních účinků**, které jsou vyjádřeny několika mechanismy:

- zpětným transportem cholesterolu z arteriální stěny do jater;
- antioxidačními účinky;
- protizánětlivými účinky; zlepšením endotelové funkce;
- antiagregačním působením na trombocyty.

Zpětný (reverzní) transport cholesterolu je děj, při němž je cholesterol odstraňován z extrahepatálních tkání a dopraven do jater. Je zahájen přestupem neesterifikovaného cholesterolu z buňky (např. makrofágu) a zachycením pre-β-HDL částicemi. Uvolnění volného cholesterolu z buňky je umožněno **přenašečem ABCA1** (ATP binding cassette transporter) v buněčných membránách. Volný cholesterol je poté esterifikován pomocí enzymu **LCAT (lecitincholesterolacyltransferasy)** a jako esterifikovaný cholesterol přemístěn do středu HDL, které získávají sférický tvar. Cholesterol nesen v HDL částicích může být **přímo transportován** do jater a předán hepatocytům za pomoci **scavengerových receptorů SR-B1**, které jsou na jejich povrchu. Jiný, **nepřímý** způsob se děje pomocí proteinů **CETP (cholesterol ester transfer proteinů)**, které zajišťují výměnu cholesterolu v HDL za triacylglyceroly přítomné ve VLDL nebo LDL. Ty poté mohou být vychytávány LDL receptory na hepatocytech.

Za antioxidační účinky HDL jsou zodpovědné enzymy **paraoxonáza (PON1)** a **acetylhydroláza faktoru aktivujícího destičky (platelet-activating factor acetylhydrolase - PAF-AH)**, které jsou transportované jako součást HDL. První z enzymů, paraoxonáza chrání LDL před lipoperoxidací snižováním obsahu lipoperoxidů tím, že hydrolyzuje oxidované polynenasycené mastné kyseliny v pozici sn-2 fosfolipidů v oxidovaných LDL. Acetylhydroláza faktoru aktivujícího destičky se rovněž podílí na degradaci oxidovaných fosfolipidů, ale na rozdíl od PON1 působí na mastné kyseliny s nižším počtem uhlíků (≤ 9).

Protizánětlivé účinky se projevují snížením exprese adhezních molekul (např. VCAM-1, ICAM-1) na endotelu a inhibicí adheze monocytů k endoteliálnímu povrchu.

Úloha monocytů/makrofágů v ateroskleróze

Monocyty/makrofágy představují hlavní zánětlivý buněčný typ v intimě ateroskleroticky změněné cévy. Do subendotelového prostoru pronikají monocyty za pomoci adhezních molekul a MCP-1, jejichž exprese je stimulována oxidovanými LDL. Zde jsou diferencovány v makrofágy, které samy syntetizují velké množství biologicky aktivních látek (cytokiny, růstové faktory, volné radikály). Po pohlcení většího množství oxidovaných LDL prostřednictvím scavengerových receptorů se mění v **pěnové buňky**, které se mohou rozpadat, a cholesterol v nich obsažený se uvolňuje extracelulárně a dává vznik lipidovému jádru.

Úloha buněk hladkého svalstva v ateroskleróze

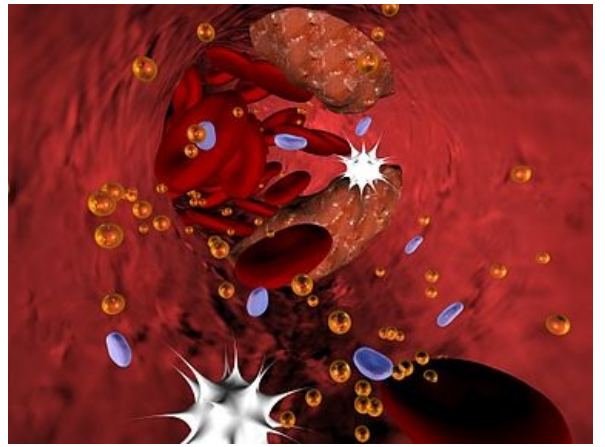
Buňky hladkého svalstva jsou rovněž zapojeny do vzniku aterosklerotické léze. Společně s monocyty se kumulují v intimě, zejména ve stádiu fibrózních plátů. Do intimy vycestovávají z medie jako odpověď na různé cytokiny a růstové faktory (např. IL-1, TNF-alfa, PDGF). Pro aterosklerotické léze je typická změna **kontraktilního fenotypu** buněk hladkého svalstva ve **fenotyp syntetický**. Pro něj je charakteristické zmožení drsného endoplazmatického retikula a Golgiho aparátu, což souvisí se zvýšenou syntézou extracelulární matrix, zejména kolagenu (typ I, typ II a další). Transformované buňky hladkého svalstva společně se složkami extracelulární matrix vytvářejí nad lipidovým jádrem fibrózní kryt. Zvyšující se množství kolagenu je doprovázeno změnami mechanických vlastností cévní stěny. Některé buňky hladkého svalstva se podobně jako makrofágy mohou přeměňovat v pěnové buňky.

Stabilní a nestabilní aterosklerotický plát

Aterosklerotický plát je tvořen **jádrem** s hojnými extracelulárně uloženými lipidy a **fibrózního obalu** (čepička, kryt), sestávajícího se z vazivové tkáně s převahou kolagenu a dále proteoglykanů, obklopující svalové buňky. Složení aterosklerotického plátu významně ovlivňuje jeho stabilitu, která má úzký vztah k akutním klinickým příhodám. Rozlišujeme stabilní a nestabilní (vulnerabilní) aterosklerotický plát.

Stabilní plát je charakterizován silnější a neporušenou fibrózní čepičkou, nízkým obsahem lipidů.

Nestabilní pláty mají v jádře uloženo větší množství lipidů, pěnových buněk a T lymfocytů, zatímco fibrózní kryt je tenký s nízkým obsahem kolagenu. Jsou náchylnější k ruptuře, která je odpovědná za většinu akutních koronárních příhod. K nestabilitě plátu přispívá zánětlivý proces, k němuž dochází v místech nahromadění makrofágů a T lymfocytů. Makrofágy jsou zdrojem **proteolytických enzymů** (metaloproteináz) kolagenázy, stromelysinu, které mohou zeslabovat fibrózní kryt. Naopak T lymfocyty přítomné v plátu produkují **interferon gama** potlačující syntézu kolagenu buňkami hladkého svalstva, a CD40 stimulující syntézu metaloproteináz. Ruptura plátu je důvodem ke krvácení do plátu a vytvoření trombu.



Ateroskleróza: pohled do lumen cévy