

ΕΚΤΑΚΤΟΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΤΗΣ 4ΗΣ ΜΑΡΤΙΟΥ 1997

ΠΡΟΕΔΡΙΑ ΝΙΚΟΛΑΟΥ ΜΑΤΣΑΝΙΩΤΗ

Ο ΘΑΥΜΑΣΤΟΣ ΜΙΚΡΟΚΟΣΜΟΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ ΤΩΝ  
ΑΓΓΕΙΩΝ ΚΑΙ Η ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ

ΟΜΙΛΙΑ ΤΟΥ ΑΝΤΕΠΙΣΤΕΛΛΟΝΤΟΣ ΜΕΛΟΥΣ κ. ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Π. ΛΑΖΑΡΙΔΗ

Κύριε Πρόεδρε τῆς Ἀκαδημίας Ἀθηνῶν,  
Κύριοι Ἀκαδημαῖοί,  
Κυρίες καὶ Κύριοι,

Ἄς μοῦ ἐπιτραπεῖ νὰ δώσω μερικές ἐξηγήσεις γιὰ τὴν ἐπιλογή ἐνὸς θέματος τὸ ὁποῖο κατ' ἀρχὴν φαίνεται πολὺ εἰδικὸ καὶ ἴσως θὰ ἦταν λογικότερο νὰ ἀπευθύνεται πρὸς ἀκροατήριον εἰδικῶν παθολογοανατόμων.

Οἱ πρόοδοι ὅμως ποὺ συντελέστηκαν κατὰ τὴ διάρκεια τῆς τελευταίας δεκαπενταετίας, σχετικὰ μὲ τὴ μοριακὴ δομὴ καὶ λειτουργία τοῦ ἀγγειακοῦ ἐνδοθηλίου, μετέβαλαν ἄρδην τὶς ἐπικρατοῦσες ἀντιλήψεις σχετικῶς μὲ ἓνα ἰστὸ θεωρούμενον μᾶλλον ἀδρανῆ. Ἔτσι σήμερον ἔχει ἀναγνωρισθεῖ ὅτι ἡ λειτουργία/δυσλειτουργία τοῦ ἀγγειακοῦ ἐνδοθηλίου διαδραματίζει σημαντικώτατον ρόλον ὄχι μόνον γιὰ ὅλες σχεδὸν τὶς ἀγγειοπάθειες, συμπεριλαμβανομένης καὶ τῆς ἀθηροσκλήρωσεως μὲ τὶς γνωστὲς ἐπιπλοκὲς τῆς, ἀλλὰ καὶ γιὰ τὴν ἀρτηριακὴν ὑπέρταση, τὸ διαβήτη, καὶ τὴ βιολογικὴ συμπεριφορὰ τῶν καρκινωμάτων καὶ τῶν μεταμοσχευομένων ὀργάνων.

Ἄν λοιπὸν σταθοῦμε μόνον στὴν ἀθηροσκλήρωση καὶ τὶς ἐπιπλοκὲς τῆς (ἐμφράγματα, ἐγκεφαλικά ἐπεισόδια, περιφερικὲς ἀρτηριακὲς ἀποφράξεις κ.ἄ.), καὶ στὴ βιολογικὴ συμπεριφορὰ τῶν καρκινωμάτων, ποὺ ἀποτελοῦν τὰ πρωταρχικὰ αἷτια θνησιμότητος στὴν Εὐρώπη, στὶς ΗΠΑ καὶ τὴν Ἰαπωνία, γίνεται προφανὲς ὅτι ὁ ρόλος ποὺ διαδραματίζει τὸ ἀγγειακὸ ἐνδοθήλιο δὲν ἀφορᾷ μόνον τὴν ἰατρικὴ κοινότητα ἀλ-

λά και τὰ εὐρύτερα κοινωνικά στρώματα. Ἔτσι μὲ τὴν ἐνημέρωση αὐτὴ εἶναι πιθανὸν νὰ ἀποφεύγονται ἔξεις καὶ τρόποι ζωῆς κατὰ τὸ δυνατόν, ποὺ ἀποτελοῦν βλαπτικὰ ἐρεθίσματα καὶ προσβολές τοῦ ἀγγειακοῦ ἐνδοθηλίου καὶ κατὰ συνέπειαν συμβάλλουν στὴν ἐκδήλωση παθολογικῶν καταστάσεων.

Ἐπειτα ἀπὸ τὶς εἰσαγωγικὲς αὐτὲς παρατηρήσεις, νομίζω ὅτι μπορῶ νὰ προχωρήσω στὴν ἀνάπτυξη τοῦ θέματός μου.

Κατὰ τὴν τελευταία δεκαπενταετία ἡ σημασία τοῦ ἐνδοθηλίου ἔχει ἀναγνωρισθεῖ γιὰ ὅλες τὶς πλευρὲς τῆς καρδιαγγειακῆς φυσιολογίας καὶ τῆς ὁμοιοστασίας γενικότερα. Ἦδη ἀναγνωρίζεται ὅτι οἱ πλεῖστες μείζονες καρδιαγγειακὲς παθήσεις συνδέονται πρὸς παθοφυσιολογικὲς μεταβολές τῆς δομῆς καὶ τῆς λειτουργίας τοῦ ἐνδοθηλίου. Ἡ πρόσφατη ἀνακάλυψη ὅτι ὁ παραγόμενος ἀπὸ τὸ ἐνδοθήλιο παράγων ἀγγειοχαλάσεως εἶναι τὸ νιτρικὸ ὀξειδίου ἢ μονοξείδιο τοῦ ἄζωτου, ποὺ λόγω τῆς ἐξαιρετικῆς σημασίας του ἀποκλήθηκε μῦριο τοῦ ἔτους(1) τὸ 1992, καὶ τὸ ὁποῖο διαδραματίζει σημαντικὸ ρόλο στὴ φυσιολογία τῶν θηλαστικῶν, συνετέλεσε στὴν περαιτέρω ἔμφαση τῆς λειτουργίας τοῦ ἀγγειακοῦ ἐνδοθηλίου.

Τὸ ἐνδοθήλιο εἶναι μιὰ συρρέουσα λεπτὴ στιβάδα μὲ ἐπίπεδα ρομβοειδῆ κύτταρα ποὺ ἐπενδύουν τὴν ἐσωτερικὴ ἐπιφάνεια ὅλων τῶν ἀγγείων καὶ τῶν κοιλοτήτων τῆς καρδιάς. Κατὰ συνέπεια ἐντοπίζεται σὲ στρατηγικὴ καὶ ζωτικῆς σημασίας διαχωριστικὴ θέση μεταξὺ τοῦ κυκλοφοροῦμενου αἵματος καὶ τῶν ἰστῶν τοῦ σώματος.

Τὰ ἐνδοθηλιακὰ κύτταρα ἀνιχνεύουν τὶς ἐπιτελούμενες μεταβολὲς στὸ μηχανικὸ, χημικὸ, καὶ χυμικὸ περιβάλλον καὶ ἐπεξεργάζονται τὰ ἐκπεμπόμενα ἀπὸ αὐτὸ σήματα, στὰ ὁποῖα καὶ ἀνταποκρίνονται μὲ τὴ σύνθεση καὶ τὴν ἔκλυση μυριάδων παραγόντων.

Στὸν ἐνήλικο ἄνθρωπο ἡ ἀμιγῆς μάζα τοῦ ἐνδοθηλίου ἀντιστοιχεῖ περίπου στὸ 1% τῆς μάζας τοῦ σώματος καὶ ἔχει ἐπιφάνεια περίπου πέντε τετραγωνικὰ μέτρα. Ὑπὸ πολλὰς ἐπόψεις, τὸ ἐνδοθήλιο πληροῖ τὶς προϋποθέσεις ἐνὸς «αὐτοδύναμου ὄργανου» καὶ ἡ συνεχῆς ἀύξηση τῶν γνώσεών μας σχετικὰ μὲ τὸ ρόλο ποὺ διαδραματίζει φαίνεται νὰ ἐπιβεβαιώνει τὴν ἄποψη αὐτή.

Τὸ ἀγγειακὸ ἐνδοθήλιο ἀποτέλεσε ἓνα σχετικὰ πρόσφατο πεδίο τοῦ ἐρευνητικοῦ ἐνδιαφέροντος, ἐὰν λάβει κανεὶς ὑπ' ὄψιν ὅτι τὰ ἐνδοθηλιακὰ κύτταρα καλλιεργήθησαν γιὰ πρώτη φορὰ(1α) τὸ 1973, καὶ ἕως τὸ τέλος τοῦ 1960 κατὰ τὶς γενικῶς ἐπικρατούσες ἀντιλήψεις, τὸ ἐνδοθήλιο ἔθεωρεῖτο ἓνας σχετικῶς ἀδρανῆς θρομβοανθεκτικὸς κυτταρικὸς φραγμὸς.

Ἐν τούτοις πρέπει νὰ ὑπομνησθεῖ ὅτι, κατὰ τὸ 1966 ὁ Florey(2) ἀμφισβήτησε τὶς ἀνωτέρω ἀπόψεις καὶ διατύπωσε τὴν γνώμη ὅτι τὸ ἐνδοθήλιο ἦταν κάτι πολὺ περισσότερο ἀπὸ ἓνα ἐμπύρηνο φύλλο κελλοφάνης, ἄποψη ποὺ ἐπιβεβαιώθηκε ἀπὸ τὶς ἔρευνες ποὺ ἐπακολούθησαν.

Τὰ φυσιολογικά ἐνδοθηλιακά κύτταρα διατηροῦν μιὰ εὐαίσθητη καὶ λεπτεπί-λεπτη ἰσορροπία, μεταξύ τῆς προαγωγῆς καὶ ἀναστολῆς τῆς κυτταρικῆς αὐξήσεως, τῆς ἀγγειοσυσπάσεως καὶ τῆς ἀγγειοδιαστολῆς, τῆς συγκολλήσεως καὶ μὴ συγκολλήσεως τῶν κυττάρων τοῦ αἵματος, ὅπως ἐπίσης τῆς πηκτικότητος καὶ ἀντιπηκτικότητάς του. Μὲ τὸν προαναφερθέντα τρόπο τὸ ἐνδοθήλιο ἐλέγχει τὸν ἀγγειακὸ τόνο, ρυθμίζει τὴν ἀγγειακὴν δομὴν, διατηρεῖ τὴν ρευστότητα τοῦ αἵματος, καὶ διαμεσολαβεῖ στὶς φλεγμονώδεις καὶ τὶς ἀνοσιακὰς ἀντιδράσεις τοῦ ὄργανισμοῦ.

### Φυσιολογία τοῦ ἀγγειακοῦ ἐνδοθηλίου (3, 4, 5, 6)

Τὸ ἐνδοθήλιο ἀποτελούμενο ἀπὸ τὰ ἐνδοθηλιακά κύτταρα καὶ τὸ ὑπενδοθήλιο, σχηματίζει μιὰ σχετικῶς μὴ διαπερατὴ στιβάδα, ποὺ παρεμποδίζει τὴν παθητικὴν διόδου κυτταρικῶν καὶ ὑγρῶν στοιχείων ἀπὸ τὸ κυκλοφορούμενο αἷμα πρὸς τοὺς ἴστους τοῦ σώματος.

Ἡ ἀμιγῆς ροὴ διὰ μέσου τοῦ ἐνδοθηλίου(6), εἶναι λιγότερη ἀπὸ τὸ 0,05% τῆς ἡμερήσιας καρδιακῆς παροχῆς καὶ ἡ ροὴ αὐτὴ ἐπιτελεῖται μέσω εἰδικῶν καὶ μὴ εἰδικῶν συνδετῶν διακυτταρικῆς διόδου ἢ διόδου ὑγρῶν μεταξύ τῶν κυττάρων.

Τὰ ἐνδοθηλιακά κύτταρα *in vivo* εἶναι προσηλωμένα στὴν ἐσωτερικὴ ἐπιφάνεια τῶν αἰμοφόρων ἀγγείων, βάσει ἀλληλεπιδράσεώς των μὲ τὸ ὑποκείμενο ὑπενδοθήλιο, τὸ ὁποῖο ἀποτελεῖται ἀπὸ λίαν ὄργανωμένα μόρια μιᾶς θεμελίου οὐσίας ποὺ περιλαμβάνει κολλαγόνο, ἔλαστίνη, ἰνωδονεκτίνη, λαμινίνη, γλυκοζο-αμυνογλυκάνες, θρομβοσπονδίνη, βιμπρονεκτίνη, καὶ τὸν παράγοντα von Willenbrand.

Τὸ ὑπενδοθήλιο παρέχει δομικὴ στερεότητα, μηχανικὴ ἰσχύ καὶ ἐλαστικότητα στὸ ἀγγεῖο καὶ περιέχει κυρίως ἴνες κολλαγόνου. Πολλὰ ἀπὸ αὐτὰ τὰ εἶδη κολλαγόνου ἐκκρίνονται ἀπὸ τὰ ἐνδοθηλιακά κύτταρα καὶ ἔχουν τὴν ἰκανότητα εἴτε νὰ ἐπανξάνουν εἴτε νὰ ἀναστέλλουν τὸν πολλαπλασιασμὸ τῶν Ε.Κ. Ἐπιπλέον τὰ ἐνδοθηλιακά κύτταρα ἐκφράζουν τὶς VLA-2 καὶ VLA-3 ἰντεγκρίνες, οἱ ὁποῖες δεσμεύουν κολλαγόνο καὶ ὡς ἐκ τούτου ἐνεργοῦν ὡς θέσεις προσφύσεως τῶν ἐνδοθηλιακῶν κυττάρων. Ἰδιαιτέρως ἡ VLA-2 ἰντεγκρίνη δεσμεύει κολλαγόνο, λαμινίνη καὶ ἰνωδονεκτίνη καὶ συσχετίζεται μὲ τὶς ἴνες ἀκτίνης τοῦ «stress» τῶν ἐνδοθηλιακῶν κυττάρων, ποὺ θεωροῦνται σημαντικὲς γιὰ τοὺς μηχανισμοὺς μετατροπῆς τῆς κινητικῆς ἐνέργειας τῆς ροῆς τοῦ αἵματος σὲ βιοχημικὴ ἐνέργεια.

Ἡ γλυκοπρωτεΐνη λαμινίνη ἐκκρίνεται ἀπὸ τὰ ἐνδοθηλιακά κύτταρα ἐντὸς τοῦ ὑπενδοθηλίου. Σὲ καλλιέργειες ἰστῶν, ἡ λαμινίνη ἐπάγει τὸ σχηματισμὸ ἀπὸ τὰ ἐνδοθηλιακά κύτταρα σωληνίσκων καὶ κατὰ συνέπειαν εἶναι πιθανὸν νὰ ἐμπλέκεται στὴν ἐπεξεργασία ἀγγειογενέσεως. Ἡ λαμινίνη ἐνισχύει τὴ συγκόλληση τῶν ἐνδο-



θηλιακῶν κυττάρων καὶ εἶναι ἀπαραίτητη γιὰ τὴν αὐξησὴ τους. Ἐπιπλέον ἀλληλεπιδρᾷ μὲ τοὺς ὑποδοχεῖς τῶν ἰντεγκρινῶν VLA-2 καὶ VLA-3 καὶ τῆς βιμπρονεκτίνης. Ἡ ἰνωδονεκτίνη καὶ ἡ θρομβοσπονδίνη συντίθεται ἀπὸ τὸ ἐνδοθήλιο καὶ ἀνευρίσκονται στὸ ὑπενδοθήλιο. Ἡ ἰνωδονεκτίνη ἐκκρίνεται διανυσματικά στὴν ἐξωκυττάριο θεμέλιο οὐσία, ἀπαντᾶται ὑπὸ πολλὰς μορφὰς καὶ οἱ ὑπομονάδες αὐτὲς δεσμεύουν ἰντεγκρίνες. Ἡ θρομβοσπονδίνη εἶναι τριμερὴς πρωτεΐνη, ἡ ὁποία ἔχει τὴ δυνατότητα νὰ δεσμεύει ὅποιαδήποτε ἰντεγκρίνη ποὺ περιέχει τὴ β-3 ἄλυσίδα. Ἀμφότερες ἡ ἰνωδονεκτίνη καὶ ἡ θρομβοσπονδίνη ἔχουν τὴ δυνατότητα νὰ ἀλληλοσυνδέονται ἀλλὰ καὶ νὰ δεσμεύουν ἰνῶδες, ἰνωδογόνο καὶ κολλαγόνο. Ἐπιπλέον τὰ ἐνδοθηλιακὰ κύτταρα ἔχουν τὴ δυνατότητα νὰ ἐκφράζουν ὑποδοχεῖς καὶ γιὰ τὰ δύο αὐτὰ μέρη.

Ἡ ἰνωδονεκτίνη καὶ ἡ θρομβοσπονδίνη φαίνεται ὅτι παρεμβαίνουν στὴν ἀλληλοσυγκόλληση τῶν ἐνδοθηλιακῶν κυττάρων καὶ μπορεῖ καὶ οἱ δύο νὰ τὴν ἀναστέλλουν ἢ καὶ νὰ προκαλοῦν τὴν ἀποσύνδεσὴ τους. Γενικότερα τὰ ἐνδοθηλιακὰ κύτταρα συμφύονται μὲ τὴ θρομβοσπονδίνη ἀλλὰ δὲν ἐκπτύσσονται κατὰ μῆκος, ἐνῶ ὅταν παρεμβαίνει ἡ ἰνωδονεκτίνη, τὰ ἐνδοθηλιακὰ κύτταρα ἔχουν τὴν ἰκανότητα προσφύσεως, ἐκπτύξεως καὶ αὐξήσεως.

Ὑποστηρίζεται ὅτι ἡ θρομβοσπονδίνη μπορεῖ νὰ ἐπάγει τὴν ἀποσύναψη τῶν ἐνδοθηλιακῶν κυττάρων καὶ νὰ διευκολύνει τὴν κινητικότητά τους. Ἡ ἰνωδονεκτίνη ὑποβοηθεῖ τὸν πολλαπλασιασμὸ τῶν ἐνδοθηλιακῶν κυττάρων, ἐνῶ ὁ συνδυασμὸς κλασμάτων ἰνωδονεκτίνης καὶ θρομβοσπονδίνης τὸν ἀναστέλλει.

Τόσο τὰ ἐνδοθηλιακὰ κύτταρα ὅσο καὶ τὸ ὑπενδοθήλιο ἐμπεριέχουν γλυκοζοαμινογλυκάνες ὅπως ἡ θεικὴ δερματάνη, ἡ θεικὴ ἡπαράνη, καὶ ἡ θεικὴ χονδροϊτίνη. Οἱ πρῶτες μπορεῖ νὰ συνθέτουν τρεῖς ὑποτύπους θεικῆς ἡπαράνης, ἡ ὁποία δεσμεύουσα κολλαγόνο προκαλεῖ τὸ ἔναυσμα τῆς ἀποσυνδέσεως τῶν ἐνδοθηλιακῶν κυττάρων. Ἐπιπλέον ἡ θεικὴ ἡπαράνη προσδίδει ἀντιπηκτικὰς ιδιότητες στὰ ἐνδοθηλιακὰ κύτταρα.

Ὁ παράγων von Willenbrand συντίθεται ἀπὸ τὰ ἐνδοθηλιακὰ κύτταρα καὶ ἐκκρίνεται ὑπὸ μορφὴ λειτουργικοῦ συμπλέγματος. Μεγάλα πολυμερῆ τῆς πρωτεΐνης αὐτῆς, συνδέονται πρὸς τὸ κολλαγόνο στὴν ἐξωκυττάριο θεμέλιο οὐσία τοῦ ὑπενδοθελίου. Ἐνας δευτερός παράγων παραγόμενος κατὰ τὴ διάρκεια τῆς ἐνδοκυττάριας συνθέσεως τοῦ παράγοντος vWF, ὁ vWF-II, διαμεσολαβεῖ γιὰ τὴ συναρμολόγηση τῶν πολυμερῶν τοῦ παράγοντος vWF. Ὁ παράγων vWF ἀνευρίσκεται στὸ ὑπενδοθήλιο καὶ στὴ βασικὴ μεμβράνη καὶ εἶναι δυνατόν νὰ δεσμευθεῖ ἀπὸ πολλοὺς ὑποδοχεῖς τῆς ἐπιφάνειας τῶν ἐνδοθηλιακῶν κυττάρων.

Τέλος ἡ βιμπρονεκτίνη εἶναι μιὰ ἄλλη γλυκοπρωτεΐνη ποὺ ἀνευρίσκεται τόσο στὸ πλάσμα ὅσο καὶ στὸ ὑπενδοθήλιο. Φαίνεται ὅτι ὑποβοηθεῖ στὴν προσκόλληση



και την έκπτυξη των ένδοθηλιακών κυττάρων και είναι αναγκαία για τη δραστηριότητα των αναστολέων του ενεργοποιητού του πλασμινογόνου.

Ἡ ἀνακύκλωση εἶναι συνήθως μικρὴ ἐντὸς τοῦ ὑπενδοθηλίου, παρὰ τὸ ὅτι τὰ ένδοθηλιακὰ κύτταρα ἐκκρίνουν μιὰ ποικιλία πρωτεΐναισῶν, ὅπως οἱ μεταλλοπρωτεΐναισες, οἱ ζελατινάδες και οἱ κολλαγονάσες. Ἡ ἔκκριση τῶν ἀνωτέρω πρωτεΐναισῶν ἐξισορροπεῖται ἀπὸ μιὰ ὀλόκληρη σειρά ἀντίστοιχων ἀναστολέων τους. Οἱ ένδοθηλιακῆς προελεύσεως ενεργοποιητὲς τοῦ πλασμινογόνου ενεργοποιοῦν τὴν πλασμίνη, ἡ ὁποία μὲ τὴν σειρά της ενεργοποιεῖ τὴν κολλαγονάση τῶν ένδοθηλιακῶν κυττάρων. Οἱ ἀναστολεῖς τῶν ενεργοποιητῶν τοῦ πλασμινογόνου ποὺ ἐκκρίνονται ἀπὸ τὸ ένδοθῆλιο ἀναστέλλουν τὴν ενεργοποίηση τῆς πλασμίνης.

Ἡ ρύθμιση τῆς θεμελίου οὐσίας τοῦ συνδετικοῦ ἴστοῦ τοῦ ένδοθηλίου, μὲ παρεμβάσεις στὴ σύνθεση και τὴν ἀποδόμησή του, ἐπιτρέπει στὸ ένδοθῆλιο νὰ ἐλέγχει τὴ δραστηριότητα τῶν ὑποκειμένων λείων μυϊκῶν κυττάρων και τὴ δομὴ τοῦ ἀγγειακοῦ τοιχώματος.

### Λεῖα μυϊκὰ κύτταρα (3, 7, 8)

Τὰ λεῖα μυϊκὰ κύτταρα σύμφωνα μὲ πρόσφατο ἔργο, εἶναι ἱκανὰ για τὴν ἐπιτέλεση πολλῶν και ποικίλων λειτουργιῶν.

Ἐκτὸς ἀπὸ τὸν γνωστὸ ρόλο τους στὴν ἀγγειοσύσπαση και ἀγγειοδιαστολή, τὰ λεῖα μυϊκὰ κύτταρα (λεῖες μυϊκὲς Ἴνες) ἔχουν τὴν ἱκανότητα νὰ συνθέτουν πολλὲς μορφὲς κολλαγόνου, ἐλαστίνης και πρωτεογλυκάνης τοῦ ἐξωκυτταρίου χώρου. Ὅπως ἔχει ἀποδειχθεῖ, τὰ κύτταρα αὐτὰ μᾶλλον, παρὰ οἱ ἰνοβλάστες, εἶναι ὑπεύθυνα για τὴν ἐναπόθεση κολλαγόνου στὸν ἔσω χιτῶνα κατὰ τὴν ἀθηροσκληρῶση.

Ἐχουν ἐπίσης τὴν ἱκανότητα νὰ μεταναστεύουν και νὰ πολλαπλασιάζονται και οἱ διεργασίες αὐτὲς φαίνεται ὅτι εἶναι θεμελιώδεις για τὴν ἀντίδραση τοῦ ἀγγειακοῦ τοιχώματος στὴ βλάβη.

Ὅπως οἱ ἰνοβλάστες, τὰ ΛΜΚ ἔχουν ὑποδοχεῖς για τὶς λιποπρωτεΐνες χαμηλοῦ μοριακοῦ βάρους ὅπως ἐπίσης για τὸ συμπλήρωμα και τὰ ἐνζυμα ποὺ ρυθμίζουν τὸν ένδοκυττάριο μεταβολισμό τῆς χοληστερόλης.

Τέλος, ἀν και ὑπὸ φυσιολογικὲς συνθῆκες δὲν ἔχουν φαγοκυτταρικὴ ἰδιότητα, τὰ κύτταρα αὐτὰ εἶναι δυνατὸν νὰ ενεργοποιηθοῦν και νὰ ἐμφανίσουν πινοκύττωση και φαγοκυττάρωση, ὅπως και νὰ συνθέτουν ποικιλία ἐνζύμων, ἐπεξεργασίες ποὺ πιθανὸν νὰ εἶναι σημαντικὲς για τὴ συσσώρευση λιπιδίων στὸ ἀγγειακὸ τοίχωμα κατὰ τὴν ἀθηροσκληρῶση.

### Ἵπερπλασία τοῦ ἔσω χιτῶνος— ἀπάντηση στὴ βλάβη τοῦ ἔνδοθηλίου (7, 8, 9)

Ὁ πολλαπλασιασμός τῶν ΛΜΚ ἀποτελεῖ μιὰ σημαντικὴ ἀπάντηση στὴ βλάβη τοῦ ἀγγειακοῦ τοιχώματος. Ἐπούλωση τοῦ παραβλαβέντος ἔσω χιτῶνος τῶν αἰμοφόρων ἀγγείων ἐπιτελεῖται ἀπὸ πολλαπλασιασμό καὶ μετανάστευση τῶν ΛΜΚ ἀπὸ τὸ μέσο τοῦ ἔσω χιτῶνος, σύνθεση καὶ ἐναπόθεση ἐξωκυτταρίου θεμελίου οὐσίας.

Ὅταν ἡ βλάβη προκαλεῖ μόνο ἐστιακὴ ἔνδοθηλιακὴ ἀπώλεια χωρὶς ἀληθὴ ἀπογύμνωση, εἶναι δυνατὸν συχνὰ νὰ ἐπουλωθεῖ μὲ μετανάστευση καὶ πολλαπλασιασμό τῶν γειτνιαζόντων ἔνδοθηλιακῶν κυττάρων εἰς τρόπον ὥστε τὸ ὑπενδοθῆλιο νὰ παραμένει κεκαλυμμένο. Μιὰ περισσότερο ἐκτεταμένη ἢ χρόνια βλάβη ἐπάγει μιὰ πρὸ πολὺπλοκὴ ἐπουλωτικὴ ἐπεξεργασία.

Ἡ ἀντίδραση ἐπιτείνεται ἀπὸ τυχὸν συνυπάρχουσα βλάβη τῶν λείων μυϊκῶν κυττάρων τοῦ μέσου χιτῶνος. Κατὰ τὴ διάρκεια τῆς ἐπουλωτικῆς ἐπεξεργασίας, τὰ ΛΜΚ ὑφίστανται μεταβολές, οἱ ὁποῖες ὑπενθυμίζουν ἀποδιαφοροποίηση (dedifferentiation). Ἐν συνδυασμῷ πρὸς τὴν ἀπώλεια τῆς ἰκανότητάς τους νὰ συστέλλονται, τὰ ΛΜΚ ἀποκοτῶν τὴν ἰκανότητα νὰ ὑποδιαίρουσιν καὶ νὰ αὐξάνουν τὴ σύνθεση τῶν μορίων τῆς ἐξωκυτταρίου θεμελίου οὐσίας. Στὸν ἔσω χιτῶνα χάνουν τὰ παχέα ἰνίδιά τους ποὺ περιέχουν μυοσίνη καὶ αὐξάνουν πάρα πολὺ τὸν ἀριθμὸ τῶν ὀργανυλλίων ποὺ ἐμπλέκονται στὴ σύνθεση πρωτεϊνῶν, ὅπως τὸ τραχὺ ἔνδοπλασματικὸ δίκτυο καὶ ἡ συσκευὴ Golgi.

Τὸ φαινόμενο τοῦτο ἀποκαλεῖται συχνὰ ἐκτροπὴ ἀπὸ τὸ συστολικὸ φαινότυπο, στὸν παραγωγικὸ συνθετικὸ φαινότυπο. Ὁ βαθμὸς διαφοροποίησης εἶναι δυνατὸν νὰ εἶναι ἔντυπωσιακός. Ἄν καὶ μόνο σπανίως τὰ ΛΜΚ ὑποδιαίρουσιν στὸ φυσιολογικὸ ἀρτηριακὸ τοίχωμα, σὲ περίπτωσι πειραματικῆς ἀρτηριακῆς βλάβης, τὸ 15-40% αὐτῶν ἐμφανίζουν μίτωση μέσα σὲ 48 ὥρες.

Τὰ ΛΜΚ τοῦ ἔσω χιτῶνα εἶναι δυνατὸν νὰ ἐπανέλθουν στὴ μὴ παραγωγικὴ φάση ὅταν εἴτε ἡ ὑποκείμενη ἔνδοθηλιακὴ στιβάδα ἀποκατασταθεῖ, εἴτε τὸ παθολογικὸ χρόνιο ἔνδοθηλιακὸ ἐρέθισμα παύσει.

Ἡ μεταναστευτικὴ καὶ παραγωγικὴ δραστηριότητα τῶν ΛΜΚ ὑπὸ φυσιολογικὲς συνθήκες, ἐλέγχεται ἀπὸ διεγέρτες ἢ ἀναστολεῖς τῆς αὐξήσεως.

Οἱ διεγέρτες περιλαμβάνουν τὸν αἰμοπεταλιακὸ παράγοντα αὐξήσεως (PDGF) ποὺ παράγεται ὄχι μόνο ἀπὸ τὰ αἰμοπετάλια, ἀλλὰ καὶ ἀπὸ τὰ ἔνδοθηλιακὰ κύτταρα, τὰ μακροφάγα, τὸ βασικὸ ἰνοβλαστικὸ αὐξητικὸ παράγοντα (β-FGF), καὶ τὴν IL-1. Στους ἀναστολεῖς ὑπάγεται ἡ θειϊκὴ ἡπαράνη, τὸ NO, ἡ IF-γ καὶ ὁ αὐξητικὸς παράγων μεταμορφώσεως-βήτα (TGF-β). Μερικοὶ διεγέρτες καὶ ἀναστολεῖς τῆς



αύξήσεως είναι ένδογενείς, προερχόμενοι από τὸ ἀγγειακὸ τοίχωμα π.χ. ὁ PDGF, ἡ θεϊκὴ ἡπαράνη καὶ ὁ TGF- $\beta$ , ἐνῶ ἄλλοι, ὅπως ἡ IL-1, δὲν εἶναι.

Στὴν πραγματικότητα ἡ ἀγγειακὴ βλάβη διεγείρει τὴν αὐξηση τῶν ΛΜΚ προκαλώντας ρήξη τῆς φυσιολογικῆς ἰσορροπίας μεταξύ ἀναστολέων καὶ διεγερτῶν τῆς αὐξήσεώς των.

Ἀποκατάσταση τοῦ παραβλαβέντος ἀγγειακοῦ τοιχώματος, περιλαμβανομένου καὶ τοῦ ἐνδοθηλίου, ἀποτελεῖ μιὰ φυσιολογικὴ ἐπουλωτικὴ ἐπεξεργασία μὲ σχηματισμὸ τοῦ νεο-ἐνδοθηλίου. Ὑπὸ ὀρισμένες συνθήκες ὅμως, ἡ πάχυνση τοῦ ἔσω χιτῶνος ὡς ἐπουλωτικὴ ἀπάντηση, καθίσταται ἐκσεσημασμένη μὲ ἀποτέλεσμα τὴν πάχυνση — ὑπερπλασία τοῦ ἔσω χιτῶνος, ἡ ὁποία μπορεῖ νὰ προκαλέσει στένωση ἢ ἀπόφραξη τῶν μικρῶν καὶ μέσου μεγέθους ἀγγείων ἢ μοσχευμάτων.

Ἡ ὑπερπλασία τοῦ ἔσω χιτῶνος τῶν λείων μυικῶν κυττάρων, εἶναι μιὰ γενικευμένη παθολογικὴ ἐπεξεργασία κατὰ τὴν ὁποία μετανάστευση, πολλαπλασιασμός καὶ ἀνάπτυξη τῆς ἐξωκυτταρίου θεμελίου οὐσίας ἀποτελοῦν κοινούς μηχανισμούς, πού προκαλοῦν ἢ συμβάλλουν σὲ πολλές, καλῶς γνωστὲς σημαντικὲς ἀνατομικινικὲς παθολογικὲς ἀγγειακὲς ἀλλοιώσεις.

Τὸ ἀρχικὸ βλαπτικὸ ἐρέθισμα, στὶς διαταραχὲς αὐτές, ποικίλλει ἀπὸ κυρίως μηχανικόν, ὅπως στὶς στενώσεις κατόπιν ἀγγειοπλαστικῆς, σὲ προεξάρχοντως ἀνοσιακόν, ὅπως στὴν ἀθηροσκλήρωση τῶν μεταμοσχεύσεων, ἢ καὶ πολυπαραγοντικόν, ὅπως στὴν ἀθηροσκλήρωση.

### Ἀγγειοκινητικὴ λειτουργία - Ρύθμιση τοῦ ἀγγειακοῦ τόνου (9, 10, 11)

Ἴσως τὴ μεγαλύτερη πρόοδο στὴ φυσιολογία τοῦ ἀγγειακοῦ ἐνδοθηλίου ἀποτέλεσε ἡ ἀνακάλυψη καὶ ὁ χαρακτηρισμὸς τῶν παραγομένων ἀπὸ αὐτὸ ἀγγειοκινητικῶν παραγόντων. Γενικῶς ἑπτὰ οἰκογένειες ἐνώσεων συνδέονται μὲ τίς διαμεσολαβόμενες ἀπὸ τὸ ἐνδοθήλιο ἀγγειοκινητικὲς λειτουργίες: α) τὰ προστανοειδῆ, β) τὸ νιτρικὸ ὀξειδίου (NO $\cdot$ ) καὶ οἱ ἐνώσεις οἱ περιέχουσες NO $\cdot$ , γ) οἱ ἐλεύθερες ρίζες τοῦ δξυγόνου, δ) οἱ ἐνδοθηλίνες, ε) οἱ ἀγγειοτασίνες, στ) οἱ παράγοντες ὑπερπολώσεως τῶν λείων μυικῶν κυττάρων, καὶ ζ) ἄλλοι μὴ χαρακτηρισθέντες ἀκόμη χημικοὶ παράγοντες.

### Προστακυκλίνη (12, 13, 14, 15)

Τὸ 1976 ὁ Vane καὶ οἱ συνεργάτες του ἀνακοίνωσαν ὅτι τὰ ἐνδοθηλιακὰ κύτταρα τῶν ἀγγείων εἶχαν τὴ δυνατότητα νὰ συνθέτουν καὶ νὰ ἐκλύουν μιὰ I σειρά προσταγλανδινῶν, τὴν προστακυκλίνη (PGI $_2$ ), ἡ ὁποία ἀπεδείχθη βραδύτερον ὅτι ἦταν ἕνας ἰσχυρὸς παράγων πού ἀπέτρεπε τὴ συσσωμάτωση τῶν αἰμοπεταλίων, προκαλοῦσε ἀγγειοδιαστολὴ καὶ ἐννοοῦσε τὴν ἰνωδύλωση.

Μηχανική ή χημική διατάραξη τής κυτταρικής μεμβράνης οδηγεί στο σχηματισμό και έκλυση προσταγλανδινών, οι οποίες δέν έναποθηκεύονται στα κύτταρα. Η προστακυκλίνη σχηματίζεται επίσης κατά τον ίδιο τρόπο. Τοιουτοτρόπως ή σφυγμική ροή του αίματος, ένας αριθμός ένδογενών διαβιβαστών και όρισμένα φάρμακα διεγείρουν τήν παραγωγή προστακυκλίνης. Μερικοί ένδογενείς χημικοί διεγέρτες περιλαμβάνουν ουσίες έκ του πλάσματος, όπως ή βραδυκινίνη και ή θρομβίνη και εκείνες που έκλύονται από τά διεγερμένα αίμοπετάλια, όπως ή σεροτονίνη, ό αίμοπεταλιακός αύξητικός παράγων, ή IL-1 και τά νουκλεοτίδια τής αδενίνης. Τό ένυσμα για τήν παραγωγή τής προστακυκλίνης άποτελεί τό ένζυμο φωσφολιπάση A-2, ή όποία έλευθερώνει άραχιδονικό όξύ από τά φωσφολιπίδια τών κυτταρικών μεμβρανών. Τό ένζυμο κυκλοοξυγονάση (ή συνθετάση τής προστακυκλίνης G/H) μετατρέπει τό άραχιδονικό όξύ σε ένδοϋπεροξειδία τής προσταγλανδίνης.

Μιά όλόκληρη σειρά φαρμάκων, με ποικιλοτρόπους μηχανισμούς δράσεως, λέγεται ότι αύξάνουν τήν παραγωγή προστακυκλίνης. Στα φάρμακα αυτά συμπεριλαμβάνονται οι άνταγωνιστές του άσβεστίου, τό καπτοπρίλ, ή διπυριδαμόλη, τά διουρητικά και ή στρεπτοκινάση.

Η έκλυση τής προστακυκλίνης από τά ένδοθηλιακά κύτταρα επηρεάζει τό τοπικό περιβάλλον. Προς τήν έξωαυλική πλευρά του άγγειακού τοιχώματος, προκαλεί χάλαση τών ύποκειμένων ΑΜΚ και προς τόν αυλό του άγγείου άποτρέπει τή συσσωμάτωση και συγκόλληση τών αίμοπεταλίων ίσως και άλλων κυττάρων του αίματος προς τήν ύπενδοθηλιακή στιβάδα.

Η ίκανότητα του άγγειακού ίστού να παράγει προστακυκλίνη έλαττώνεται με τήν πάροδο του χρόνου, στο σακχαρώδη διαβήτη και στην άθηροσκλήρωση, γεγονός που ύποδηλώνει συσχέτιση μεταξύ τής συνθέσεως τής προστακυκλίνης από τό άγγειακό τοίχωμα άφ' ένός και τής επιρρέπειας για τήν εμφάνιση επεισοδίων θρομβώσεως ή άθηροσκλήρωσεως άφ' έτέρου.

Η προστακυκλίνη αύξάνει τή δραστηκότητα τών ένζύμων που μεταβολίζουν τους έστερες τής χοληστερόλης στα λεϊα μυικά κύτταρα, άναστέλλει τή συσώρευση τών έστέρων χοληστερόλης από τά μακροφάγα και άποτρέπει τήν παραγωγή αύξητικών παραγόντων, που προκαλοϋν τήν πάχυνση του άγγειακού τοιχώματος.

Η προστακυκλίνη άποτελεί τό κύριο παράγωγο του άραχιδονικού όξέος στα μεγάλα άγγεία. Η σχέση όμως παραγωγής τής PGI-1 προς PGE-2 είναι χαμηλότερη στη μικροκυκλοφορία, από ό,τι στα μεγάλα άγγεία. Μαζί με τήν παραγωγή προστακυκλίνης, τά ένδοθηλιακά κύτταρα παράγουν, επίσης, και μία μικρή ποσότητα θρομβοξάνης A-2, παράγοντα που εϋνοεί τή συσσωμάτωση τών αίμοπεταλίων και τήν άγγειοσύσπαση. Η θρομβοξάνη όμως παράγεται κυρίως από τά αίμοπετάλια



ἀπὸ τὰ ἴδια ὑποστρώματα. Κατὰ συνέπειαν τὰ δύο αὐτὰ εἰκοσανοειδῆ ἀντιπροσωπεύουν δύο βιολογικῶς ἀντιθέτους πόλους ἑνὸς ρυθμιστικοῦ μηχανισμοῦ τῆς ἀλληλεπιδράσεως αἱμοπεταλίων καὶ ἀγγειακοῦ τοιχώματος καὶ ὡς ἐκ τούτου τοῦ σχηματισμοῦ τοῦ αἱμοστατικοῦ βύσματος καὶ τῶν ἐνδαρτηριακῶν θρόμβων.

Ἡ σημασία τῆς θρομβοξάνης καταφαίνεται ἀπὸ τὸ γεγονός ὅτι ἡ ἀσπιρίνη ἀναστέλλει τὴ συσσωμάτωση τῶν αἱμοπεταλίων καὶ προκαλεῖ μιὰ ἥπια διαταραχὴ τῆς αἱμοστάσεως στοὺς ἀνθρώπους.

Ἡ ἀσπιρίνη ἀναστέλλει μὴ ἀναστρέψιμα(14) τὴ δρᾶση τῆς κυκλοοξυγονάσης λόγω ἀκετυλιώσεως τοῦ σερινικοῦ καταλοίπου τῆς στῆν ἐνεργὸ θέση. Ἡ κυκλοοξυγονάση πιστεύεται ὅτι παράγεται συνεχῶς ἀπὸ τὰ ἐνδοθηλιακὰ κύτταρα ποὺ ἀνακτοῦν τὴν ἱκανότητα νὰ συνθέτουν προστακυκλίνη μέσα σὲ λίγες ὥρες.

Τὰ μὴ ἐμπύρηνα αἱμοπετάλια ὅμως δὲν ἔχουν τὴ δυνατότητα νὰ παράγουν κυκλοοξυγονάση καὶ ἡ σύνθεση τῆς θρομβοξάνης ἐπανεμφανίζεται μόνο ὅταν νέα αἱμοπετάλια εἰσέλθουν στὴν κυκλοφορία. Ἡ ζωὴ τῶν αἱμοπεταλίων εἶναι 8-11 μέρες. Ἐτσι ἔτσι ἡ θεραπεία μὲ μικρὲς δόσεις ἀσπιρίνης κάθε μέρα ἢ κάθε δευτέρα μέρα ὀδηγεῖ σὲ ἀθροιστικὴ ἀναστολὴ τῆς παραγωγῆς θρομβοξάνη-2 (TX-2) καὶ ἐπιτρέπει στὰ ἐνδοθηλιακὰ κύτταρα νὰ παράγουν προστακυκλίνη ἀπὸ τὴ σύνθεση νέων ἐνζύμων. Ἡ ἐκλεκτικὴ δρᾶση τῆς ἀσπιρίνης στὰ αἱμοπετάλια ὀφείλεται(14) μερικῶς καὶ στὸ ὅτι τὰ αἱμοπετάλια συναντοῦν τὴν ἀπὸ τὸ στόμα χορηγούμενη ἀσπιρίνη, στὴ φλεβικὴ κυκλοφορία, πρὶν ἀποκετυλιωθεῖ στὸ ἥπαρ καὶ ἀραιωθεῖ ἀπὸ τὸ φλεβικὸ αἷμα.

#### **Ἐνδοθηλιακῆς προέλευσης παράγων ἀγγειοδιαστολῆς ἢ ἀγγειοχαλάσεως (νιτρικὸ ὀξειδίου ἢ μονοξειδίου ἀζώτου - NO•) (1, 16, 17, 18)**

Τέσσερα χρόνια μετὰ τὴν ἀνακάλυψη τῆς προστακυκλίνης, οἱ Furchgott καὶ Zawadzki(8), κατὰ τὸ 1980, ἔδειξαν ὅτι ἡ προκαλούμενη ἀπὸ τὴν ἀκετυλοχολίνη διαστολὴ τῶν ἀγγειακῶν δακτυλίων ἐπιτυγχάνεται ἀπὸ ἓνα μὴ προστανοειδῆ παράγοντα ἐξαρτώμενο ἀπὸ τὸ ἐνδοθήλιο, ποὺ ἀποκλήθηκε ἐνδοθηλιακὸς παράγων ἀγγειοχαλάσεως (EDRF). Μεταγενέστερες μελέτες ἀπὸ ἄλλους ἐρευνητές, ἔδειξαν ὅτι ἡ ἔνωση αὐτῆ ἔμοιαζε μὲ τὰ νιτρώδη ἀγγειοδιασταλτικὰ διότι ἐνεργοποιεῖ τὴ διαλυτὴ γουανυλικὴ κυκλάση τῶν λείων μυϊκῶν κυττάρων μὲ ἀποτέλεσμα τὴν αὔξηση τῆς κυκλικῆς μονοφωσφορικῆς γουανοσύνης. Παρατηρήθηκε ἐπιπλέον ὅτι ἡ οὐσία αὐτῆ ἀδρανοποιεῖται ἀπὸ τὸ ἀνιὸν τοῦ ὑπεροξειδίου τοῦ ὀξυγόνου καὶ διετηρεῖτο ἀπὸ τὴ σουπεροξειδικὴ δισμουτάση. Τὸ 1986, οἱ Furchgott καὶ Ignarro, ἀνεξάρτητα ὁ ἓνας ἀπὸ τὸν ἄλλο, ὑπέδειξαν ὅτι ὁ ἐνδοθηλιακὸς παράγων ἀγγειοχαλάσεως (endothelial derived relaxation factor) ἦταν νιτρικὸ ὀξειδίου ἢ μονοξειδίου τοῦ ἀζώτου (NO•).

Συμπληρωματικές μελέτες έχουν δείξει ότι το μονοξειδίο του άζωτου (NO·) συντίθεται από τη μετατροπή της L-αργινίνης σε κιτροουλίνη, από τουλάχιστο δύο ένζυμα, μια ιδιοσυστατική ουσιώδη συνθετάση (συνδεδεμένη κατά κύριο λόγο με την κυτταρική μεμβράνη) και μια επαγωγίμη συνθετάση (κατά κύριο λόγο έντοπιζόμενη στο κυτταρόπλάσμα). Αμφότερες εξαρτώνται από το άσβεστιο και την καλμοδουλίνη, και χρησιμοποιούν τουλάχιστο 5 συνένζυμα.

Είναι τώρα προφανές ότι η δραστηριότητα των συνθετασών του NO·, ρυθμίζεται από την είσοδο άσβεστιού στο κύτταρο, και πρόσφατες μελέτες υποδηλώνουν ότι το NO· άσκει άνατροφοδοτική άναστολή στις συνθετάσεις του NO· για να έλέγχει περαιτέρω τη σύνθεσή του. Αυτή η άνατροφοδοτική άναστολή πιθανόν να γίνεται με την άλληλεπίδραση του NO· με συμπαράγοντα της αίμης, ή με την έπιτυγχανόμενη από το NO· φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης της συνθετάσης. Η φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών από κινάσες εξαρτώμενες από μονοφωσφορική κυκλική γουανοσίνη που ένεργοποιούνται από τις αύξήσεις τις έπιτυγχανόμενες από το NO· στο κύτταρο-στόχο είναι ο θεμελιώδης μηχανισμός πολλών άποτελεσμάτων που άποδίδονται στο NO·. Το NO· συμμερίζεται πολλές από τις άγγειοκινητικές ιδιότητες της προστακυκλίνης όπως η χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων και η άναστολή της συσσωματώσεως των αίματοπεταλίων.

Χημικώς το μονοξειδίο του άζωτου είναι ένα άεριο — παραμαγνητική έλεύθερη ρίζα — (18, 20, 21, 22) και η σύνθεσή του άντιπροσωπεύει όξειδωση με 5 ήλεκτρόνια του άζωτου της γουανιδίνης της L-ARC, με το σχηματισμό NO· και κιτροουλίνης. Το NO· έχει χρόνο ήμίσειας ζωής 3-5 δευτερόλεπτα και ταχέως έξουδετερώνεται από την αίμοσφαιρίνη, το κυανοϋν του μεθυλενίου και το άνιον του ύπεροξειδίου. Πολλά κύτταρα έχουν την ικανότητα συνθέσεως του NO· και έπί του παρόντος έχουν ταυτοποιηθεί και κλωνοποιηθεί τρία ισοένζυμα.

Το ισομερές I (νευρική C-NOS) άνευρίσκεται σε κεντρικούς και περιφερικούς νευρώνες και σε έπιθηλιακά κύτταρα.

Το ισομερές III (ή ένδοθηλιακή σύνθεση, C-NOS), άνευρίσκεται στα ένδοθηλιακά κύτταρα και τα αίμοπετάλια.

Τά δύο αυτά ισομερή εκφράζονται ιδιοσυστατικά στα κύτταρα και εξαρτώνται από το ίονισμένο άσβεστιο και την καλμοδουλίνη για να δράσουν.

Το ισομερές II άνευρίσκεται (I-NOS)<sup>23</sup>, στα μακροφάγα, τά λεϊα μυϊκά κύτταρα, τά κύτταρα του Kupfer, και άλλα άνοσολογικώς ένεργά κύτταρα. Το ισομερές αυτό δέν εκφράζεται ιδιοσυστασιακώς, άλλά η έκκρισή του προκαλείται από σήματα κινδύνου έκπεμπόμενα από το άνοσιακό σύστημα.

Λιποπολυσακχαρίτης (LPS), και κυτοκίνες όπως η IL-I και ο TNF-α εύκόλως



επάγουν τὸ σχηματισμὸ τῆς συνθετάσης αὐτῆς στὰ μακροφάγα καὶ ἄλλα κύτταρα. Τὸ ἰσομερὲς II εἶναι ἀσβεστιοεξαρωτόμενο καὶ παράγεται σὲ πολὺ μεγαλύτερες ποσότητες, σὲ σύγκριση μὲ τὰ ἄλλα δύο ἰσομερῆ.

Τὸ NO· ἔχει πολλὰς φυσιολογικὰς ἐπενέργειες. Στὸ ΚΝΣ ρυθμίζει τὴ νευροδιαβίβαση. Τὸ NO· ποὺ παράγεται στὸν ἐγκέφαλο διαδραματίζει σημαντικὸ ρόλο στὴ ρύθμιση τῆς ἀρτηριακῆς πίεσεως, μέσω ἐλαττώσεως τοῦ τόνου τοῦ συμπαθητικοῦ συστήματος. Ἐνδοεγκεφαλικὴ ἔνεση μικρᾶς δόσεως τοῦ ἀναστολέως τῆς NOS ἀυξάνει τὴν ἀρτηριακὴν πίεση, τὴ δραστηριότητα τοῦ ΣΝΣ καὶ τὴ συχνότητα τῆς καρδιάς στοὺς ἐπίμυες. Τὸ ἀποτέλεσμα αὐτὸ δὲν ἐπιτυγχάνεται μὲ τὴν ἐνδοφλέβια χορήγηση τῆς ἴδιας δόσεως τῶν ἀναστολέων τῆς NOS.

Τὸ παραγόμενο στὸν ἐγκέφαλο NO· φαίνεται ὅτι ρυθμίζει τὴν αἱματικὴ ἐγκεφαλικὴ ροή, μὲ ἄμεση παρακρινικὴ δράση στὰ λεῖα μυϊκὰ κύτταρα. Ἐπίσης ἐνοχοποιεῖται γιὰ τὸν θάνατο νευρῶνων κατὰ τὴ διάρκειαν ἐγκεφαλικῆς ἰσχαιμίας.

Στὸ περιφερικὸ νευρικὸ σύστημα ὑπάρχουν σημαντικὲς ἐνδείξεις ὅτι τὸ NO· εἶναι ἓνας ἀπὸ τοὺς μὴ ἀδρενεργικοὺς, μὴ χολινεργικοὺς νευροδιαβιβαστές, καὶ ὅτι νιτροεργικὲς νευρικὲς ἀπολήξεις νευροῦν πολλὰ αἰμοφόρα ἀγγεῖα. Αὐτὲς οἱ ἀγγειακὲς νιτροεργικὲς νευρικὲς ἀπολήξεις λειτουργικῶς ἀνταγωνίζονται τὰ συμπαθητικὰ νεῦρα, λόγῳ τοῦ ὅτι ἡ διέγερσή τους προκαλεῖ ἀγγειοδιαστολή.

#### **\* Ἄλλοι ἐνδοθηλιακοὶ παράγοντες ἀγγειοδιαστολῆς (5, 24, 24, 2)**

Πρὶν ἀπὸ τὴν ἀνακάλυψη τῆς ἀγγειοδιαστολῆς ποὺ ὀφειλόταν στὸ ἐνδοθήλιο μὲ τὴν ἐπενέργειαν τοῦ NO·, πολλοὶ συγγραφεῖς εἶχαν δεῖξει ὅτι ἡ ἀκετυλοχολίνη καὶ πολλοὶ ἄλλοι διαβιβαστές, εἶχαν τὴ δυνατότητα νὰ προκαλοῦν ὑπερπόλωση τῶν μεμβρανῶν τῶν λεῖων μυϊκῶν κυττάρων καὶ ὅτι τὸ ἀποτέλεσμα αὐτὸ ἐπαγόταν ἀπὸ παράγοντες ἐκλυόμενους ἀπὸ τὸ ἐνδοθήλιο. Τὸ NO· δὲν προκαλεῖ ὑπερπόλωση τῶν μεμβρανῶν καί, κατὰ συνέπειαν, δὲν θεωρεῖται ὑπεύθυνο γιὰ τὸ ἀποτέλεσμα αὐτό. Οἱ ἐνώσεις αὐτὲς ἔχουν ὡς ἐκ τούτου ἀποκληθεῖ «παράγοντες ὑπερπολώσεως» προερχόμενοι ἀπὸ τὸ ἐνδοθήλιο. Οἱ παράγοντες αὐτοὶ ἐκπολῶνουν τὴ μεμβράνη μὲ ἀνοιγμα εὐαίσθητων διαύλων τῆς ἀντλίας ATP καλίου, ἢ μὲ ἐνεργοποίηση τῆς ἀντλίας νατρίου-καλίου. Ἡ πραγματικὴ χημικὴ σύνθεση τῶν ἐνώσεων αὐτῶν δὲν ἔχει προσδιορισθεῖ ἀκόμη.

Ἡ παρουσία ἄλλων ἐνδοθηλιακῶν παραγόντων ἀγγειοχαλάσεως ἔχει βιολογικὴ σημασία, διότι ὑπάρχουν πειραματικὲς ἐνδείξεις ὑποδηλοῦσες ὅτι ὅλη ἡ ἀγγειοχάλαση ποὺ ἐπιτυγχάνεται ἀπὸ διεργέτες τῆς παραγωγῆς NO· μπορεῖ νὰ μὴν ὀφείλεται στὸ NO· ἢ στὴ δραστηριότητα τῶν ἐνώσεων νιτροσουλίου.

**Ἐλεύθερες ρίζες ὀξυγόνου (5)**

Τὰ ἐνδοθηλιακὰ κύτταρα περιέχουν τὸ ἐνζυμικὸ σύστημα τῆς ἀφυδρογονάσης-ὀξειδάσης τῆς ξανθίνης, καὶ οἱ ἐλεύθερες ρίζες, ποὺ παράγονται ἢ μεταφέρονται ἀπὸ τὸν ἐξωκυττάριο χῶρο, ἀνάγονται ἀπὸ τὴ σουπεροξειδικὴ δισμουτάση, τὴν καταλάση καὶ τὸν ὀξειδοαναγωγικὸ κύκλο τῆς γλουταθειόνης. Χαμηλὰ ἐπίπεδα τῶν ἐλευθέρων ριζῶν διεγείρουν τὴν κυκλοξυγόνωση τοῦ ἀραχιδονικοῦ ὀξέος. Οἱ ρίζες τοῦ ὑπεροξειδίου ἐπάγουν ἀγγειοδιαστολὴ σὲ πολλοὺς ἰστούς, καὶ τοῦτο πιστεύεται ὅτι ἐπιτυγχάνεται μὲ τὴν ἔκλυση προστακυκλίνης ἀπὸ τὰ ἐνδοθηλιακὰ κύτταρα.

Ἐν τούτοις, αὐξημένη συγκέντρωση ἐλευθέρων ριζῶν ὀξυγόνου ἔχουν τὴν ἱκανότητα νὰ ἀδρανοποιοῦν τὸ NO, καὶ νὰ ἀναστέλλουν τὴν παραγωγή προστακυκλίνης ἀπὸ τὰ ἐνδοθηλιακὰ κύτταρα, ἀναστέλλοντας τὴ δράση τῶν σχετικῶν συνθετασῶν. Τέλος ὑψηλότερα ἐπίπεδα τῶν ἐλευθέρων ριζῶν ἐπιφέρουν καταστροφὴ τῶν ἐνζύμων αὐτῶν.

Ἀντιθέτως ἡ συνθετάση τῆς θρομβοξάνης A-2 εἶναι ἀνθεκτικὴ στὴν ἀνασταλτικὴ καὶ καταστρεπτικὴ δράση αὐτῶν τῶν ριζῶν. Τὸ τελικὸ ἀποτέλεσμα αὐτῶν τῶν ἀλληλοσπενεργειῶν εἶναι ἡ ἐγκατάσταση ἀγγειοσυσπάσεως. Ἐπιπλέον, οἱ ἐλεύθερες ρίζες ὀξυγόνου μπορεῖ νὰ ὀδηγήσουν στὸν σχηματισμὸ ὑπεροξειδίων, καὶ λόγω τῆς διαφορετικῆς κινητικῆς μεταξὺ κυκλοξυγονάσης καὶ ὑπεροξειδάσης, εἶναι δυνατὸν νὰ ἐπισυμβεῖ συσσώρευση ὑπεροξειδίων τῶν λιποειδῶν, οἱ αὐξημένες συγκεντρώσεις τῶν ὁποίων ἐπίσης μπορεῖ νὰ καταστρέψουν τὶς συνθετάσες τῶν προσταγλανδινῶν (PGG/H, PHI-2). Οἱ βλάβες αὐτὲς ἀποτρέπονται μὲ τὴ χορήγηση ἀντιοξειδωτικῶν οὐσιῶν.

Σὲ φυσιολογικὲς καταστάσεις ὑπάρχει μιὰ ἰσορροπία μεταξὺ τῆς παραγωγῆς ἀφ' ἑνὸς προστακυκλίνης καὶ θρομβοξάνης-2 καὶ ἀφ' ἑτέρου μεταξὺ NO καὶ ἐλευθέρων ριζῶν ὀξυγόνου, ἡ ὁποία καὶ ἐπιτρέπει τὴ διατήρηση τοῦ ἀγγειακοῦ τόνου. Διατάραξη τῆς εὐαίσθητης αὐτῆς ἰσορροπίας τῶν YI καὶ YANG μέσα στὰ ἐνδοθηλιακὰ κύτταρα προκαλεῖ παθολογικὴ συγκόλληση κυττάρων, ἀγγειοσύσπαση, καὶ τελικῶς παθολογικὲς συνέπειες.

**Ἐνδοθελίνες (12, 19, 26, 31)**

Ἡ ἱκανότητα τοῦ ἐνδοθελίου νὰ προκαλεῖ ἀγγειοσύσπαση θεμελιώθηκε ἀπὸ τὸν Yanagisawa<sup>19</sup> καὶ τοὺς συνεργάτες του τὸ 1988, ὁ ὁποῖος καὶ ἀνακοίνωσε τὴν ἀνακάλυψη τοῦ πολυπεπτιδίου ἐνδοθελίνης-1. Τὸ μεμονωμένο αὐτὸ πολυπεπτίδιο ἀγνωρίζεται τώρα ὡς ὁ πρόδρομος μιᾶς οἰκογένειας ἐνδοθελινῶν, ποὺ θεωροῦνται ὅτι



είναι οι πλέον ισχυρές άγγειοσυσπαστικές ούσιες που έχουν ανακαλυφθεϊ μέχρι σήμερα<sup>20</sup>.

Ή οίκογένεια αυτών των πεπτιδίων αποτελείται από την ET-1, ET-2 και ET-3 και ή διαβάθμιση τής άγγειοσυσπαστικής δραστηκότητάς τους είναι ET-1 = ET-2 > ET-3. Οι ένδοθηλίνες σχηματίζονται από τή μετατροπή τής μείζονος ένδοθηλίνης σε ένδοθηλίνες από ένα ή δύο μεταπρεπτικά ένζυμα (ECE). "Αν και άρχικά θεωρήθηκαν ως άγγειοσυσπαστικός παράγων, οι ένδοθηλίνες είναι δυνατόν να προκαλούν και άγγειοδιαστολή. Δύο τάξεις ύποδοχέων των ένδοθηλινών έχουν ταυτοποιηθεϊ στον άγγειακό ιστό. ET-α και ET-β που άμφότεροι φαίνεται ότι συνδέονται με G-πρωτείνες. Πρόσφατες ένδειξεις ύποδηλώνουν μάλλον ότι πιθανόν ύπάρχουν ύποδιαιρέσεις των ύποδοχέων τής ET-β. Ή ET-α άνευρίσκεται στα λεϊα μυϊκά κύτταρα και είναι ύπεύθυνη για τήν άγγειοσυσπαστική άπάντηση. Ή έπιτυχανόμενη από την ET-α άγγειοσύσπαση έπάγεται από δύο διακριτά συστήματα μετατροπής σημάτων. Το ένα έχει σχέση με τήν αύξηση είσοής ίόντων ασβεστίου δια μέσου τής ενεργοποίησης των διαύλων ασβεστίου και τó δεύτερο μέσω ενεργοποίησης τής φωσφολιπάσης C και A-2.

Οι ύποδοχεϊς τής ET-β έντοπίζονται στα ένδοθηλιακά κύτταρα των άγγείων και άσκοϋν τις έπιδράσεις τους, έν μέρος, με διεγερση τής παραγωγής του NO· και τής προστακυκλίνης. Έν τούτοις ούτε ή άναστολή τής συνθέσεως του NO· ούτε ó αποκλεισμός τής κυκλοξυγονάσης έχει δειχθεϊ ότι έλαττώνει τήν άγγειοδιασταλτική ένέργεια τής ένδοθηλίνης. Οι μακροχρόνιες συνέπειες τής δράσεως τής ένδοθηλίνης σε άγγειακά παρασκευάσματα, λόγω τής παρατεταμένης κινητικής των ύποδοχέων τής, ύποδηλώνουν ότι οι ένδοθηλίνες είναι περισσότερο πιθανόν να εμπλέκονται στις μακροπρόθεσμες άπαντήσεις που ρυθμίζουν τόν άγγειακό τόνο και τήν αίματική ροή, και ότι μάλλον δέν συμμετέχουν στις όξειες καταστάσεις τής άγγειακής όμοιοστασίας.

Ένδοθηλίνη άπελευθερώνεται κατά τή διάρκεια έμφράγματος του μυοκαρδίου, καρδιογενοϋς καταπληξίας και κατόπιν έγχειρήσεων.

Ή συσώρευση όξειδωμένης λιποπρωτείνης χαμηλής πυκνότητας σε πλάκες, είναι δυνατόν να αύξήσει τήν έκκριση ένδοθηλίνης-I. Έτσι τοπικά έπίπεδα τής ένδοθηλίνης-I είναι δυνατόν να συμβάλουν στην άνάπτυξη άθηροσκληρώσεως.

Τό 1982 οι Van Houte και Rybanyi έδειξαν ότι τó ένδοθίλιο είχε τή δυνατότητα να προκαλεϊ όχι μόνο ταχεία άγγειοδιαστολή άγγειακών δικτύων, αλλά και ταχεία σύσπαση. Ή ύποξία και ή αύξημένη διατοιχωματική πίεση, προκαλοϋσαν τήν έκλυση ένός άγγειο-συσπαστικοϋ παράγοντος μη προστανοειδοϋς, προσερχόμενου εκ του ένδοθίλιου, που όμως δέν ήταν ένδοθηλίνη. Ή παράγων αυτός είναι πιθανόν να



έμπλέκεται στις πιό άμεσες άπαντήσεις, που απαιτούνται για τη ρύθμιση του άγγειακού τόνου.

### Τοπικό σύστημα ρενίνης - άγγειοτασίνης (25)

Προσφάτως κατέστη έμφανές ότι το τοπικό σύστημα ρενίνης-άγγειοτασίνης του άγγειακού τοιχώματος είναι σημαντικό για τη διατήρηση τής άρτηριακής πιέσεως και τόν έλεγχο τής άρτηριακής υπερτάσεως.

Ή άγγειοτασίνη-I συντίθεται από τα ένδοθηλιακά κύτταρα και διεγείρει την έκλυση προσταγλανδίνης σε καλλιεργούμενα ένδοθηλιακά κύτταρα. Ή άγγειοτασίνη-II είναι ισχυρά άγγειοσυσπαστική ουσία και σχηματίζεται από τη μετατροπή τής άγγειοτασίνης-I από το μετατρεπτικό ένζυμο των ένδοθηλιακών κυττάρων (ACE). Ή άγγειοτασίνη-II μπορεί να συνδέεται προς δύο είδη υποδοχέων τόν AT-1 που βρίσκεται κυρίως στα λεϊα μυϊκά κύτταρα και τόν AT-2 που έντοπίζεται κυρίως στα ένδοθηλιακά κύτταρα. Το μετατρεπτικό ένζυμο τής άγγειοτασίνης όχι μόνο μετατρέπει την άγγειοτασίνη-I σε άγγειοτασίνη-II αλλά άδρανοποιεί και τη βραδυκινίνη, ένα πεπτιδιακό διαβιβαστή που προκαλεί έκλυση NO<sup>•</sup> και άγγειοδιασταλτικών προστανοειδών. Άναστολή τής δράσεως του μετατρεπτικού ένζυμου τής άγγειοτασίνης, κατά συνέπεια, προκαλεί ελάττωση τής όφειλόμενης στην άγγειοτασίνη-II άγγειοσυσπάσεως και αύξηση τής δραστικότητας τής βραδυκινίνης με αύξηση τής έκλύσεως NO<sup>•</sup> και τελικό άποτέλεσμα την ελάττωση του άγγειακού τόνου. Το 1989, ή άγγειοτασίνη-7 ή όποια κάποτε έθεωρείτο ένα άδρανές παραπροϊόν τής συνθέσεως τής άγγειοτασίνης, άποδείχθηκε ότι ήτο ισχυρός διεγέρτης τής έκλύσεως των άγγειοδιασταλτικών προστανοειδών, και ότι δρα δια μέσου των δικών της ειδικών υποδιαιρέσεων υποδοχέων. Ή άγγειοτασίνη-7 παράγεται τόσο από την άγγειοτασίνη-I όσο και από την άγγειοτασίνη-II με ένζυμα διαφορετικά από το μετατρεπτικό ένζυμο.

### Μόρια προσκολλήσεως (27)

Ή ικανότητά μας να μελετούμε την κυτταρική και μοριακή βάση τής άλληλεπίδρασης κυττάρου προς κύτταρο δέν έχει επηρεάσει μόνο το φάσμα τής βασικής έρευνας, αλλά άποτελεί πρόκληση και για την κλινική ίατρική για την άναζήτηση μιās περισσότερο λεπτομερούς κατανοήσεως τής παθοφυσιολογίας διαφόρων παθήσεων, όπως οι σηπτικές λοιμώξεις-καταστάσεις, ή καταπληξία, οι άπορρίψεις μοσχευμάτων, ή άθηροσκληρώση, ή θρόμβωση, ή καρκινογένεση και ή μετάσταση των όγκων.

Κατά την τελευταία δεκαετία πολλοί υποδοχείς τής έπιφάνειας των κυττάρων

(μόρια προσκολλήσεως), μεσολαβούντες στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ κυττάρων, έχουν ταυτοποιηθεί και αναλυθεί δομικώς, χρησιμοποιώντας τεχνικές της μοριακής βιολογίας.

Ἡ ἔκφραση, ἡ ρύθμιση καὶ ἡ λειτουργία τῶν μορίων προσκολλήσεως διαδραματίζει ἓνα καθοριστικὸ ρόλο στὰ πολύπλοκα αὐτὰ δρώμενα καὶ ἡ δυσλειτουργία ἢ ἡ ἀπορρύθμισή τους κατὰ συνέπειαν, καταλήγει σὲ παθολογικὲς καταστάσεις.

Ἡ εἰδικὴ λειτουργία ἐξειδικευμένων μορίων καὶ ἡ ἀλληλεπίδραση τοῦ ἑνὸς μὲ τὸ ἄλλο ἔχει ὡς συνέπεια τὴν ἐμφάνιση ἐξαιρετικὰ διαφοροποιημένων βιομοριακῶν ἀλληλουχιῶν καὶ δικτύων, ποὺ πρέπει νὰ ἀναγνωρισθοῦν καὶ νὰ ταυτοποιηθοῦν γιὰ τὴ διευκρίνιση τῆς φυσιολογίας καὶ τὴν κατανόηση τῆς παθοφυσιολογίας πολλῶν παθήσεων.

Τὰ μόρια προσκολλήσεως ἔχουν ταξινομηθεῖ σὲ 4 κατηγορίες, ἀναλόγως τῆς βιοχημικῆς των δομῆς: 1) τὶς ἰντεγκρίνες, 2) πρωτεΐνες προσομοιάζουσες μὲ τὶς ἄνοσοσφαιρίνες (ὑπερικογένεια γονιδίων ἄνοσοσφαιρινῶν), 3) καθεδρίνες, 4) σελεκτίνες.

### **Μόρια προσκολλήσεως τῆς οἰκογένειας τῶν Ἰντεγκρινῶν**

Οἱ ἰντεγκρίνες εἶναι διαμεμβρανικὲς πρωτεΐνες τῆς ἐπιφάνειας τῶν κυττάρων, ποὺ συνδέονται μὲ τὶς κυτταροσκελετικὲς πρωτεΐνες καὶ μεταδίδουν ἐξωκυττάρια μηνύματα.

Μερικὲς ἀπὸ τὶς ἰντεγκρίνες λειτουργοῦν ὡς ὑποδοχεῖς τῆς ἐξωκυτταρίου θεμελίου οὐσίας, ἄλλες διέπουν τὴν προσκόλληση τῶν λευκοκυττάρων πρὸς τὰ ἐνδοθηλιακὰ κύτταρα, ἢ συνδέονται κυρίως μὲ τὴ θεμέλιο οὐσία τῶν πρωτεϊνῶν τῆς φλεγμονῆς, τῆς ἐπουλώσεως τῶν τραυμάτων καὶ τῆς ἀξίσεως. Ἀναλόγως τῆς διαμορφώσεώς τους ἔχουν περιγραφεῖ 21 διάφοροι συνδυασμοὶ ἰντεγκρινῶν.

Τὰ κύτταρα τῶν πλείστων ἰστῶν ἐκφράζουν ὑποδοχεῖς γιὰ τὶς ἰντεγκρίνες, ἐνῶ ὁ α-5β-1 ὑποδοχέας τῆς ἰνωδονεκτίνης ἐκφράζεται κυρίως στὰ ἐνδοθηλιακὰ κύτταρα τῶν μεγάλων ἀγγείων.

Τόσο τὰ λευκοκύτταρα ὅσο καὶ τὰ αἰμοπετάλια, ἐκφράζουν διάφορες ἰντεγκρίνες.

### **B-1 Ἰντεγκρίνες**

Συμμερίζονται τὸ ἀντιγόνο CD29 καὶ συνδέονται κυρίως πρὸς τὶς πρωτεΐνες τῆς ἐξωκυτταρίου οὐσίας, ὅπως ἡ ἰνωδονεκτίνη, τὸ κολλαγόνο, ἡ λαμίννη, ἡ θρομβοσπονδίνη, καὶ ἡ βιτρονεκτίνη. Ἄλλης συνθέσεως ἰντεγκρίνες διευκολύνουν τὴ συγκόλληση τῶν λεμφοκυττάρων, τῶν μονοκυττάρων, ἐωσινοφίλων, βασεοφίλων καὶ φυσικῶν κυτ-

ταροκτόνων κυττάρων πρὸς τὸ ἐνεργοποιημένο ἐνδοθήλιο, συνδεδόμενες πρὸς τὸ μῦριο ἀγγειακῆς προσκολλήσεως (VCAM-I).

Οἱ B-2 ἰντεγκρίνες συνδέονται πρὸς τὶς προσομοιάζουσες τὶς ἀνοσοσφαιρίνες πρωτεΐνες τῆς ἐπιφάνειας τῶν ἐνδοθηλιακῶν κυττάρων, καὶ ὡς ἐκ τούτου μεσολαβοῦν στὴν ἀλληλεπίδραση ἐνδοθηλιακῶν κυττάρων - λευκοκυττάρων.

### **B-3 Ἰντεγκρίνες**

Μετέχουν στὴ συσσωμάτωση τῶν αἰμοπεταλίων μὲ δέσμευση τοῦ ἰνωδογόνου κυρίως, καὶ λιγότερο τῆς ἰνωδονεκτίνης τοῦ παράγοντα vWF, βιτρονεκτίνης καὶ θρομβοσπονδίνης. Κατὰ συνέπειαν, ἡ συσσωμάτωση τῶν αἰμοπεταλίων καὶ πολλὰ ἀπὸ τὶς ἀλληλεπιδράσεις τους μὲ τὸ ἐνδοθήλιο καὶ τὸ ὑπενδοθήλιο, εἶναι δυνατὸν νὰ ἐνταχθοῦν μέσα ἀπὸ εὐρύτερο πλαίσιο διεργασιῶν τῆς κυτταρικῆς συγκολλήσεως.

Τὸ ἀγγειακὸ μῦριο προσκολλήσεως (VCAM-I) διέπει τὴ συγκόλληση τῶν λεμφοκυττάρων, μονοκυττάρων καὶ ἐωσινοφίλων μὲ τὸ ἀγγειακὸ ἐνδοθήλιο, συνδεδεμένο μὲ τοὺς ἀντίστοιχους ὑποδοχεῖς τῶν ἰντεγκρινῶν. Τὰ λευκοκύτταρα δὲν ἔχουν αὐτὸ τὸ μῦριο καὶ ἔτσι δὲν συνδέονται πρὸς τὸ ἀγγειακὸ μῦριο προσκολλήσεως.

### **Μῦρια τῆς ὑπεροικογένειας τοῦ γονιδίου τῶν ἀνοσοσφαιρινῶν**

Σ' αὐτὰς ὑπάγονται τὸ ICAM-I, τὸ ICAM-2, τὸ ICAM-3, τὸ VCAM-I, καὶ τὸ μῦριο προσκολλήσεως αἰμοπεταλίων πρὸς τὰ ἐνδοθηλιακὰ κύτταρα (PECAM-I). Ἡ ἔκφραση καὶ λειτουργία τοῦ ICAM-I στὸ ἀγγειακὸ ἐνδοθήλιο εἶναι χαρακτηριστικὸ γνώρισμα τῆς φλεγμονώδους ἀνοσιακῆς ἀπαντήσεως καὶ μεσολαβεῖ στὴ διαδικασία ἀλληλεπιδράσεως λευκοκυττάρων - ἐνδοθηλιακῶν κυττάρων ἔπειτα ἀπὸ προηγηθεῖσα δέσμευση ἰντεγκρινῶν.

### **Μῦριο συγκολλήσεως αἰμοπεταλίων καὶ ἐνδοθηλιακῶν κυττάρων**

Τὸ μῦριο αὐτὸ ἐκφράζεται ἀπὸ τὰ ἐνδοθηλιακὰ κύτταρα καὶ πιστεύεται ὅτι παίζει σημαντικὸ ρόλο γιὰ τὴ διατήρηση τῆς ἀκεραιότητος τοῦ ἐνδοθηλίου καὶ τὴ ρύθμιση τῆς μετακινήσεως τῶν λευκοκυττάρων διὰ μέσου τοῦ ἐνδοθηλίου.

### **Μῦρια προσκολλήσεως τῆς ὑπεροικογένειας τῶν καθεδρινῶν**

“Ὅλα τὰ εἶδη τῶν κυττάρων ποὺ σχηματίζουν συμπαγεῖς ἰστούς ἐκφράζουν με-



ρικά μέλη τῆς οἰκογένειας τῶν καθεδρινῶν. Οἱ καθεδρίνες, λόγω τῶν χημικῶν ιδιοτήτων τους, προσδιορίζουν τὶς συγκολλητικὲς ἐξειδικεύσεις τῶν πλείστων κυτταρικών τύπων.

Ἐπειδὴ οἱ καθεδρίνες συμμετέχουν καὶ σὲ ἄλλα φαινόμενα ἀλληλεπιδράσεως κυττάρων πρὸς κύτταρα, θεωροῦνται σημαντικοὶ ρυθμιστὲς τῆς μορφογένεσεως.

### **Μόρια προσκολλήσεως τῆς οἰκογένειας τῶν σελεκτινῶν**

Σὲ περιπτώσεις τραυματικῆς βλάβης, φλεγμονῆς καὶ συγκεκριμένων παθήσεων, τὰ κυκλοφορούμενα λευκοκύτταρα στρατολογοῦνται μέσα ἀπὸ τὸν ἐνδοαγγειακὸ χῶρο στοὺς ἴστους μὲ εἰδικὲς ἀλληλεπιδράσεις μεταξὺ ἐνδοθηλίου καὶ λευκοκυττάρων.

Ἡ ἀρχικὴ ἐπαφὴ τῶν λευκοκυττάρων μὲ τὸ μικροαγγειακὸ ἐνδοθήλιο, ἢ ἄρρση λευκοκυττάρων κατὰ σωροὺς κατὰ μῆκος καὶ παραλλήλως πρὸς τὸ ἐνδοθήλιο ἐπιτυγχάνεται ἀπὸ τὰ μόρια προσκολλήσεως τῆς ὑπεροικογένειας τῶν σελεκτινῶν. Ὑπάρχουν τρεῖς οἰκογένειες σελεκτινῶν, οἱ L, οἱ E καὶ οἱ P σελεκτίνες. Οἱ L σελεκτίνες ἐκφράζονται σὲ ὅλα τὰ αἰμοποιητικὰ κύτταρα, διέπουν τὴ σύνδεσή τους πρὸς τὸ ἐνδοθήλιο καὶ, προκειμένου περὶ τῶν λευκοκυττάρων, τὴ διαδικασία ἐποικισμού των.

Ἡ E-σελεκτίνη ἐκφράζεται ἀπὸ τὰ ἐνδοθηλιακὰ κύτταρα ταχέως μετὰ τὴν ἐνεργοποίησή τους μὲ IL-1, TNF καὶ LPS.

Ἐπὶ φλεγμονωδῶν διεργασιῶν, ἐκφράζεται εὐρέως ἡ E-σελεκτίνη στὸν ἀγγειακὸ ἴστο καὶ ἡ διαλυτὴ μορφή της στὸν ὀρὸ τοῦ αἵματος.

Ἡ P-σελεκτίνη ἀποταμιεύεται στὰ σωμάτια Weibel-Palade τῶν ἐνδοθηλιαζῶν κυττάρων καὶ στὰ α-κοκκία τῶν αἰμοπεταλίων. Ἐπειτα ἀπὸ κατάλληλη ἐνεργοποίηση μὲ παράγοντες ὅπως ἡ θρομβίνη, ἡ ἱσταμίνη, τὸ συμπλήρωμα, οἱ ἐλεύθερες ρίζες ὀξυγόνου καὶ οἱ κυττοκίνες, τὸ μόριό της ταχέως κινητοποιεῖται πρὸς τὴν ἐξωτερικὴ μεμβράνη τοῦ κυτταροπλάσματος.

Ἡ in vivo λειτουργία τῆς P-σελεκτίνης γιὰ τὶς «δίκην» κυλίνδρων συσσωματώσεις τῶν λευκοκυττάρων καὶ τὴν ἐπακόλουθη ἐξαγγείωσή τους ἔχει ἀποδειχθεῖ διὰ μικροσκοπήσεως ἐν ζωῇ. Ἐπιπλέον μιὰ ἄλλη λειτουργικῶς ἐνεργὸς διαλυτὴ σελεκτίνη τοῦ πλάσματος ἔχει τὴ δυνατότητα νὰ ρυθμίζει τὴ συγκόλληση τῶν λευκοκυττάρων πρὸς σελεκτίνη ἐκφραθεῖσα ἀπὸ τὰ ἐνδοθηλιακὰ κύτταρα.

### **Διατήρηση καὶ ρύθμιση τῆς ἀντιπηκτικῆς καταστάσεως καὶ τῆς ἰνωδολυτικῆς δραστηριότητος ἀπὸ τὸ ἐνδοθήλιο (5, 9, 10, 11, 28)**

Τὸ αἷμα ὡς γνωστὸ δὲν πῆγνυται στὶς φυσιολογικὲς ἀρτηρίες ἀκόμη καὶ ὅταν

ή ροή διακόπτεται για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα. Ἀπὸ τὴν ἄλλη πλευρά, βλάβη ἢ ἀπώλεια τοῦ ἐνδοθηλίου προκαλεῖ ἄμεση θρομβωτικὴ ἀπάντηση. Οἱ παρατηρήσεις αὐτὲς προσδιορίζουν τὴ σημασίαν τῆς ἐνδοθηλιακῆς στιβάδος γιὰ τὴ διατήρηση τῆς ἀντιπηκτικῆς καταστάσεως τοῦ αἵματος. Τὰ ἐνδοθηλιακὰ κύτταρα διαθέτουν μιὰ σειρά ἀντιπηκτικῶν καὶ ἀντιθρομβωτικῶν μηχανισμῶν. Ἐχουν ἐπίσης πολ- λές ιδιότητες ποὺ εὐνοοῦν τὴν πηκτικότητα καὶ ἡ ἰσοροπία μεταξὺ πηκτικῶν καὶ ἀντιπηκτικῶν ιδιοτήτων ρυθμίζεται ἀπὸ σήματα ἐκλυόμενα ἀπὸ τὸ αἷμα καὶ τὰ γειτνιάζοντα κύτταρα. Ἡ ὑπερίσχυση τῆς ἀντιπηκτικῆς καταστάσεως ὀφείλεται στὴ συνδεδεμένη μὲ τὴ μεμβράνη τῶν E.K. θειϊκὴ ἡπαράνη, ἡ ὁποία, ὅπως καὶ ἡ ἡπαρίνη, αὐξάνει τὴ χημικὴ συγγένεια τῆς ἀντιθρομβίνης III πρὸς τὴ θρομβίνη. Ἐπειδὴ αὐτὴ ἡ ἀντίδραση ἀπαιτεῖ τὴ σύνδεση τῆς θειϊκῆς ἡπαράνης πρὸς τὴν ἀντιθρομβίνη III, τὸ σύμπλεγμα αὐτὸ δρᾷ στὴν ἐπιφάνεια τῶν ἐνδοθηλιακῶν κυττάρων. Τὸ σύμπλοκο ἡπαράνης-ἀντιθρομβίνης III ταχέως ἀδρανοποιεῖ τὴν κυκλοφοροῦμενη θρομβίνη καὶ ἄλλες ἐνεργοποιημένες πρωτεΐνες τοῦ πηκτικοῦ μηχανισμοῦ, μαζὶ μὲ τοὺς παράγοντες τῆς πήξεως VII, IX καὶ X. Ἐτσι, ἡ προερχομένη ἀπὸ τὸ ἐνδοθήλιο θειϊκὴ ἡπαράνη μπορεῖ νὰ δρᾷ ἀποτρέποντας δύο μηχανισμοὺς τῆς ἀπαντήσεως στὴν κάκωση, τὴν ἐνεργοποίηση τοῦ πηκτικοῦ μηχανισμοῦ καὶ τὸ ἐρέθισμα γιὰ πολλαπλασιασμὸ τῶν λεῖων μυϊκῶν κυττάρων.

Περαιτέρω τὰ ἐνδοθηλιακὰ κύτταρα μπορεῖ νὰ ἀποτρέπουν τὴν πήξη τοῦ αἵματος μὲ τὴν ὁδὸ τῆς πρωτεΐνης -C. Τὸ ἐνδοθήλιο, ὅπως προαναφέρθηκε, συνθέτει τὴν πρωτεΐνη θρομβομοδουλίνη, ἡ ὁποία μὲ τὴ σειρά της συνδέεται μὲ ὑποδοχεῖς τῆς κυτταρικῆς ἐπιφάνειας.

## ΠΙΝΑΚΑΣ I

Ρυθμιστικοὶ παράγοντες τῆς πηκτικότητας τοῦ αἵματος  
παραγόμενοι ἀπὸ τὸ ἐνδοθήλιο

Εὐνοοῦντες τὴν πηκτικότητα	Ἀντιπηκτικοὶ παράγοντες
Θρομβοξάνη	Προστακυκλίνη
Παράγων Von Willenbrand	Πρωτεΐνη - C
Ἴντερλευκίνη - 1	Πρωτεΐνη - S
Αἰμοπεταλιακὸς ἐνεργοποιὸς παράγων (PAF)	Θρομβομοδουλίνη
Φωσφολιπίδια	Θειϊκὴ ἡπαράνη
Ἴστικὸς παράγων	Ἀναστολεὺς τῆς ὁδοῦ τοῦ ἱστικοῦ παράγοντος
Ἀναστολεὺς πλασμινογόνου τύπου - I	Οὐροκινάση
	Ἐνεργοποιητῆς πλασμινογόνου ἱστικοῦ τύπου



Τὸ σύμπλεγμα ὑποδοχέως-θρομβομοδουλίνης δεσμεύει θρομβίνη καί, ἐνεργώντας ἔτσι, ἐξουδετερώνει τὴν πρωτεολυτικὴ δραστικότητα τῆς γιὰ τὸ ἰνωδογόνο. Τὸ σύμπλεγμα θρομβομοδουλίνη-θρομβίνη ἐνεργοποιεῖ τὴν πρωτεΐνη C καὶ ἡ ἐνεργοποιημένη πρωτεΐνη C συνδέεται μὲ τὴν πρωτεΐνη S ἐπὶ τῆς ἐπιφανείας τοῦ ἐνδοθηλίου. Ἐν συνεχείᾳ, τὸ σύμπλεγμα πρωτεΐνης C καὶ πρωτεΐνης S μπορεῖ νὰ ἀδρανοποιήσουν τὸν παράγοντα τῆς πήξεως Va, ἀναστέλλοντας ἔτσι τὸ μηχανισμό τῆς πήξεως τοῦ αἵματος.

Τελικῶς τὰ ἐνδοθηλιακὰ κύτταρα ἔχουν τὴν ἱκανότητα νὰ ἀποτρέπουν τὴ συγκόλληση καὶ τὴ συσσωμάτωση τῶν αἰμοπεταλίων, συνθέτοντας τὴν προστακυκλίνη I<sub>2</sub> καὶ νὰ ἀποδομοῦν τὴ σχηματισθεῖσα ινική, ἐνεργοποιώντας τὸ πλασμινογόνο πρὸς πλασμίνη.

Ἡ εὐνοοῦσα τὴν πηκτικότητα πλευρὰ ὀφείλεται στὴ σύνθεση ἀπὸ τὸ ἐνδοθήλιο τοῦ ἱστικοῦ παράγοντος, τοῦ ἐνεργοποιοῦ παράγοντος τῶν αἰμοπεταλίων (PAF) ἐνὸς ἀπὸ τοὺς ἀναστολεῖς τοῦ ἐνεργοποιητοῦ τοῦ πλασμινογόνου, τοῦ παράγοντος vWF καὶ τὴν ἔκφραση πολλῶν ὑποδοχέων γιὰ παράγοντες τῆς πήξεως.

Ὅταν τὰ κύτταρα ἐκτίθενται σὲ μιὰ ποικιλία μεσολαβητῶν τῆς φλεγμονῆς, προερχομένων ἀπὸ τὸ πλάσμα ἢ ἀπὸ μακροφάγα (ἐνδοτοξίνη, παράγων νεκρώσεως ὕγκων) τὰ ἐνδοθηλιακὰ κύτταρα ἀπαντοῦν μὲ μεταβολὴ τῆς ἰσορροπίας μεταξὺ πηκτικότητας καὶ ἀντιπηκτικότητας τοῦ αἵματος, εὐνοώντας τὴν πηκτικότητα. Ἐπίσης τὰ κύτταρα συνθέτουν καὶ ἐκφράζουν τὴν Ἰντερλευκίνη-I ἢ ὅποια ἔχει τὴ δυνατότητα νὰ ἐπηρεάζει τὰ ὑποκείμενα λεῖα μυϊκὰ κύτταρα.

Τέλος ἡ ἱκανότητα τοῦ ἀγγειακοῦ τοιχώματος διατηρήσεως ἢ ὄχι τῆς ἀντιπηκτικότητας στὴν ἔσω ἐπιφάνειά του ἔχει ἄμεση σχέση μὲ τὶς θρομβωτικὲς ἐπιπλοκὲς τὶς συνδεόμενες μὲ τὸ τελικὸ στάδιο τῆς ἀθηροσκληρώσεως.

### Ἰνωδόλυση (41, 28, 29, 29α)

Ἡ ἰνωδόλυση εἶναι ἓνας σημαντικὸς προασπιστικὸς μηχανισμὸς διατηρήσεως τῆς βατότητας τοῦ αὐλοῦ τῶν ἀγγείων, διότι, μὲ τοὺς μηχανισμοὺς ἐλέγχου ποὺ διαθέτει, προσδιορίζει τὴν ἔκβαση τῶν σχηματιζομένων μικροθρομβίων ἐντὸς τῶν ἀγγείων, ἐὰν δηλαδὴ αὐτοὶ αὐξανόμενοι θὰ μεταπέσουν στοὺς ἐπαπειλοῦντες τὴ ζωὴ ἀποφρακτικὸς θρόμβους ἢ θὰ ἀποδομηθοῦν καὶ θὰ ρευστοποιηθοῦν.

Ἡ ἐνδοαγγειακὴ ἰνωδόλυση ἀρχίζει ἀπὸ τὴν ἐπιφάνεια τῶν ἐνδοθηλιακῶν κυττάρων. Τὸ πλασμινογόνο συνδέεται μὲ τὸ ἐνδοθήλιο καὶ μετατρέπεται σὲ πλασμίνη μὲ τὴ δράση δύο ἐνζύμων τοῦ ἐνεργοποιητοῦ ἱστικοῦ τύπου (tPA) καὶ τῆς οὐροκινάσης. Κατὰ τὴ διάρκειά τῆς ζωῆς φαίνεται ὅτι ὑπερῖσχύει ἡ δράση τοῦ ἐνεργοποιητοῦ

του ἴστικου πλασμινογόνου τύπου - 1, ὁ ὁποῖος συνδεόμενος μετὰ τὰ ἐνδοθηλιακὰ κύτταρα προκαλεῖ τὸ σχηματισμὸν πλασμίνης εὐθέως ἐπὶ τῆς ἐπιφανείας τῶν ἐνδοθηλιακῶν κυττάρων.

Τὸ ἐνδοθήλιο συνθέτει ἐπίσης δύο εἶδη ἐνζύμων, ποὺ δροῦν ὡς ἀναστολεῖς τοῦ ἐνεργοποιητοῦ τοῦ πλασμινογόνου, τὸν τύπο 1 καὶ τὸν τύπο 2.

Αὕξηση τοῦ ἀναστολέως τύπου 1 συνδέεται μετὰ διάφορες παθήσεις, ὅπως ἡ ἰσχυρὴ καρδιοπάθεια, ἡ ἐν τῶν βάθει φλεβικῆ θρόμβωση καὶ ὁ διαβήτης τύπου II.

Οἱ μηχανικὲς δυνάμεις τῆς ροῆς τοῦ αἵματος, ὅπως ἤδη προαναφέρθηκε, ἔχουν σημαντικὴ ἐπίδραση στὴ λειτουργία τοῦ ἀγγειακοῦ ἐνδοθηλίου καὶ κατὰ συνέπεια στὸ σχηματισμὸν τόσο τῶν φλεβικῶν ὅσο καὶ τῶν ἀρτηριακῶν θρόμβων. Οἱ δυνάμεις αὐτὲς δροῦν κατὰ διάφορο τρόπο καὶ διακρίνονται στὴ διατμητικὴ τάση καὶ στὴ διατοιχωματικὴ πίεση.

Διατμητικὴ τάση (Shear stress) ἀποκαλοῦμε τὴν τάση ποὺ ἀναπτύσσεται στὴ μονάδα ἐπιφανείας μετὰ κατεύθυνση παράλληλη πρὸς τὴν ἐπιφάνεια. Διατμητικὴ συχνότητα εἶναι ἡ διαφορὰ ταχύτητας μεταξὺ τῶν διαφόρων στιβάδων τοῦ αἵματος ἀπὸ τὸ τοίχωμα τοῦ ἀγγείου πρὸς τὸν κεντρικὸ ἄξονα. Ἡ διατμητικὴ συχνότητα εἶναι εὐθέως ἀνάλογη πρὸς τὴν ροὴ τοῦ αἵματος κατὰ μῆκος τῆς ἀκτίνος τοῦ ἀγγείου ἀπὸ τοῦ κέντρου πρὸς τὸ τοίχωμα, ἡ δὲ διατμητικὴ τάση ἀνευρίσκεται ἀπὸ τὸ γινόμενο τῆς διατμητικῆς συχνότητος ἐπὶ τὴν γλοιότητα τοῦ αἵματος.

Οἱ διατμητικὲς τάσεις οἱ προκαλούμενες ἀπὸ τὴν ροὴ τοῦ αἵματος καὶ ἀναπτυσσόμενες κατὰ μῆκος τῆς ἐπιφανείας τοῦ ἐνδοθηλίου χαρακτηρίζονται ἀπὸ τὰ μέσα ἐπιπεδά τους, τὰ διανυσματικὰ πρηνῆ, τὴ σφυγμικὴ ροή, καὶ ὁποιαδήποτε στροβιλώδη ροή.

Ἐνας τρίτος παράγων ποὺ ἐπηρεάζει τὴ λειτουργία τῶν ἐνδοθηλιακῶν κυττάρων εἶναι ἡ ἔκπτυξη καὶ ἡ σύγκλιση τοῦ ἀρτηριακοῦ τοιχώματος, λόγω τῆς σφυγμικῆς ροῆς καὶ τῆς ἐλαστικῆς κατασκευῆς του.

Ἀνάλυση τῆς διατμητικῆς τάσεως καὶ τῆς τοιχωματικῆς πιέσεως στοὺς διχασμοὺς τῶν ἀρτηριῶν τῆς στεφανιαίας κυκλοφορίας, ἐν συνδυασμῷ πρὸς τὴν ἀνάλυση τοῦ «strain» στὸ μεταβολισμὸν τῶν ἐνδοθηλιακῶν κυττάρων, ἐξηγεῖ γιατί οἱ ἀγγειακὲς ἀλλοιώσεις ἐγκαθίστανται συχνότερα στοὺς διχασμοὺς καὶ τίς διακλαδώσεις ἀπὸ ὅ,τι σὲ περιοχὲς ποὺ ἀσχεῖται ἀπλῶς χαμηλὴ διατμητικὴ τάση.

Ἡ μεταβολικὴ ἀπάντηση τῶν ἐνδοθηλιακῶν κυττάρων σὲ πλαγίως ἀσκούμενη πίεση 10% 1 KHZ ἐπὶ τοῦ ἀγγειακοῦ τοιχώματος εἶναι ἐντελῶς διαφορετικὴ ἀπὸ ἐκείνη ποὺ παρατηρεῖται σὲ διατμητικὴ τάση 25 δυνῶν/cm<sup>2</sup>. Ἄν καὶ οἱ δύο αὐτὲς διαταράξεις προκαλοῦν αὕξηση τῆς ἐκκρίσεως τῆς προστακυκλίνης, ἡ δακτυλιοειδῆς διάταξη αὐτοῦ τοῦ ἐπιπέδου καὶ συχνότητος ἔχει σχεδὸν ἀντίθετα ἀποτελέσματα ἀπὸ



ἐκεῖνα πού συνεπάγεται ἡ ἀρτηριακὴ ροὴ γιὰ τὴ ρύθμιση τῆς πρωτεϊνικῆς ἔκκρισως (28).

Ἡ ἔκκριση ἐνδοθελίνης καὶ τοῦ ἀναστολέως τοῦ ἐνεργοποιητοῦ τοῦ ἱστικοῦ πλασμινογόνου ἔπειτα ἀπὸ 24 ὥρες κυκλοτεροῦς διατάσεως (λόγω τοιχωματικῆς πιέσεως) εἶναι ἀυξημένη, ἐνῶ δὲν παρατηρεῖται ἐπίδραση στὴν ἔκκριση τοῦ ἐνεργοποιητοῦ τοῦ ἱστικοῦ πλασμινογόνου.

Οἱ ἀυξημένες ἔκκρίσεις ἐνδοθελίνης καὶ τοῦ ἀναστολέως τοῦ ἐνεργοποιητοῦ τοῦ ἱστικοῦ πλασμινογόνου-I σὲ θέσεις ὑψηλοῦ strain, ἐν συνδυασμῶ πρὸς χαμηλὴ διατμητικὴ τάση, μπορεῖ νὰ ἐξηγήσουν τὸν πολλαπλασιασμὸ τῶν λεῖων μυϊκῶν κυττάρων καὶ τὴν ἀνάπτυξη πλακῶν μαζί μὲ τίς ἐναποθέσεις ἰνικῆς. Ἔτσι οἱ μεταβολές τῆς ροῆς τοῦ αἵματος καὶ ἡ διατοιχωματικὴ πίεση εἶναι δυνατὸν νὰ δροῦν συμπληρωματικὰ γιὰ τὴν ὑποβοήθηση τῆς προαγωγῆς τῆς βιοχημικῆς βάσεως τῶν ἀθηρογόνων ἐντοπίσεων στὶς ἀρτηρίες τῶν ἀνθρώπων.

Τὸ πρακτικὸ συμπέρασμα αὐτῆς τῆς ἀναλύσεως εἶναι ὅτι ἡ ταχεῖα ροὴ τοῦ αἵματος ἐντὸς τῶν ἀρτηριῶν (ὑψηλές διατμητικὲς τάσεις) διεγείρει τὰ ἐνδοθλιακὰ κύτταρα γιὰ σύνθεση καὶ ἔκκριση τοῦ ἐνεργοποιητοῦ τοῦ ἱστικοῦ πλασμινογόνου κατὰ τρεῖς φορές, χωρὶς νὰ ἐπηρεάζει τὴν ἔκκριση ἀναστολέως τοῦ ἐνεργοποιητοῦ του, ἐλαττώνει τὴ σύνθεση καὶ ἔκκριση τῆς ἐνδοθελίνης (καὶ ἀποτρέπει ἔτσι τὴ μιτογόνου δράση τῆς στὰ λεῖα μυϊκὰ κύτταρα) καὶ τὴν ἀγγειοσύσπαση, μὲ ὑπερίσχυση τῶν ἀγγειοδιασταλτικῶν παραγόντων, καὶ δημιουργεῖ μιὰ ὑπερινωδολυτικὴ κατάσταση πού εἶναι εὐεργετικὴ γιὰ τὴ διατήρηση τῆς βατότητας τοῦ αὐλοῦ τῶν ἀρτηριῶν. Ἔτσι καθίσταται ἀντιληπτὸ γιὰ τὴ σωματικὴ ἄσκηση συμβάλλουσα στὴν ἐπιτάχυνση τῆς ροῆς ἐντὸς τῶν ἀρτηριῶν δημιουργεῖ συνθῆκες εὐνοϊκὲς γιὰ τὴν ἀποτροπὴ τῶν θρομβώσεων.

### Ἄνοσία καὶ φλεγμονή. Ἀλληλεπιδράσεις κυτοκινῶν (30)

Λόγω τῆς στρατηγικῆς του θέσεως τὸ ἐνδοθῆλιο εἶναι σημαντικὸ γιὰ τὴν παρέμβαση του, καὶ τὴν τροποποίηση τῆς φλεγμονώδους καὶ ἀνοσιακῆς ἀπαντήσεως. Ἡ διαδικασία τῆς κυτταρικῆς προσκολλήσεως, τῆς κυτταρικῆς ἐνεργοποιήσεως καὶ μεταναστεύσεως συνεπάγεται ἀλληλεπίδραση μεταξὺ τῆς ἐκφράσεως τῶν μορίων προσκολλήσεως ἀπὸ τὰ ἐνδοθλιακὰ κύτταρα, τῆς ἐνεργοποιήσεως τῶν λευκοκυττάρων καὶ τῆς τοπικῆς δραστηριότητος τῶν κυτοκινῶν.

Τὰ μόρια προσκολλήσεως πού συμμετέχουν στὶς ἀλληλεπιδράσεις ἐνδοθλιακῶν κυττάρων-λευκοκυττάρων πιστεύεται σήμερα ὅτι ἀποτελοῦνται ἀπὸ τρεῖς οἰκογένειες:

Τις **σελεκτίνες** που διέπουν την αλληλεπίδραση μεταξύ λεμφοκυττάρων και ουδετεροφίλων.

Τις **άνοσοσφαιρίνες** που περιλαμβάνουν ειδικούς αντιγονικούς υποδοχείς για τα T και B-λεμφοκύτταρα, και

Τις **ίντεγκρίνες** που είναι σημαντικές για τη συγκόλληση των αίμοπεταλίων και τη μετανάστευση των κυττάρων.

Η παρουσία των κυτοκινών IL-1, του παράγοντος νεκρώσεως όγκων—άλφα (TNF-a), και του παράγοντος αύξήσεως όγκων βήτα (TGF-β), ή η παρουσία ένδοτοξίνης, διεγείρει την ένδογενή παραγωγή IL-1 και IL-6 από τα ένδοθηλιακά κύτταρα, και επάγει την παραγωγή της IL-8. Η IL-8 έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζει τη μετανάστευση των πολυμορφοπυρήνων λευκοκυττάρων δια μέσου του ένδοθηλιακού φραγμού. Επιπλέον η δράση της IL-8 ενισχύεται από το γεγονός ότι εκκρίνεται κατά προτίμηση εντός του τοιχώματος του αγγείου και εναποτίθεται στην υπενδοθηλιακή θεμέλιο στιβάδα από τα ένδοθηλιακά κύτταρα, αναπτύσσοντας έτσι μια διατοίχωματική κλίση πίεσεως.

Γενικώς όταν τα ένδοθηλιακά κύτταρα διεγείρονται, είτε από κυτοκίνες είτε από θρομβίνη, εκφράζουν το μόριο προσκολλήσεως ένδοθηλιακών κυττάρων-λευκοκυττάρων (ELAM-1) και το διακυτταρικό μόριο προσκολλήσεως (ICAM-1). Απαξ και ενεργοποιηθούν τα ένδοθηλιακά κύτταρα παράγουν επίσης ένα ενισχυτικό παράγοντα, τον παράγοντα ενεργοποίησης των αίμοπεταλίων (PAF) ο οποίος διέπει την ταχεία έκφραση των ανωτέρω μορίων προσκολλήσεως.

Η σελεκτίνη ELAM-1 εκφράζεται στα ένδοθηλιακά κύτταρα εντός ώρων και δεσμεύει τόσο τα πολυμορφοπύρηνα όσο και τα μονοκύτταρα.

Η έκφραση της ICAM-1, της οίκογενείας των άνοσοσφαιρινών, επαυξάνεται από την ίντερφερόνη-γ, την IL-1, TNF-a και διευκολύνει τη συγκόλληση τόσο των πολυμορφοπυρήνων όσο και των λεμφοκυττάρων.

Ένα δεύτερο μόριο αυτής της σειράς είναι το ICAM-2, το οποίο μερικώς είναι όμοιο προς το ICAM-1 και συνεπάγεται την προσκόλληση των T και B-λεμφοκυττάρων στα ένδοθηλιακά κύτταρα.

Το αγγειακό μόριο προσκολλήσεως (VCAM-1) αποτελεί μια άλλη επαγωγίμη άνοσοσφαιρίνη της ένδοθηλιακής επιφανείας, που δεσμεύει λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα.

Γενικώς τα ένδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν μόνο το αντιγόνο του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας της τάξεως I.

Έν τούτοις η έκφραση αντιγόνων του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότη-

τας τῆς τάξεως II τροποποιεῖ τὴν ἀλληλεπίδραση τῶν ἐνδοθηλιακῶν κυττάρων μὲ τὰ κυκλοφορούμενα λεμφοκύτταρα.

Ἄν καὶ δὲν εὐρίσκεται στὸ ἐνδοθήλιο τὸ ἀντιγόνο τοῦ μείζονος συμπλέγματος ἱστοσυμβατότητας τῆς τάξεως II, ἡ ἔκφρασή του ἐπάγεται ἀπὸ ἐνεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα, ἰντερφερόνη-γ, καὶ φυτοαιμοσυγκολλητίνη. Ἄπαξ τὰ ἐνδοθηλιακὰ κύτταρα ἐκφράσουν τὰ ἀντιγόνα τοῦ μείζονος συμπλέγματος ἱστοσυμβατότητας τάξεως II, συμπεριφέρονται ὡς ἀντιγονοπαρουσιαστικὰ κύτταρα, καὶ εἶναι δυνατὸν νὰ ἐπάγουν ἀπάντηση ἀπὸ τὰ T-λεμφοκύτταρα. Τελικῶς τὰ διεγερμένα ἐνδοθηλιακὰ κύτταρα μπορεῖ νὰ ἐκφράσουν τὸ μόριο GMP-140, ἓνα ἐπιφανειακὸ ὑποδοχέα πού κατὰ προτίμησιν συνδέει τὰ αἰμοπετάλια. Ἡ δέσμευση τῶν αἰμοπεταλίων αὐξάνει τὸν τοπικῶς διαθέσιμο PAF καί, περαιτέρω, ἐπιταχύνει τὴν ἔκφραση ἀπὸ τὰ ἐνδοθηλιακὰ κύτταρα τῶν μορίων προσκολλήσεως.

### Ἐνδοθήλιο καὶ Ἀθηροσκλήρωση (31, 32, 33)

Ἡ ἀθηροσκλήρωση εἶναι τὸ κύριο αἷτιο τῶν καρδιακῶν προσβολῶν, τῶν ἐγκεφαλικῶν ἀγγειακῶν ἐπεισοδίων, καὶ τῆς γάγγραινας τῶν ἄκρων, καὶ ὑπεύθυνη γιὰ τὸ 50% ὄλων τῶν θανάτων στὶς ΗΠΑ, τὴν Εὐρώπη καὶ τὴν Ἰαπωνία.

Οἱ παθολογικὲς ἀλλοιώσεις ὀφείλονται σὲ ὑπερβολικὴ φλεγμονώδη-ἰνωδοπαρωγικὴ ἀντίδραση, καὶ σὲ διάφορες μορφές προσβολῶν τοῦ ἐνδοθηλίου καὶ τῶν λείων μυϊκῶν κυττάρων τοῦ ἀρτηριακοῦ τοιχώματος. Στους ἀνθρώπους ἡ ἀνάπτυξη τῆς ἀθηροσκληρωτικῆς πλάκας δὲν ἐπισυμβαίνει σὲ περιοχὲς μὲ μεγάλη ταχύτητα αἱματικῆς ροῆς καὶ ὑψηλὴ διατμητικὴ τάση, ἀλλὰ κάτω ἀπὸ τὸ σχηματισμὸ ἀγγειακῶν κλάδων, σὲ περιοχὲς διαχωρισμοῦ τῆς ροῆς καὶ σχηματισμοῦ ἐπανακυκλοφορουμένων στροβίλων μὲ σχετικῶς χαμηλὴ διατμητικὴ τάση.

Στὶς περιοχὲς λοιπὸν αὐτὲς τῆς βραδύτερης αἱματικῆς ροῆς ἀναμένεται μεγάλη ἔκκριση τοῦ πεπτιδίου ἐνδοθελίνης καὶ μικρὴ ἔκκριση τοῦ ἐνεργοποιητοῦ τοῦ ἱστικοῦ πλασμινογόνου ἀπὸ τὰ ἐνδοθηλιακὰ κύτταρα τοῦ ἀγγειακοῦ τοιχώματος.

Ἡ ἀνωτέρω ἐπεξεργασία μπορεῖ νὰ ὀδηγήσει σὲ αὐξημένο τοπικὸ πολλαπλασιασμὸ τῶν λείων μυϊκῶν κυττάρων καὶ περιοδικὸ σχηματισμὸ θρόμβων στὴν περιοχὴ τῶν στροβίλων αὐτῶν.

Ὡς ἐκ τούτου ἡ περίπλοκος σύζευξη τῶν συνεπειῶν τῆς κινητικῆς ἐνέργειας τῆς ροῆς καὶ τοῦ μεταβολισμοῦ τῶν ἐνδοθηλιακῶν κυττάρων ἀποτελεῖ ἓνα ἀπὸ τὰ κύρια αἷτια τῆς ἐντοπίσεως τῶν παρατηρουμένων στους ἀνθρώπους ἀθηροσκληρωτικῶν ἀλλοιώσεων.

Κατὰ συνέπειαν, ἡ ἀνάπτυξη τῆς ἀρτηριοσκληρώσεως περιλαμβάνει διεργασίες



φλεγμονής, συσσωρεύσεως μακροφάγων στὸν ἔσω χιτώνα, τὴ μετανάστευση καὶ τὸν πολλαπλασιασμό τῶν λείων μυϊκῶν κυττάρων καὶ τὴν ἐναπόθεση ἐξωκυτταρίου θεμελίου οὐσίας, βιολογικὲς ἀλληλουχίες πού μὲ τὴ σειρά τους ἐπάγουν τὴ λειτουργία τῶν μορίων προσκολλήσεως.

Κατὰ τὴν πλέον πρόσφατη ὑπόθεση τῆς παθογένειας τῆς ἀθηροσκληρώσεως, στὸ ἀρχικὸ στάδιο λιποπρωτεΐνες χαμηλοῦ μοριακοῦ βάρους (LDL) ἐναποτίθενται στὸν ἐξωκυττάριο ὑπενδοθηλιακὸ χῶρο τῶν ἀρτηριῶν καὶ μὲ τὴν ἐπίδραση ἐπιχωρίων κυττάρων τοῦ ἀγγειακοῦ τοιχώματος, ὀξειδώνονται ἠπιῶς πρὸς μίαν μορφή πού εἶναι γνωστὴ ὡς ἐλάχιστα τροποποιημένη λιποπρωτεΐνη χαμηλοῦ μοριακοῦ βάρους.

Αὐτὴ ἢ ἐλάχιστα τροποποιημένη LDL ἐπάγει ἀπὸ τὰ τοπικὰ ἀγγειακὰ κύτταρα τὴν παραγωγή τῆς χημειοτακτικῆς πρωτεΐνης-I καὶ παραγόντων διεγέρσεως τῶν μονοκυττάρων, πού μὲ τὴ σειρά τους προκαλοῦν συρροὴ μονοκυττάρων στὸ ἀρτηριακὸ τοίχωμα καὶ τὴ διαφοροποίησή τους σὲ μακροφάγα κύτταρα.

Τὰ συσσωρεύμενα μονοκύτταρα καὶ μακροφάγα ἐπιτείνουν τὴν περαιτέρω ὑπεροξείδωση τῶν λιποπρωτεϊνῶν χαμηλοῦ μοριακοῦ βάρους (LDL). Ἀπὸ τὰ προϊόντα αὐτῆς τῆς ἀντιδράσεως προκύπτει ἢ συνδεδεμένη μὲ τίς λιποπρωτεΐνες πρωτεΐνη χαμηλοῦ μοριακοῦ βάρους (πρωτεΐνη B-100) ἢ ἀπολιποπρωτεΐνη, ἢ ὅποια εἶναι περισσότερο φορτισμένη ἀρνητικὰ.

Λόγω τῆς αὐξημένης ἀρνητικῆς φορτίσεώς της ἢ τελείως ὀξειδωμένη αὐτὴ λιποπρωτεΐνη, ἀναγνωρίζεται ἀπὸ ὑποδοχεῖς τῆς ἐπιφάνειας τῶν «ἐκκαθαριστῶν» μακροφάγων κυττάρων, ἀπὸ τὰ ὅποια προσλαμβάνεται ἐνδοκυτταρίως, σχηματιζομένων τοιουτοτρόπως τῶν ἀποκαλουμένων «ἀφρωδῶν» κυττάρων. Κατ' ἀντίθεση πρὸς τὴν πρόσληψη τῆς ἐνδογενοῦς μὴ ὀξειδωμένης λιποπρωτεΐνης (ἀπολιποπρωτεΐνες Β καὶ Ε) ἀπὸ τοὺς ὑποδοχεῖς τῶν μακροφάγων, ἢ πρόσληψη τῆς ὀξειδωμένης λιποπρωτεΐνης χαμηλοῦ βάρους ἀπὸ τοὺς ὑποδοχεῖς τοῦ συστήματος ἐκκαθαριστῶν-μονοκυττάρων δὲν ὑπόκειται σὲ διεργασία ἀρνητικῆς ἀνατροφοδοτήσεως, μὲ ἀποτέλεσμα τὴ μαζικὴ συσσώρευση χοληστερίνης τῶν ὀξειδωμένων λιποπρωτεϊνῶν στὰ μακροφάγα. Τὰ συσσωρεύμενα ἐντὸς τῆς ὑπενδοθηλιακῆς στιβάδας μακροφάγα μὲ τὴν ἐνδοκυττάρια χοληστερίνη ἀποτελοῦν τὸ πρῶτο στάδιο τῶν ταινιοειδῶν ἐναποθέσεων λιποειδῶν.

Τὰ μονοκύτταρα αὐτά, μόλις διαπεράσουν τὴν ἐνδοθηλιακὴν στιβάδα, ἐγκλωβίζονται στὸν ὑπενδοθηλιακὸ χῶρο, διότι μερικῶς οἱ ὀξειδωμένες LDL δὲν ἐπιτρέπουν τὴν ἐξόδό τους ἀπὸ τὸ ἀρτηριακὸ τοίχωμα.

Ἔτσι, ἐνῶ στὰ ἀρχικὰ στάδια τῆς ἀθηροσκληρώσεως ἔχει παρατηρηθεῖ ὅτι τὰ ἀφρώδη κύτταρα ἐπανεισέρχονται στὴν κυκλοφορία —σύστημα καθάρσεως— φαινόμενο τὸ ὅποιο ἐρμηνεύεται ὡς ἀμυντικὸς μηχανισμὸς ἐναντίον τῆς ἀθηροσκληρώσεως, σὲ προχωρημένες περιπτώσεις ἢ μετανάστευση καὶ ἐπανείσοδος των στὴν κυκλοφορία

μᾶλλον ἀναστέλλεται, λόγω τῆς ἐλλείψεως λειτουργικότητας τῶν μορίων προσκολλη-  
σεως. Ἡ ἄποψη αὐτὴ ἐνισχύεται ἀπὸ εὐρήματα προσφάτου μελέτης, ποὺ δείχνουν  
πλημμελὴ ρύθμιση τῆς ἐκφράσεως τῶν CD II β καὶ CD18 σὲ μακροφάγα προερχό-  
μενα ἀπὸ ἀθηροσκληρωτικές ἀλλοιώσεις.

Τὸ εὕρημα τοῦτο ὑποδηλώνει τὴν πολυσύνθετη ἀλληλεπίδραση τῶν κυτταρικῶν  
καὶ μοριακῶν μηχανισμῶν γιὰ τὴν ἀνάπτυξη καὶ ἐξέλιξη τῆς ἀθηροσκληρώσεως.

Ἐκτὸς ἀπὸ τὴ δράση τους γιὰ τὸ σχηματισμὸ τῶν ἀφρωδῶν κυττάρων, οἱ ὀξει-  
δωμένες LDL προκαλοῦν καὶ ἄμεση χημειοταξία τῶν μονοκυττάρων τὰ ὅποια συρ-  
ρέουν πρὸς τὸ ἐνδοθῆλιο.

Εἶναι ἐπίσης κυτταροτοξικὲς γιὰ τὰ ἀγγειακὰ κύτταρα, καὶ ἔτσι ἐπαυξάνουν  
τὴν ἔκλυση λιποειδῶν καὶ ἐνζύμων ἀπὸ τὰ λυσοσωμάτια ἐντὸς τοῦ ἐξωκυτταρίου χώ-  
ρου τοῦ ἔσω χιτῶνος, ἐπιτείνοντας τὴν περαιτέρω ἐξέλιξη τῶν ἀθηροσκληρωτικῶν  
ἀλλοιώσεων.

Ἡ ἔκλυση πρωτεολυτικῶν ἐνζύμων ἀπὸ τὰ νεκρωθέντα μακροφάγα πιστεύεται  
ὅτι μεταβάλλει τὴ δομικὴ ἀκεραιότητα τῆς ἰνώδους κάψης ποὺ ἐπικαλύπτει τὴν ἀθη-  
ροσκληρωτικὴ ἀλλοίωση, καθιστώντας τὴν ἔτσι πλέον ἐπιρρεπὴ γιὰ ρήξη. Ἡ ἀπο-  
γύμνωση τοῦ ἐνδοθηλίου ἢ προκαλούμενη ἀπὸ τὴν ὀξειδωμένην LDL μπορεῖ ἐπίσης  
νὰ προκαλέσει θρόμβωση τῶν στεφανιαίων ἀρτηριῶν καὶ ὀξεία στεφανιαία ἐπεισόδια.

Ἡ συσσώρευση ὀξειδωμένων LDL στὸ ἀγγειακὸ τοίχωμα ἐπὶ ἀθηροσκληρώ-  
σεως ἐλαττώνει τὴ λειτουργικότητα τῶν κυττάρων τοῦ ἀγγειακοῦ ἐνδοθηλίου. Ὑπὸ  
φυσιολογικῆς συνθήκης τὸ ἀγγειακὸ ἐνδοθῆλιο ὅπως ἤδη προαναφέρθηκε ἀπατρέπει  
τὴν ἄσχοπο συγκόλληση τῶν λευκοκυττάρων καὶ αἰμοπεταλίων, ὅπως καὶ τὸν ἀγγειό-  
σπασμο μερικῶς, μέσω τῆς ἐνδογενοῦς ἐκλύσεως τοῦ παραγομένου ἀπὸ τὸ ἐνδοθῆλιο  
νιτρικοῦ ὀξειδίου (NO<sup>•</sup>).

Οἱ ὀξειδωμένες ὅμως LDL ἐλαττώνουν τὴν ἔκλυση νιτρικοῦ ὀξειδίου ἀπὸ τὴν  
φυσιολογικὴν ἀρτηρίαν. Τοῦτο ἀποδίδεται, μεταξὺ ἄλλων, καὶ στὴν ἐξουδετέρωση τοῦ  
νιτρικοῦ ὀξειδίου ἀπὸ τὰ προϊόντα ὑπεροξειδώσεως τῶν ὀξειδωμένων LDL. Κατὰ  
συνέπειαν, ἐπὶ παρουσίας ὀξειδωμένων LDL ἡ φυσιολογικὴ δράση τοῦ νιτρικοῦ ὀξει-  
δίου ἐλαττώνεται καὶ τοῦτο εἶναι δυνατὸν νὰ συμβάλλει στὴ συγκόλληση τῶν αἰμο-  
πεταλίων καὶ στὸν ἀγγειόσπασμο, ποὺ ἐμφανίζονται κατὰ τὴ διάρκειαν τῶν ὀξέων  
στεφανιαίων συνδρόμων.

Τὸ παραβλαβὲν ἐνδοθῆλιο, τὰ ἐνεργοποιημένα αἰμοπετάλια καὶ τὰ οὐδετερόφιλα  
τῆς περιοχῆς τῆς βλάβης εἶναι δυνατὸν νὰ παράγουν δραστικοὺς ἐνδιάμεσους ὀξειδω-  
μένους μεταβολίτες ποὺ ἐπάγουν ἄλυσσιδωτὲς ἀντιδράσεις καὶ τελικῶς δυσλειτουργ-  
γία τοῦ ἐνδοθηλίου καὶ περαιτέρω ὀξείδωση τῶν LDL. Μακροφάγα ἐνεργοποιούμενα  
ἀπὸ τὴν ὀξειδωμένην LDL καὶ τὸ δυσλειτουργικὸ ἐνδοθῆλιο ἐκλύουν μὲ τὴ σειρά τους



πολλούς αύξητικούς παράγοντες, οί όποιοι προκαλοῦν πολλαπλασιασμό τῶν ἱστικῶν στοιχείων καί ἰδίως τῶν λείων μυϊκῶν κυττάρων. Παρατηροῦνται ἐπίσης μεταβολές τῶν ἐξωκυτταρίων στοιχείων καθ' ὅσον ἐκκρίνονται μεταλλοπρωτεΐνάσες, τήν ἔκκριση τῶν ὁποίων ἐπακολουθεῖ αὐξηση τῆς συνθέσεως τῆς θεμελίου οὐσίας. Μὲ τὴν πάροδο τοῦ χρόνου ἡ πολὺπλοκη αὐτὴ ἐπεξεργασία καταλήγει στὸ σχηματισμὸ τῆς ἀθηρωματικῆς πλάκας.

Ἐκτὸς μορφολογικῆς ἀπόψεως ἀπενδοθλιώση δὲν εἶναι γενικῶς ἐμφανῆς ἀκόμη καί στίς προχωρημένες ἀθηροσκληρωτικῆς ἀλλοιώσεις. Ἐν τούτοις, ὁ προσανατολισμὸς τῶν ἐνδοθηλιακῶν κυττάρων, ὁ ὁποῖος συνήθως εἶναι παράλληλος πρὸς τὴν ροὴ τοῦ αἵματος, χάνεται ἀντιστοίχως πρὸς τὴν πλάκα καί τοῦτο ἀποδίδεται σὲ κάποια αὐξηση τοῦ εὗρους τῶν κυττάρων, χωρὶς ὅμως μεταβολές τοῦ μήκους των. Ἐπιπλέον, ὁ βαθμὸς ἀλληλοεπικαλύψεως τῶν ἐνδοθηλιακῶν κυττάρων εἶναι μικρότερος παρὰ τὸ ὅτι ὁ ἀριθμὸς τῶν κυττάρων τῶν εὕρισκομένων σὲ ἐπαφὴ μὲ γειτονικά κύτταρα δὲν ἔχει μεταβληθεῖ. Περαιτέρω τὰ ἐνδοθηλιακά κύτταρα φαίνονται λεπτότερα καί προεκτείνουν κυτταροπλασματικὰ ἰνίδια βαθιὰ μέσα στὸ ὑπενδοθήλιο, μεταξὺ τῶν ἀφρωδῶν κυττάρων, γιὰ νὰ διατηρήσουν τὴν ἐπαφὴ τους μὲ τὸ ὑποκείμενο ἔσω ἐλαστικὸ πέταλο.

Τοῦτο προκαλεῖ ἀπώλεια τῆς ἀντιπηκτικῆς ιδιότητος καί συσώρευση αἰμοπεταλίων καί μικροθρομβίων, τὰ ὁποῖα εἶναι ὀπτικῶς ἐμφανῆ στίς ἀθηρωματικῆς στεφανιαῖες ἀρτηρίες, τίς ἀορτῆς καί τίς καρωτίδες κατὰ τὴν διάρκειαν τῶν ἀγγειακῶν ἐγχειρήσεων.

Σὲ πειραματικὰ μοντέλα μὲ χρησιμοποίησιν ὑπερχοληστερινικῆς διαίτας ἡ μεταβολὴ τῆς ὀφειλομένης στὸ ἐνδοθήλιο ἀγγειοχαλάσεως ἐγκαθίσταται πρὶν ἐπισυμβοῦν ὁποιοσδήποτε ὀρατῆς ἀλλοιώσεις στὴ δομὴ τοῦ ἀγγειακοῦ τοιχώματος.

Ὁ προτεινόμενος μηχανισμὸς αὐτῆς τῆς διαταραχῆς πιστεύεται ὅτι εἶναι ἐλάττωσις τῆς ἐκλύσεως NO· ἀπὸ τὸ ἐνδοθήλιο λόγω μεταβολῶν ὀρισμένων λειτουργιῶν μεσολαβουμένων ἀπὸ ὑποδοχεῖς, καί ἡ ἀλληλεπίδρασις τοῦ νιτρικοῦ ὀξειδίου μὲ τίς ὀξειδωμένες λιποπρωτεΐνες χαμηλῆς πυκνότητος (LDL), οἱ ὁποῖες προκαλοῦν τὴν ἀδρανοποίησίν του.

Ἡ ὀξεῖα ἔκθεσις in vitro παρασκευασμάτων ἀγγειακῶν δακτυλίων σὲ LDL ὀδηγεῖ σὲ σημαντικὴ ἐλάττωσις τῆς ἀγγειοχαλάσεως τῆς προκαλουμένης ἀπὸ τὸ νιτρικὸ ὀξείδιο, ἡ ὁποία καί ἀποτρέπεται μὲ τὴν χορήγησιν ἀνταγωνιστῶν τῶν ὑποδοχέων τῆς LDL.

Ἐπὶ πλέον, περαιτέρω ἐνδείξεις τῆς ἀλλοιώσεως τῶν ὑποδοχέων τῆς κυτταρικῆς ἐπιφανείας ἐνισχύονται ἀπὸ παρατηρήσεις, ὅτι ἐμφανίζεται παράδοξη ἀγγειοσυσπα-



στική απάντηση στη χορήγηση άκετυλοχολίνης σε άθηροσκληρωτικά άγγεϊα in vitro και in vivo.

Πρόσφατες έρευνες έχουν αποκαλύψει επίσης τη μεγάλη σημασία του ένδοθηλίου κατά τη διάρκεια προσπαθειών για την αναστροφή ή την παρακώλυση τής εξέλιξως των αλλοιώσεων τής άθηροσκληρώσεως.

Ό προερχόμενος από τὸ ένδοθήλιο παράγων άγγειοδιαστολής, δηλ. τὸ NO· εἶναι δυνατόν νά διαφυλαχθεῖ σε υπερχοληστερινικούς κονίκλους με τήν προσθήκη L-άργινίνης (2,25%) στη διαίτά τους. Τὸ θεραπευτικό αυτό σχήμα έχει συντελέσει στην ελάττωση σχηματισμοῦ τοῦ άθηρώματος σε μείζονα άγγεϊα βάσει ιστολογικῶν παρατηρήσεων. Έλάττωση τῶν λιπιδίων τοῦ όρου έχει αποδειχθεῖ επίσης ὅτι αναστρέφει τήν άπώλεια τής ικανότητας τοῦ ένδοθηλίου νά επιφέρει φυσιολογική άγγειοδιαστολή.

Τέλος, θεραπεία με αναστολεῖς τοῦ μετατρεπτικοῦ ενζύμου βελτιώνει τήν ελάττωση τής προκαλούμενης από τήν άθηροσκλήρωση παραγωγή τοῦ νιτρικοῦ ὀξειδίου και ελαττώνει τὸ βαθμὸ τής άθηροσκληρωτικῆς επεξεργασίας σε πειραματικά πρότυπα.

Η ικανότητα τοῦ άγγειακοῦ ιστοῦ νά συνθέτει προστακυκλίνη ελαττώνεται με τήν ανάπτυξη τής άθηροσκληρώσεως. Ὑπὸ φυσιολογικές συνθήκες ή προστακυκλίνη αὐξάνει τὸ μεταβολισμό τῶν ἐστέρων τής χοληστερόλης στα λεῖα μυϊκά κύτταρα, ελαττώνει τή συσσώρευση χοληστερόλης στα μακροφάγα και ελαττώνει επίσης τήν έκλυση τῶν αὐξητικῶν παραγόντων, τόσο από τὰ ένδοθηλιακά κύτταρα ὅσο και από τὰ λεῖα μυϊκά κύτταρα στὸ άγγειακὸ τοίχωμα.

Η έξαφάνιση τῶν άνωτέρω ιδιοτήτων τής προστακυκλίνης, στίς άνωτέρω έξεργασίες, επαυξάνει τήν ανάπτυξη τῶν άθηροσκληρωτικῶν βλαβῶν, και ή χρησιμοποίηση τοῦ αναλόγου τής προστακυκλίνης Proprost, έχει αποδειχθεῖ ὅτι έχει αντιαθηρωματογόνους ιδιότητες. Επίσης άλλες μελέτες έχουν δείξει ὅτι συνεχής έγχυση αὐτῆς τής ένώσεως ελαττώνει τήν έκλυση μιτογόνων από τὸ ένδοθήλιο, αὐξάνει τὸν μεταβολισμό τής χοληστερόλης από τὰ μακροφάγα κύτταρα και ελαττώνει τήν αναπαραγωγική απάντηση από τὰ λεῖα μυϊκά κύτταρα.

Με τήν ανάπτυξη δυσλειτουργίας τοῦ ένδοθηλίου και τὸν σχηματισμὸ τῶν ταινιοειδῶν έναποθέσεων λιποειδῶν στὸ ένδοθήλιο, παρατηρεῖται συμπαρομαρτοῦσα αύξηση τῶν υπερπηκτικῶν ιδιοτήτων και ελάττωση τής θρομβορυθμιστικῆς ικανότητας τῶν ένδοθηλιακῶν κυττάρων.

Παρατηρεῖται επίσης ὑπορύθμιση τής παραγωγῆς θρομβομοδουλίνης, αύξημένη δραστηκότητα τοῦ παράγοντος Va και τής καταλυτικῆς από τὸν παράγοντα Xa ενεργοποιήσεως τής θρομβίνης. Η σύνθεση τοῦ ιστικοῦ παράγοντος αὐξάνεται ἐν

συνδυασμῶ πρὸς ἐλάττωση τῆς ἰνωδολυτικῆς δραστηριότητος καὶ ταυτόχρονη αὐξηση τοῦ ἀναστολέως ἐνεργοποιητοῦ τοῦ ἱστικοῦ πλασμινογόνου-1.

### Ἕπερπλασία τοῦ ἔσω χιτῶνος καὶ ἐπαναστένωσι (5, 34)

Οἱ ἀποφρακτικῆς ἀρτηριακῆς ἀλλοιώσεις συνήθως ἀντιμετωπίζονται εἴτε μὲ διαυλικὴ ἀγγειοπλαστικὴ εἴτε μὲ παρακαμπτήρια φλεβικὰ μοσχεύματα. Κατὰ τὴ διενέργεια τῆς ἀγγειοπλαστικῆς προκαλεῖται ἐκγύμνωσι τοῦ ἐνδοθηλίου καὶ ἄλλοτε ἄλλου βαθμοῦ βλάβη τῶν λείων μυϊκῶν ἰνῶν.

Ἡ ἐκγύμνωσι τοῦ ἐνδοθηλίου ἀποκαλύπτει τὰ ὑπερπηκτικὰ μόρια τῆς ὑπενδοθηλιακῆς στιβάδας καὶ παρακολουθεῖται ἀμέσως ἀπὸ συγκόλλησι, συσσωμάτωσι τῶν αἰμοπεταλίων καὶ σχηματισμὸ θρόμβου.

Συνεπεία τῆς ἀπώλειας τῶν τροποποιητικῶν αὐξητικῶν ἰδιοτήτων τοῦ ἐνδοθηλίου, τῆς εἰσροῆς τῶν αὐξητικῶν παραγόντων ἀπὸ προσκεκολλημένα στοιχεῖα τοῦ αἵματος καὶ τῆς παρουσίας τῶν ἐνεργοποιημένων παραβλαβέντων λείων μυϊκῶν κυττάρων, τὰ Λ.Μ.Κ. τοῦ μέσου χιτῶνος διεγείρονται, πολλαπλασιάζονται καὶ μεταναστεύουν στὸν ἔσω χιτῶνα, ὅπου ἐπίσης συνεχίζεται ὁ πολλαπλασιασμὸς των μὲ ἀποτέλεσμα τὴν ὑπερπλασία τοῦ ἔσω χιτῶνος.

Κατὰ τὴ διάρκειά τῆς περιόδου αὐτῆς, τοῦ σχηματισμοῦ δηλ. τῆς ὑπερπλασίας τοῦ ἔσω χιτῶνος, τὸ ἐνδοθήλιο ἀναπλάσσεται ἀπὸ τὴς παρυφῆς τῆς ἀρτηριακῆς βλάβης καὶ ἀπὸ τὰ στόμια τῶν *vasa vasorum*, ἐπικαλύπτοντας τὴν περιοχὴ τῆς βλάβης. Ἄπαξ καὶ καλυφθεῖ ἡ ἀνωτέρω περιοχὴ, τὸ ἐνδοθήλιο ἀσχεῖ τὴν τροποποιητικὴν του ἐπίδρασι πᾶνω στὰ Λ.Μ.Κ., τῶν ὁποίων ἡ ἰκανότητι γιὰ πολλαπλασιασμὸ ἐλαττώνεται. Κατὰ τὸ στάδιο αὐτὸ τὰ Λ.Μ.Κ. ἀρχίζουν νὰ συνθέτουν καὶ νὰ ἐναποθέτουν μιὰ πολυσύνθετη θεμέλιου οὐσίας τοῦ συνδετικοῦ ἱστοῦ. Τὸ τελικὸ ἀποτέλεσμα αὐτῆς τῆς βλάβης εἶναι μιὰ ἰνοκυτταρικὴ ἀλλοίωσι ποὺ ἀποκαλεῖται ὑπερπλασία τοῦ ἔσω χιτῶνος. Οἱ ἀλλοιώσεις αὐτῆς χαρακτηρίζονται ἀπὸ ἓνα εὐρὸ φάσμα.

Ὁ σχηματισμὸς τῆς ἀλλοιώσεως εἶναι δυνατὸν νὰ ἐπιβραδυνθεῖ σὲ τέτοιον βαθμὸ ὥστε νὰ θεωρεῖται μιὰ γενικῆς φύσεως ἀντίδρασι τοῦ ἀγγειακοῦ τοιχώματος στὴ βλάβη, ἢ εἶναι δυνατὸν νὰ ἐξελίσσεται μὲ τελικὸ ἀποτέλεσμα ἐγκατάστασι ἐπαναστένωσις. Τὸ ὑπερκείμενο τῆς ὑπερπλασίας τοῦ ἔσω χιτῶνος ἐνδοθήλιο ἔχει ἀποδειχθεῖ ὅτι εἶναι δυσλειτουργικὸ, καὶ μὲ τὴν πάροδο τοῦ χρόνου ὑφίσταται σημαντικῆς ἀλλοιώσεις.

Ἀρχικῶς τὸ ἀναγεννώμενο ἐνδοθήλιο ἔχει σημαντικὰ ἐλαττωμένη ἰκανότητι νὰ ἐκλύει τὸν ἐνδοθηλιακὸ παράγοντα ἀγγειοχαλάσεως. Τοῦτο φαίνεται ὅτι ὀφείλεται στὴν ἀπώλειά τοῦ διεγέρτου τῆς συνθέσεως καὶ ἐκλύσεως τοῦ ἀνωτέρω παράγοντος.

Είναι ενδιαφέρον ότι η διαταραχή αυτή της λειτουργίας του ένδοθελίου εμφανίζει μια διαδοχική βελτίωση με την πάροδο του χρόνου, καθ' όσον εντός 16 εβδομάδων σε πειραματόζωα παρατηρείται ουσιαστική επανεμφάνιση της λειτουργίας των ένδοθελιακών κυττάρων και η προκαλούμενη από ΝΟ· άγγειοχάλαση, επάγεται με όλους τους διεγέρτες.

Η ικανότητα του ένδοθελίου να επηρεάζει την αύξηση των λείων μυϊκών κυττάρων έχει παρακινήσει πολλούς έρευνητές να έμφυτεύσουν ένδοθελιακά κύτταρα στην περιοχή της άγγειοπλαστικής, προσπαθώντας έτσι να αναστείλουν την υπερπλαστική αντίδραση του ένδοθελίου.

Έν τούτοις οι άνωτέρω τεχνικές έμφυτεύσεως παρακολουθούνται από μικρή μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και υπάρχουν άμφιβολίες εάν η άνωτέρω τεχνική έχει τη δυνατότητα να μεταβάλλει την εξέλιξη και την έκταση της υπερπλαστικής αντιδράσεως του έσω χιτώνας.

Η εισαγωγή ένδοαυλικών ένθεμάτων (Stents) έχει θεωρηθεί ως δυνατό μέσο για τη βελτίωση της βατότητας δυσχερών περιπτώσεων έπειτα από άγγειοπλαστική. Παρά ταύτα τα ένθεματα αυτά εμπλέκονται στην υπερπλαστική διεργασία του έσω χιτώνας.

Η χρησιμοποίηση βιολογικώς άποδομηθέντων ένδοπροθέσεων ή η επίστρωση των ένδαγγειακών αυτών ένδοπροθεμάτων με ένδοθελιακά κύτταρα για τη μείωση της αντιδράσεως του έσω χιτώνας, εύρίσκεται υπό αξιολόγηση και είναι πολύ νωρίς για τη συναγωγή όριστικών συμπερασμάτων.

### Άρτηριακά παρακαμπτήρια μοσχεύματα (5, 35, 36)

Η χρησιμοποίηση της έσω μαστικής άρτηρίας ως παρακαμπτηρίου μοσχεύματος στη στεφανιαία χειρουργική έχει σημαντικά αύξηθει κατά τα τελευταία έτη και από πολλές απόψεις έχει άποδειχθεί ότι είναι άνωτερο μόσχευμα από τη σαφηνή φλέβα.

Από γενικότερας απόψεως τó άγγειακό ένδοθήλιο της έσω μαστικής άρτηρίας δέν υπόκειται σε μηχανική βλάβη κατά τη διάρκεια της επεμβάσεως και διατηρείται κατά την έμφύτευση.

Τά μοσχεύματα αυτά δέν αναπτύσσουν σημαντική υπερπλασία του έσω χιτώνας και δέν φαίνεται ότι είναι εύπρόσβλητα από μεταγενέστερη ανάπτυξη άθηροσκληρώσεως.

Έν αντίθεσει πρòς τη σαφηνή φλέβα, η έσω μαστική άρτηρία έχει πολλά διακριτά πλεονεκτήματα.



Ἡ δραστηριότητα τοῦ τοπικοῦ μετατρεπτικοῦ ἐνζύμου τῆς ἀγγειοτασίνης εἶναι περισσότερο ἐκσεσημασμένη στή σαφηνή φλέβα ἀπὸ ὅ,τι στή μαστική ἀρτηρία, μὲ ἀποτέλεσμα μεγαλύτερη διάσπαση τῆς βραδυκινίνης καὶ ἀγγειοτασίνης I στή σαφηνή φλέβα, ἐν συγκρίσει πρὸς τὴν ἔσω μαστική ἀρτηρία.

Ἡ παραγωγή τοῦ NO· εἶναι μικρότερη στή σαφηνή φλέβα ἀπὸ ὅ,τι στὴν ἔσω μαστική ἀρτηρία, καὶ ἡ σαφηνῆ φλέβα ἀπαντᾷ καλύτερα στὴν ἐνδοθηλίην ἀπὸ ὅ,τι οἱ ἀρτηρίες.

Ἡ παραγωγή NO· ἐπάγεται ἀπὸ παράγωγα τῶν αἰμοπεταλίων, ὅπως ἡ ADP, στὴν ἔσω μαστική ἀρτηρία, ὅχι ὅμως στή σαφηνή φλέβα. Περαιτέρω ἡ ἔσω μαστική ἀρτηρία αὐξάνει τὴν παραγωγή NO· καὶ προστακυκλίνης ὡς ἀπάντηση σὲ πολλοὺς ἄλλους διεγέρτες σὲ μεγαλύτερο βαθμὸ ἀπὸ τὴ σαφηνή.

Ὡς ἐκ τούτου ἡ ἔσω μαστική ἀρτηρία ἐμφανίζει μεγαλύτερη ἀγγειοχάλαση λόγω τῆς παραγωγῆς NO· καὶ προστακυκλίνης καὶ περισσότερο ἀποτελεσματικὴ ἀναστολὴ τῆς ἐνεργοποίησεως τῶν αἱματοπεταλίων βραχυπρόθεσμος.

Οἱ ἀνωτέρω ιδιότητες ἔχουν καταστήσει μακροπρόθεσμος τὴν ἔσω μαστική ἀρτηρία ἰδανικότερο μὸσχευμα συγκριτικὰ μὲ τὴ σαφηνή φλέβα.

### **Φλεβικὰ παρακαμπτήρια μοσχεύματα (5, 35, 36)**

Τὰ αὐτόχθονα φλεβικὰ μοσχεύματα, τὰ ὁποῖα χρησιμοποιοῦνται ὡς ἀορτοστεφανιαῖα καὶ ὡς περιφερικὰ ἀγγειακὰ μοσχεύματα, ἐμφανίζουν διαφόρου βαθμοῦ βλάβες κατὰ τὴ διάρκειά τῆς ἀρχικῆς λήψεως διατηρήσεως καὶ ἐμφυτεύσεώς των.

Ὁ βαθμὸς αὐτῆς τῆς βλάβης ἦταν ἀρχικῶς τόσο σοβαρὸς, ὥστε θεωρεῖτο ὅτι εἶχε γίνῃ σχεδὸν πλήρης ἀπογύμνωση τοῦ ἐνδοθηλίου, ὅταν τὸ φλεβικὸ μὸσχευμα παρεντίθετο στὴν ἀρτηριακὴ κυκλοφορία.

Πρόοδοι στὴν τεχνικὴ ἔχουν καταστήσει τώρα ἐλάχιστη τὴ βλάβη τοῦ ἐνδοθηλίου κατὰ τὴ λήψη τοῦ μοσχεύματος μέχρι τῆς ἐμφυτεύσεως.

Ἡ σημασία τούτου ἔχει ἀποδειχθεῖ ἀπὸ πρόσφατες μελέτες, οἱ ὁποῖες ἔδειξαν ὅτι ὁ βαθμὸς τῆς βλάβης τοῦ ἐνδοθηλίου συσχετίζεται καλῶς μὲ τὴ μεταγενέστερη ἀνάπτυξη ὑπερπλασίας τοῦ ἔσω χιτῶνος μετὰ τὴν παρένθεσή του στὴν κυκλοφορία.

Γενικῶς ἡ ἐπεξεργασία αὐτὴ αὐτοπεριορίζεται ἐντὸς περίπου ἑνὸς ἔτους ἀπὸ τῆς ἐμφυτεύσεως. Ἐν τούτοις, τὰ φλεβικὰ μοσχεύματα εἶναι δυνατὸν νὰ ἐμφανίσουν στενώσεις καθ' οἷονδήποτε χρόνον μετὰ τὴν ἐμφύτευσή τους καὶ οἱ μηχανισμοὶ ποὺ διέπουν τὴν ἀνωτέρω βιολογικὴ συμπεριφορὰ χρῆζουν περαιτέρω διευκρινίσεως.

Τὸ ἐνδοθῆλιο τῶν φλεβικῶν παρακαμπτηρίων μοσχευμάτων εἶναι σημαντικὰ δυσλειτουργικὸ, λόγω ἀπώλειας τῆς ἐπιτυγχανομένης μέσω τοῦ NO· ἀγγειοχάλασεως,

τῆς ἐλαττώσεως τῆς ἐκλύσεως προστακυκλίνης καὶ τῆς ἰνωδολυτικῆς δραστηριότητος. Παρὰ τὸ ὅτι ἀρχικῶς ὑπετέθη ὅτι στὰ *in situ* μοσχεύματα διατηρεῖτο καλύτερα τὸ ἐνδοθῆλιο, κλινικὲς μελέτες ἔδειξαν ὅμοια συχνότητα βατότητας, τόσο μὲ τὴν τεχνικὴν *in situ* ὅσο καὶ μὲ τὰ ἀνεστραμμένα μοσχεύματα.

### Ἐπιταχυνόμενη ἀθηροσκλήρωση (5, 34)

Ἡ πρόωρη ἀπόφραξη ἀγγείων λόγω τῆς ἀναπτύξεως ἀθηροσκληρώσεως σὲ καρδιακὰ μοσχεύματα, στεφανιαῖα φλεβικὰ παρακαμπτήρια μοσχεύματα καὶ σὲ περισχῆς τῆς ἀγγειοπλαστικῆς φαίνεται ὅτι ὀφείλεται στὴν ἀνάπτυξη μιᾶς ταχείας προοδευτικῆς καὶ ἱστολογικῶς διακριτῆς ἀπὸ τὴν ἀθηροσκλήρωση ἐπεξεργασίας, τοῦ ἔχει ἀποκληθεῖ «ἐπιταχυνόμενη ἀθηροσκλήρωση».

Ἡ μορφή αὐτῆ τῆς ἀθηροσκληρώσεως εἶναι μορφολογικῶς διαφορετικὴ ἀπὸ τὴν αὐτομάτως ἀναπτυσσόμενη ἀθηροσκλήρωση, κατὰ τὸ ὅτι οἱ ἀλλοιώσεις εἶναι διάχυτες, περισσότερο συγκεντρικές, μὲ μεγαλύτερη κυτταροβρίθεια, ποικίλλοντα βαθμὸν λιπιδιακῶν ἐναποθέσεων καὶ διηθήσεις ἀπὸ μονοκύτταρα (4).

Ὁ κρίσιμος ἐναυσματικὸς παράγων γιὰ τὸ σχηματισμὸ τῆς ἐπιταχυνόμενης ἀθηροσκληρώσεως εἶναι ἡ ἐνδοθηλιακὴ βλάβη, εἴτε πρόκειται περὶ μηχανικῆς, ὅπως στὴν περίπτωσιν τῆς ἀγγειοπλαστικῆς καὶ τῶν φλεβικῶν παρακαμπτηρίων μοσχευμάτων, εἴτε περὶ ἀνοσολογικῆς, ὅπως στὴν περίπτωσιν τῆς μεταμοσχεύσεως καρδιάς.

Ἄν καὶ τὸ σύνδρομο τῆς ἐπιταχυνόμενης ἀθηροσκληρώσεως συμμερίζεται πολὺ ἀπὸ τὰ παθοφυσιολογικὰ γνωρίσματα τῆς ὑπερπλασίας τοῦ ἔσω χιτῶνος, ἐν τούτοις οἱ κύριοι παράγοντες φαίνεται πιθανὸν νὰ εἶναι τὰ ἐνεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα (ἰδιαίτερος τὰ CD-4 βοηθητικὰ T-λεμφοκύτταρα). Ἐπιπροσθέτως, τὸ ἐπικαλύπτον ἐνδοθῆλιο ἐπὶ ἐπιταχυνόμενης ἀθηροσκληρώσεως ἐκφράζει ἀντιγόνα τῆς τάξεως II, HLA-DR, τὰ ὅποια δὲν παρατηροῦνται ἐπὶ αὐτομάτου ἀθηροσκληρώσεως.

Ἐπὶ τοῦ παρόντος ὑπάρχουν λίγες πληροφορίες γιὰ τὴν ἀλληλουχία τῶν παθοφυσιολογικῶν διεργασιῶν ποὺ ὀδηγοῦν στὴν ἐπιταχυνόμενη ἀθηροσκλήρωση καὶ λίγες στρατηγικὲς γιὰ τὸν ἔλεγχον τοῦ προβλήματος αὐτοῦ.

### Ἄρτηριακὴ ὑπέρταση (5, 35, 36)

Οἱ προερχόμενοι ἀπὸ τὸ ἐνδοθῆλιο ἀγγειοκινητικοὶ παράγοντες εἶναι σημαντικοὶ γιὰ τὴν παθογένεια τῆς ἀρτηριακῆς ὑπερτάσεως. Γιὰ τὴν ὁμοιοστασία τῆς ἀρτηριακῆς πίεσεως τῶν θηλαστικῶν ἀπαιτεῖται βασικὴ ἔκκριση τοῦ EDRF/NO. Ἄναστολή τῆς ἐκκρίσεως τοῦ NO ἀυξάνει τὴν ἀρτηριακὴν πίεσιν καὶ οἱ ἐνεργοποιοὶ παρά-



γοντες τῆς παραγωγῆς NO· ἐλαττώνουν τὴν ἀρτηριακὴν πίεση. Περαιτέρω ἡ παρουσία τῶν τοπικῶν μετατρεπτικῶν ἐνζύμων τῆς ἀγγειοτασίνης ἐπηρεάζει τὴ φυσιολογικὴ ἀρτηριακὴ πίεση μὲ τὴν παραγωγή τῆς ἀγγειοτασίνης-II, (μιᾶς ἀγγειοσυσπαστικῆς οὐσίας) καὶ τὴν αὐξηση τῆς ἀποδομῆσεως τῆς βραδυκινίνης, μιᾶς οὐσίας ποὺ συμβάλλει στὴν ἔκλυση τοῦ EDRF/NO·. Παρὰ τὸ ὅτι ἡ στιβάδα τῶν ἐνδοθηλιακῶν κυττάρων εἶναι ἄθικτη στὴν ἀρτηριακὴ ὑπέρταση, παρατηροῦνται μεταβολές τῆς διαπερατότητάς των καὶ τοῦ σχήματός των, καὶ αὐξηση τῆς ἀναδιπλώσεως καὶ τῆς πυκνότητάς των.

Σὲ ὑπερτασικοὺς ἀσθενεῖς παρατηρεῖται μεγαλύτερη συχνότητα συγκολλήσεως τῶν κυττάρων τοῦ αἵματος, ὅπως τῶν κοκκιοκυττάρων, τῶν μονοκυττάρων καὶ τῶν λεμφοκυττάρων, ἰδιαίτερος μάλιστα στὸ ἀγγειακὸ δίκτυο τοῦ ἐγκεφάλου ἢ συγκόλληση τῶν αἰμοπεταλίων.

Τὸ ὑπενδοθήλιο τῶν ὑπερτασικῶν ἀγγείων καθίσταται παχύτερο, ἀλλὰ ἡ ἀλλοίωση αὐτὴ δὲν φαίνεται ὅτι ἐπηρεάζει τὴν ἰκανότητα διαχύσεως τῶν ἐκλυομένων ἀπὸ τὸ ἐνδοθήλιο ἀγγειοκινητικῶν παραγόντων στὴ στιβάδα τῶν λείων μυϊκῶν κυττάρων.

Σὲ περιπτώσεις ὀξείας ἀρτηριακῆς ὑπερτάσεως πειραματοζῶων ἢ ἐξαρτώμενη ἀπὸ τὸ ἐνδοθήλιο ἀγγειοδιαστολὴ ἐξαφανίζεται, πιθανώτατα λόγω τῆς παρουσίας ἐλευθέρων ριζῶν τοῦ ὀξυγόνου, διότι εἶναι δυνατὸν νὰ ἀποκατασταθεῖ μὲ τὴ χορήγηση ἐκκαθαριστικῶν οὐσιῶν τῶν ἐλευθέρων ριζῶν. Σὲ χρονίως ὑπερτασικὰ πειραματόζωα καὶ σὲ ἀσθενεῖς μὲ ἰδιοπαθὴ ἀρτηριακὴ ὑπέρταση ἢ προκαλούμενη ἀπὸ διεγέρτες τῆς ἐκλυόμενης ἀπὸ τὸ ἐνδοθήλιο ἀγγειοδιαστολῆς εἶναι ἐλαττωμένη. Περαιτέρω ἢ βασικὴ ἔκκριση EDRF/NO· φαίνεται ἐπίσης ὅτι εἶναι ἐλαττωμένη.

Ἄλλὰ καὶ ἄλλοι ἐξαρτώμενοι ἀπὸ τὸ ἐνδοθήλιο ὁμοιοστατικοὶ μηχανισμοὶ εἶναι ἐλαττωματικοί, ὅπως ἡ ἐξαρτώμενη ἀπὸ τὴν αἱματικὴ ροὴ ἀγγειοδιαστολὴ στὸ περιφερικὸ ἀγγειακὸ δίκτυο. Σὲ ἀνθρώπους, ἡ βαρύτητα τῆς ἀρτηριακῆς πιέσεως εἶναι δυνατὸν νὰ ἔχει σχέση ἀντιστρόφως ἀνάλογη μὲ τὸ βαθμὸ τῆς προκαλουμένης ἀγγειοδιαστολῆς ἀπὸ τὸ δυσλειτουργικὸ ἐνδοθήλιο. Ἐν τούτοις, ἡ ἀντιὑπερτασικὴ θεραπεία σὲ κόνιλους ἔχει ἀποδειχθεῖ ὅτι ἀποκαθιστᾷ τὴν προκαλούμενη ἀπὸ τὸ ἐνδοθήλιο ἀγγειοδιαστολὴ, εὔρημα ἐνδεικτικὸ ὅτι, ὑπὸ ὀρισμένες συνθήκες, ἡ δυσλειτουργία τοῦ ἐνδοθηλίου μπορεῖ νὰ εἶναι ἢ συνέπεια καὶ ὄχι τὸ αἶτιο τῆς παθολογίας. Παράλληλως πρὸς τὴν ἀπώλεια τῆς προκαλουμένης ἀπὸ τὸ ἐνδοθήλιο ἀγγειοδιαστολῆς, παρατηρεῖται ἐπαυξημένη ἀγγειοσυσπασση, ἢ ὁποία ὀφείλεται στὴ σύνθεση καὶ τὴν ἔκλυση ἀπὸ τὸ ἐνδοθήλιο τῆς ἀγγειοσυσπαστικῆς προσταγλανδίνης H<sub>1</sub>.



**Διαβήτης (5)**

Ἡ δυσλειτουργία τοῦ ἔνδοθελίου θεωρεῖται ἔνδογενῆς παράγων γιὰ τὴν παθογένεια τῆς διαβητικῆς ἀγγειοπάθειας. Ὁ διαβήτης χαρακτηρίζεται ἀπὸ πάχυνση τῆς ἀγγειακῆς βασικῆς μεμβράνης, πολλαπλασιασμὸ τῶν ἔνδοθλιακῶν κυττάρων, ἔστιακὴ ἀπογύμνωση καὶ ἀλλοίωση τοῦ σχήματος τῶν ἔνδοθλιακῶν κυττάρων. Ἐπιπλέον παρατηρεῖται ἀλξημένη προσκόλληση κοκκιοκυττάρων καὶ αἰμοπεταλίων στὸ ἔνδοθῆλιο. Πρόσφατες ἐνδείξεις ὑποδηλώνουν ὅτι συνυπάρχει ἐλάττωση τῆς προκαλουμένης ἀπὸ τὸ ἔνδοθῆλιο ἀγγειοδιαστολῆς, ἀν καὶ ἄλλες μελέτες δὲν ἔχουν ἐπιβεβαιώσει τὸ ἀνωτέρω εὔρημα. Τοιοῦτοτρόπως ἐπὶ τοῦ παρόντος ὑπάρχει διχογνωμία σχετικὰ μὲ τὸ ἐὰν ἡ ἐξαρτώμενη ἀπὸ τὸ ἔνδοθῆλιο ἀγγειοδιαστολὴ εἶναι ἐλαττωμένη στὸ διαβήτη.

Εἶναι γνωστὸ, ἐν τούτοις, ὅτι ἡ ὑπεργλυκαιμία προκαλεῖ μεταβολὲς τῆς ἐξαρτώμενης ἀπὸ τὸ ἔνδοθῆλιο ἀγγειοδιαστολῆς διὰ μέσου τῆς παραγωγῆς ἀγγειο-συσπαστικῶν προστανοειδῶν καὶ ἐλευθέρων ριζῶν ὀξυγόνου καὶ ὅτι τὰ προχωρημένα τελικὰ στάδια προϊόντων γλυκοζυλίωσης, ποὺ παράγονται ἀπὸ τὴ γλυκοζυλίωση τῶν πρωτεϊνῶν, ἔχουν τὴ δυνατότητα νὰ ἀναστέλλουν τὴν παραγωγή τοῦ NO. Πλὴν τῆς παραγωγῆς ὅμως τῶν ἀγγειοσυσπαστικῶν προστανοειδῶν, καὶ ἡ παραγωγή προστακυκλίνης ἐλαττώνεται στοὺς διαβητικούς, καὶ οἱ ἀπαντήσεις τῶν ἀγγείων τόσο στὴν προστακυκλίνη ὅσο καὶ στὴν PGE-I εἶναι ἐλαττωμένες. Ἡ ἐλάττωση αὐτὴ πιθανῶς ὀφείλεται σὲ μεταβολὲς τῶν α-ἀδρενεργικῶν ὑποδοχέων.

**Σπασμὸς τῶν στεφανιαίων ἀρτηριῶν (5, 36, 37)**

Ἀγγειόσπασμος ἀποκαλεῖται ἡ παθολογικὴ ἢ ἡ παρατεταμένη ἀγγειοσυσπαστικὴ ἀπάντηση ἑνὸς ἀγγείου σὲ ἓνα ἐρέθισμα. Στὴ στεφανιαία κυκλοφορία ἀγγειοσυσπαστικὲς ἀπαντήσεις παρατηροῦνται στὴν ἀγγειοκινητικὴ (variant angina) στηθάγχη μετὰ ἀπὸ ἔμφραγμα τοῦ μυοκαρδίου καὶ στὶς θέσεις στενώσεως τῶν στεφανιαίων ἀρτηριῶν.

Ἡ δυσλειτουργία τοῦ ἔνδοθελίου ἀποτελεῖ μέρος τῆς παθοφυσιολογίας τῶν κατστάσεων αὐτῶν.

Ἐλάττωση τῆς ἐκ τοῦ ἔνδοθελίου ἐξαρτώμενης διαστολῆς καὶ ἐξαφάνιση τῆς δυνατότητας τῆς συνθέσεως προστακυκλίνης στὰ στεφανιαῖα ἀγγεῖα εἶναι δυνατόν νὰ προκληθεῖ ἀπὸ ἀρτηριακὴ ὑπέρταση, διαβήτη, ἢ διαβήτη καὶ ἀθηροσκλήρωση. Ἐπιπλέον φαίνεται ὅτι παρατηρεῖται παράδοξη ἀγγειοκινητικὴ ἀπάντηση στὴν ἀκετυλοχολίνη καὶ ἄλλα χολομιμητικὰ φάρμακα στὰ ἀθηροσκληρωτικὰ ἀγγεῖα, ὅπως

επίσης και αναστροφή τῆς προκαλουμένης ἀπὸ τὴ σεροτονίνη ἀγγειοδιαστολῆς σὲ φυσιολογικὰ ἄτομα, σὲ ἀγγειοσυσπαστικὴ ἀπάντηση σὲ ἀθηροσκληρωτικὰ ἄτομα. Παρατηρεῖται ἐπίσης ἀναστολὴ τῆς ὀφειλομένης στὴν αἱματικὴ ροὴ ἀγγειοδιαστολῆς ποὺ πολλαπλασιάζεται ἀντικαθίσταται ἀπὸ ἀγγειοσύσπαση.

Ἄλλοι μεσοπλαθητικοὶ παράγοντες συμμετέχοντες στὴν ἐμφάνιση τῆς ἀγγειοσυσπάσεως τῶν στεφανιαίων ἀρτηριῶν, συμπεριλαμβάνουν τὰ ἀγγειοσυσπαστικὰ προστανοειδῆ, τὶς ἐλεύθερες ρίζες ὀξυγόνου, καὶ ἀγγειοσυσπαστικούς παράγοντες ἐκλυόμενους ἀπὸ τὸ ἐνδοθήλιο.

Ἐνδιαφέρον εἶναι τὸ εὔρημα ὅτι οἱ πυκνότερες τῆς ἐνδοθηλίνης εἶναι αὐξημένες στὴ στεφανιαία κυκλοφορία κατὰ τὴν ἄμεση, μετὰ ἀπὸ στεφανιαῖο ἀγγειόσπασμο περίοδο. Ἄν καὶ δὲν ὑπάρχουν ἄμεσες ἐνδείξεις ὅτι ἡ ἐνδοθηλίνη ἐνοχοποιεῖται γιὰ τὸν στεφανιαῖο ἀγγειόσπασμο, πρόσφατες παρατηρήσεις ἀπὸ τὸν Kityotaka καὶ τοὺς συνεργάτες στὴν Ἰαπωνία ἔδειξαν ὅτι ἡ δραστηριότητα τοῦ NO· στοὺς καπνιστὲς εἶναι ἐλαττωμένη ἐν ἡρεμία καὶ κατόπιν διεγέρσεως μὲ ἀκετυλοχολίνη καὶ παρατηρεῖται ὑπερευαισθησία τῶν στεφανιαίων ἀρτηριῶν στὴν ἀγγειοδιασταλτικὴ δράση τῆς νιτρογλυκερίνης καὶ ἀγγειοσύσπαση μετὰ τὴ χορήγηση ἀκετυλοχολίνης.

Τὰ ἀνωτέρω εὑρήματα εἶναι ἐνδεικτικὰ ὅτι τὸ κάπνισμα ἐπηρεάζει δυσμενῶς τὴ ρυθμιστικὴ δράση τοῦ νιτρικοῦ ὀξειδίου στὶς στεφανιαῖες ἀρτηρίες τῶν ἀνθρώπων.

#### Ἄγγειόσπασμος τῶν ἐγκεφαλικῶν ἀρτηριῶν (5, 36)

Ἐπειτα ἀπὸ μιὰ ὑπαραχνοειδῆ αἱμορραγία πολλοὶ ἀσθενεῖς παρουσιάζουν ἐγκεφαλικὸ ἀγγειόσπασμο καὶ ἐλαττωμένη αἱμάτωση τοῦ ἐγκεφάλου. Τὸ μέγεθος τῆς ὑπαραχνοειδοῦς αἱμορραγίας συμβαδίζει μὲ τὸ βαθμὸ τοῦ ἀγγειόσπασμου. Οἱ ἐπακριβεῖς μηχανισμοὶ τῶν ὁδῶν μὲσω τῶν ὁποίων ἐπισυμβαίνει ὁ ἀγγειόσπασμος αὐτὸς δὲν εἶναι γνωστοί.

Ἐχουν ἐνοχοποιηθεῖ ἡ ἐλαττωμένη σύνθεση τῆς προστακυκλίνης, ἡ αὐξηση τῶν λευκοτριενίων, ἡ ἀδρανικοποίηση διὰ τῆς αἰμοσφαιρίνης τοῦ NO·, ἡ ἔκλυση ἐνδοθηλίνης, ἐλευθέρων ριζῶν ὀξυγόνου καὶ ἡ ἀποδιοργάνωση τῆς λειτουργίας τῶν ἰοντικῶν διαύλων.

Σὲ πειραματικὰ πρότυπα ἐγκεφαλικοῦ ἀγγειοσπασμοῦ ἡ ἐκ τοῦ ἐνδοθηλίου ἐξαρτώμενη ἀγγειοδιαστολὴ λόγω δράσεως τῆς θρομβίνης, τῆς ἀργινινούχου βαζοπρεσίνης καὶ τῆς ATP ἐλαττώνεται. Ἐπὶ πλέον, παρατηρεῖται αὐξημένος ἀγγειακὸς τόνος μετὰ ἀπὸ χορήγηση σεροτονίνης καὶ προστανοειδῶν. Κατὰ τὴν ὑπαραχνοειδῆ αἱμορραγία τὸ ἐνδοθήλιο ὑφίσταται ταχεῖς μορφολογικὲς μεταβολές μὲ αὐλάκωση τῶν ἐνδοθηλιακῶν κυττάρων, ὑπενδοθηλιακὸ οἴδημα καὶ αὐξηση τῆς διαπερατότη-



τάς των. Δὲν ἔχει ἀκόμη ἐξιχνιασθεῖ ἐὰν οἱ φυσικὲς αὐτὲς μεταβολὲς εἶναι τὸ αἷτιο ἢ οἱ συνέπειες ἀπαντήσεων ἐκ μέρους ἐνὸς δυσλειτουργικοῦ ἐνδοθηλίου.

Ἡ ὑπαραχνοειδῆς αἱμορραγία συνδέεται ἐπίσης μὲ ὀξεῖα συστηματικὴ ὑπέρταση καὶ ἡ διαταραχὴ αὐτὴ συνοδεύεται ἀπὸ γενικευμένη ἀπώλεια τῆς ἐξαρτώμενης ἀπὸ τὸ ἐνδοθήλιο ἀγγειοδιαστολῆς, πιθανότατα ὀφειλόμενη στὶς ἐλεύθερες ρίζες ὀξυγόνου.

Ἐν τούτοις πρόσφατες ἔρευνες ὑποδηλώνουν ὅτι ἡ ὀξεῖα ἀρτηριακὴ ὑπέρταση, ἡ παρατηρούμενη κατὰ τὴν ὑπαραχνοειδῆ αἱμορραγία, εἶναι δυνατὸν νὰ ἐλεγχθεῖ μὲ ἀναστολεῖς τοῦ μετατρεπτικοῦ ἐνζύμου τῆς ἐνδοθελίνης.

### Ἄγγειακὸ ἐνδοθήλιο — Μόρια προσκολλήσεως καὶ βιολογικὴ συμπεριφορὰ νεοπλασμάτων (3, 27, 28)

Ἡ πολὺπλοκὴ ἐπεξεργασία τῆς ἀναπτύξεως τῶν ὄγκων καὶ οἱ μεταστάσεις των χαρακτηρίζονται ἀπὸ τὰ στάδια 1) τῆς ἀναπτύξεως τοῦ ὄγκου καὶ τῆς ἀποσπάσεως νεοπλασματικῶν κυττάρων, 2) τῆς μετανάστευσή των στὰ λεμφικὰ ὄργανα καὶ τῆς μικροαγγειακῆς περιοχῆ, 3) τὴν ἀλληλεπίδρασή των μὲ ἀτομικὰ κύτταρα τοῦ αἵματος, 4) τῆς μετανάστευσή των στὸ παρέγχυμα τῶν διαφόρων ὀργάνων καὶ 5) τὴν ἀνάπτυξιν τοῦ ὄγκου στὴν ἐστία τῶν μεταστάσεων.

Ὑπάρχουν σοβαρὲς ἐνδείξεις ὅτι τὰ μόρια προσκολλήσεως διαδραματίζουν διπλὸ ρόλο στὴν ἀνάπτυξη-διηθητικότητά τοῦ ὄγκου καὶ τὶς μεταστάσεις του καὶ ὅτι συμβάλλουν οὐσιωδῶς στὰ προαναφερθέντα διαδοχικὰ πολλαπλὰ στάδια.

Τὸ ἀρχικὸ βῆμα στὶς καρκινωματώδεις μεταστάσεις εἶναι ἡ ἀπόσπασιν κυττάρων ἀπὸ τὸν πρωτοπαθῆ ὄγκο, φαινόμενο ποὺ χαρακτηρίζεται ὡς μεταστατικὴ δραστηριότητα.

Πράγματι ὑπὸ φυσιολογικὲς συνθήκες μὲ ἐπαρκὴ δραστηριότητα τῶν καθεδρινῶν, τὰ νεοπλασματικὰ κύτταρα δὲν ἔχουν τὴ δυνατότητα νὰ ἀποχωρισθοῦν ἀπὸ τὴν συμπαγὴ μάζα τοῦ ὄγκου, λόγω τῆς στερεᾶς συνοχῆς μεταξύ των. Μόνο κατὰ τὸ στάδιο τῆς ἀπενεργοποιήσεως ἢ ἀδρανοποιήσεως τῶν καθεδρινῶν εἶναι δυνατὸν τὰ κύτταρα αὐτὰ νὰ ἀποσπασθοῦν ἀπὸ τὸ συμπαγὲς νεοπλασματικὸ μὲνιωμα καὶ νὰ διασπαροῦν μέσα στὸ κυκλοφοροῦμενο αἷμα.

Στὴν πραγματικότητά ἐλάττωσις τῆς ἀνοσοδραστηριότητος τῆς E-καθεδρίνης σχετιζόμενη πιθανῶς πρὸς τὴν ἐξαφάνισιν ἢ τὴ συχνὴ ἀδρανοποίησιν τῶν σωματικῶν ἀλληλίων τοῦ γονιδίου τῆς, ἔχει παρατηρηθεῖ σὲ ἓνα μεγάλο φάσμα κακοήθων ὄγκων συμπεριλαμβανομένου τοῦ καρκίνου τῆς κεφαλῆς καὶ τοῦ τραχήλου, τῶν πνευμόνων, μαστοῦ, προστάτου, οἰσοφάγου, στομάχου καὶ τοῦ ὀρθοσιγμοειδοῦς.

Κλινικές μελέτες υποδηλώνουν ότι η απώλεια της λειτουργίας των καθεδρινών, έχει άμεση συσχέτιση με τη διηθητικότητα και μεταστάσεις των όγκων.

Στό καρκίνωμα του στομάχου οι λίαν διαφοροποιημένοι όγκοι διατηρούν γενικώς όμοιογενή και ισχυρά έκφραση της E-καθεδρίνης, ενώ σε άδιαφοροποίητους διηθητικούς όγκους ή έκφραση της καθεδρίνης είναι αλλοιωμένη ή και έχει εξαφανισθεί τελείως. Έκτίμηση της κυτταρικής έκφράσεως των μορίων προσκολλήσεως ή μέτρηση των ατομικών επιπέδων των διαλυτών υποδοχέων τους είναι δυνατόν να διευκολύνει τη διάγνωση και να αξιολογήσει την προγνωστική ακρίβεια των νεοπλασμάτων.

Π.χ. στο κακόηθες μελάνωμα η έκφραση τόσο της E όσο και της P-σελεκτίνης, όπως επίσης και των α-1 ιντεγκρινών, συσχετίζονται αρνητικώς με το ελεύθερο νοσήσεως μεσοδιάστημα, εύρημα που υποδηλώνει ότι η αντίχνευση αυτών των μορίων είναι δυνατόν να επιτρέπει τον προσδιορισμό των υποομάδων εκείνων των ασθενών με μελάνωμα, που είναι επιρρεπείς για την ανάπτυξη μεταστάσεων.

Περαιτέρω, τα επίπεδα της σελεκτίνης σε καρκίνωμα του όρθου και του παχέος έντερου μπορεί να παράσχουν χρήσιμες πληροφορίες για τη διάγνωση παρουσίας ήπατικών μεταστάσεων.

Επίσης τα επίπεδα έκφράσεως του m-RNA των E-καθεδρινών σε τέτοιους όγκους είναι δυνατόν να προδικάσουν την κλινική έκβαση. Στις μεταμοσχεύσεις τα επίπεδα των διαλυτών κυκλοφορούμενων μορίων προσκολλήσεως (E-σελεκτινών, VCAM-1 και ICAM-1) στον όρδ και ιδιαιτέρως στη χολή και στα ούρα, όπως και η επαγωγή ιστική έκφραση των μορίων αυτών, έχουν προταθεί ως πρώιμοι προγνωστικοί δείκτες της όξείας απορρίψεως μοσχευμάτων.

Είναι επίσης ενδιαφέρον ότι έχουν την ικανότητα να διαφοροδιαγιγνώσκουν μεταξύ λοιμώξεως και απορρίψεως, ή δε παρακολούθηση της ελαττώσεως των επιπέδων των μορίων αυτών μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένδειξη επιτυχοῦς αντιαπορριπτικής θεραπείας.

Οι γνώσεις μας σχετικά με το ποιά μόρια προσκολλήσεως συμμετέχουν σε συγκεκριμένες παθοφυσιολογικές καταστάσεις ανοίγει το δρόμο για νέες θεραπευτικές στρατηγικές με τη χρησιμοποίηση μονόκλωνων αντισωμάτων, antisense oligονουκλεοτιδίων και μονογονιδιακών παραγώγων.

Πειραματικές μελέτες με αντι-ICAM-1 αντισώματα έχουν δείξει ότι αυτά αναστέλλουν την αύξηση νεοπλασμάτων σε ανθρώπους, προφυλάσσουν από το σύνδρομο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, και αποτρέπουν την απόρριψη μοσχευμάτων σε μη ανθρωποειδείς πιθήκους.

Η πρώτη κλινική έμπειρία ανακοινώθηκε κατά την πρώτη φάση δοκιμών ανοσοκαταστολής, με χρησιμοποίηση αντισώματος ICAM-1 σε λήπτες νεφρικών άλλο-



μοσχευμάτων, όπου και αποδείχθηκε ή προφυλακτική του αξία για τήν αποτροπή τής καθυστερημένης λειτουργίας τών μοσχευμάτων και τής απορρίψεως.

Με τις υπάρχουσες γνώσεις, τις άφορῶσες στά μόρια προσκολλήσεως και τις νέες προσδοκώμενες ανακαλύψεις, φαίνεται πολὺ πιθανό ὅτι ή τροποποίηση τής λειτουργίας τών μορίων προσκολλήσεως θα χρησιμοποιηθεῖ εὐρέως στο ἔγγυς μέλλον για νέα άποδοτικά θεραπευτικά σχήματα.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Koshland E., Jr., Nitric oxide: the molecule of the year. *Science* (1992) 258: 1861-1863.
- 1α. Jaffe E.A., Culture of human endothelial cells from umbilical cord vein: identification by morphologic and immunologic criteria *J. Clin. Invest.* (1973) 52 : 2745-2756.
2. Florey L., The endothelial cell. *Br. Med. Journal* (1966) 2 : 487-490.
3. Dsaut Vj., Gibbons GH, Omoigui N., Vascular biology and medicine in the 1990s: scope, concepts, potentials and perspectives. *Circulation* (1993) 87 : 705-749.
4. Callow AD, The microcosm of the arterial wall — A plea for research (Presidential address). *Journal of Vascular Surgery* (1987) 5 : 1-17.
5. Davies M.G, Per-Otto-Hagen, The vascular endothelium. A new horizon. *Annals of Surgery* (1993) 218 : 593-609.
6. Kennedy J.H and Tedgui A., Normal and pathological aspects of mass transport across the vascular wall. *Cardiovascular Surgery* (1995) 3 : 611-615.
7. Vanhooite P.M., The endothelium: modulator of vascular smooth muscle tone. *N. England J. Med.* (1988) 319 : 512-513.
8. Furchgott H.F, Zawadzki J.V., The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* (1980) 288 : 373-376.
9. Bevan J.A, Kaley G. and Rubanyi G.M., Flow — dependent regulation of vascular function. *American Physiological Society* (Clinical physiology series), Oxford University Press 1995, pp. 85-109.
10. Rubanyi G.M., Flow induced vasodilation of large arteries: From Flow Ascending reflex» to EDRF. *American Physiological Society* (Clinical Physiology series), Oxford University Press 1995, pp. 119-125.
11. Shireman PK. and Pearse WH., Endothelial cell function: Biologic and physiologic functions in health and disease, *American J. Roentgenology* (1996) 166 : 7-13.
12. Vane J.R., Anggard E.E., and Botting R.M., Regulatory functions of the vascular endothelium. *N. Engl. J. Medicine* (1990) 323, 27-36.
13. Moncada S., Gryglewski R., Bunting S., Vane JR, An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* (1976) 263 : 663-665.
14. Fitz Gerald G.A., Oates J.A., Hawiger J. et al., Endogenous biosynthesis

- of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man. *J. Clin. Invest.* (1983) 71 : 676-88.
15. Pedersen A.K., Fitzgerald G.A., Dose related kinetics of aspirin: Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N. Engl. J. Med.* (1984) 311 : 1206-1211.
  16. Kubes P. and Granger D.N., Nitric oxide modulates microvascular permeability. *American J. Physiology* (1992) 262 : 611-615.
  17. Saklayen M.G. and Nandal H., Nitric oxide: Biological and clinical perspectives (Editorial). *The International J. of Artificial Organs* (1996) 19 : 630-632.
  18. Rodeberg D.A., Chaet M.S., Bass R.C., Arkovitz M.S., Carcia V.F., Nitric oxide: An Overview. *The Amer. J. Surgery* (1995) 170 : 292-303.
  19. Yamagisawa M., Kurihara H., Kimura S. et al., A novel potent vasoconstriction peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* (1988) 332 : 411-415.
  20. Ignarro L.J., Biological actions and properties of endothelium derived nitric oxide formed and released from artery and vein. *Circul. Research* (1989) 65 : 1-21.
  21. Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S., Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. *Nature* (1987) 327 : 524-526.
  22. Palmer R.M., Ashton D.S., and Moncada S., Vascular endothelial cells synthesise nitric oxide from L-arginine. *Nature* (1988) 333 : 664-666.
  23. Marletta M.A., Yoon P.S., Lőengar R., Leaf C.D., Wishnok J.S., Macrophage oxidation of L-arginine to nitrite and nitrate: nitric oxide is an intermediate. *Biochemistry* (1988) 27 : 8706 - 8711.
  24. Beny J.L., Vonder Weid P.Y., Hyperpolarizing factors. *Coronary artery Disease* (1991) 2 : 300-306.
  - 24a. Cohen R.A., Vanhoote P.M., Endothelium dependent hyperpolarization. *Circulation* (1995) 92 : 3337.
  25. Dzau V.J., Implications of local angiotensin production in cardiovascular physiology and pharmacology. *Am. J. Cardiol.* (1987) 59 : 59A-65A.
  26. Inoue A., Yanagisawa M., Kimura S. et al., The human endothelin family. Three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc. Natl. Acad. Sciences, USA* (1989) 86 : 2863-2867.
  27. Menger M.D., and Vollmar B., Adhesion molecules as determinants of disease: from molecular biology to surgical research. *British J. Surgery* (1996) 83 : 588-601.
  - 27a. Smith S.S., Joneckis G.C., Parise L.V., Regulations of vascular integrins. *Blood* (1993) 81 : 2827-43.
  28. McIntire L.V., Bioengineering and Vascular biology. *Annals of Biomedical Engineering* (1994) 22 : 2-13.
  - 28a. Korbut R., Lidbury P.S., Vane J.R., Prolongation of fibrinolytic activity of tissue plasminogen activator by nitrovasodilators. *Lancet* (1990); 335 : 669-670.
  29. Gertler J.P., Abbott W.M., Prothrombotic and fibrinolytic function of normal perturbed endothelium. *J. Surg. Res.* (1992) 52 : 89-92.



- 29a. G r a b o w s k i E.F., Thrombolysis, Flow, and vessel wall interactions. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* (1995) 6 : 258-262.
30. W a n g X i a n g d o n g and A n d e r s o n R., The role of endothelial cells in the systemic inflammatory response syndrom and multiple organ failure (Review) *Europ. Journal of Surg.* (1995) 191 : 703-713.
31. R o s s R u s s e l, The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* (1993) 362 : 801-809.
- 31a. C y b o u l s k i M.L., G i m b o n e N.A.Jr., Endothelial expression of a mononuclear leucocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* (1991) 251 : 788-791.
32. L o s c a l z o J., The relation between atherosclerosis and thrombosis. *Circulation* (1992) 86 (Suppl) : 95-96.
33. N o r d y A., G o o d b i g h t S.H., Dietary lipids and thrombosis; relationships to atherosclerosis. *Arteriosclerosis* (1990); 10 : 149-163.
34. I p J.H., F u s t e r V., B a d i m o n t L. et al., Syndroms of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J. Am. Col. Cardiol.* (1990); 15 : 1667-1687.
35. P a n z a J.A., Q u y u m i A.A., B r u s h J.E Jr. E p s t e i n S.E., Abnormal endothelium dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N. Engl. J. Med.* (1990) 323 : 22-27.
36. L u d m e r P.L., S e l w u n A.P., S h o o k T.L. et al., Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N. Engl. J. Med.* (1986); 315 : 1046-1051.
37. W i l k i n s o n H.H. (Editor), *Cerebral vasodasm*, 1st ed. New York, Raven Press, 1988.

## ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ

E.K.	=	Ένδοθηλιακά κύτταρα
Λ.Μ.Κ.	=	Λεία μυϊκά κύτταρα (λείες μυϊκές ίνες).
V.L.A-2	}	= Άγγειακό-λευκοκυτταρικό μόριο προσκολλησεως
V.L.A-3		= Άγγειακό-λευκοκυτταρικό μόριο προσκολλησεως
vWF	=	Παράγων von Willenbrand
PDGF	=	Αίμοπεταλιακός παράγων αύξήσεως
b-FGF	=	Ίνοβλαστικός παράγων αύξήσεως-βήτα
IL-1	=	Ίντερλευκίνη-I
IF-γ	=	Ίντερφερόνη-γ
TGF-b	=	Παράγων μεταμορφώσεως-βήτα
NO	=	Μονοξείδιο του άζώτου ή νιτρικό όξειδιο
PGI-2	=	Προστακυκλίνη
EDRF	=	Ένδοθηλιακός παράγων άγγειοδιαστολής
c-NOS	=	Τό ένζυμο συνθετάση του NO

TNF-α	=	Παράγων νεκρώσεως όγκων-α
ET-1	=	Ένδοθηλίνη-1
ET-2	=	Ένδοθηλίνη-2
ET-3	=	Ένδοθηλίνη-3
ACE	=	Μετατρεπτικό ένζυμο άγγειοτασίνης-II
AT-1	=	Άγγειοτασίνη-I
AT-2	=	Άγγειοτασίνη-II
AT-7	=	Άγγειοτασίνη-7
CD29	=	Άντιγόνο επιφανείας ύποομάδος λευκοκυττάρων
ELAM-1	=	Μόριο άλληλοσυγκολλήσεως ένδοθ. κυττάρων-λευκοκυττάρων
VCAM-1	=	Άγγειακό μόριο προσκολλήσεως
ICAM-1	=	Μόριο μεσοκυτταρίου συγκολλήσεως - 1
ICAM-2	=	Μόριο μεσοκυτταρίου συγκολλήσεως - 2
ICAM-3	=	Μόριο μεσοκυτταρίου συγκολλήσεως - 3
PECAM-1	=	Αίμοπεταλιο-ένδοθηλιακός κυτταρικός παράγων προσκολλήσεως
IL-6	=	Ίντερλευκίνη-6
IL-8	=	Ίντερλευκίνη-8
LDL	=	Λιποπρωτεΐνες χαμηλού μοριακού βάρους
CDII	=	Άντιγόνο τής επιφανείας τών λεμφοκυττάρων
CD18	=	Άντιγόνο τής επιφανείας τών λευκοκυττάρων
tPA-1	=	Ένεργοποιητής του ίστικού πλασμινογόνου τύπου - I
PAI-I	=	Άναστολέυς ένεργοποιητού ίστικού πλασμινογόνου - I
HLA-I	=	Μεΐζον σύμπλεγμα ίστοσυμβατότητας τάξεως-I
HLA-II	=	Μεΐζον σύμπλεγμα ίστοσυμβατότητας τάξεως - II
m-RNA	=	Άγγελιοφόρο ριβο-νουκλεϊκό όξυ
TXA-2	=	Θρομβοξάνη-2
VPF	=	Παράγων διαπερατότητας άγγείων
PAF	=	Ένεργοποιός αίμοπεταλιακός παράγων