

Received: 2010.02.11
Accepted: 2010.06.15
Published: 2010.08.30

Komórki układu odpornościowego w miażdżycy – wybrane dane

Cells of the immune system in atherosclerosis – chosen data

Paulina Niedźwiedzka-Rystwej, Agata Mękal, Wiesław Deptuła

Katedra Mikrobiologii i Immunologii, Wydział Nauk Przyrodniczych, Uniwersytet Szczeciński

Streszczenie

W pracy omówiono doniesienia świadczące o tym, że w procesie rozwoju płytek miażdżycowych biorą udział takie komórki układu odpornościowego (UO), jak granulocyty, komórki tuczne, monocyty, makrofagi, limfocyty B i T, komórki dendrytyczne i komórki progenitorowe. Opisano także znaczący wpływ cytokin i czynników wzrostu na aktywację progresji płytek miażdżycowych. W wyniku patofizjologicznych zmian towarzyszących miażdżycy, dochodzi do zwiększania grubości błony wewnętrznej tętnic, co w konsekwencji prowadzi do wielu schorzeń i zaburzeń krążenia, np. choroby wieńcowej, zawału serca czy udaru mózgu. Sugeruje się, że dokładniejsze poznanie udziału komórek UO w przebiegu miażdżycy, która jest przewlekłym zapaleniem, może się przyczynić nawet do zmiany profilu terapii tego schorzenia.

Słowa kluczowe:

miażdżycyca • płytka miażdżycowa • układ odpornościowy

Summary

Development of atherosclerosis is associated with participation of various cell types of the immune system such as: granulocytes, B and T lymphocytes, mast cells, dendritic cells and progenitor cells. Cytokines and growth factors have a great impact on activation of the atheromatous plaque. This pathological process results in increase of artery's tunic intima thickness, leading to coronary heart disease, myocardial infarction or stroke. It is suggested that a closer look at participation of the immune system cells in atherosclerosis may contribute to a change in the profile of therapy of this disease.

Key words:

atherosclerosis • atheromatous plaque • immune cell system

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=917639>

Word count:

1962

Tables:

1

Figures:

1

References:

48

Adres autora:

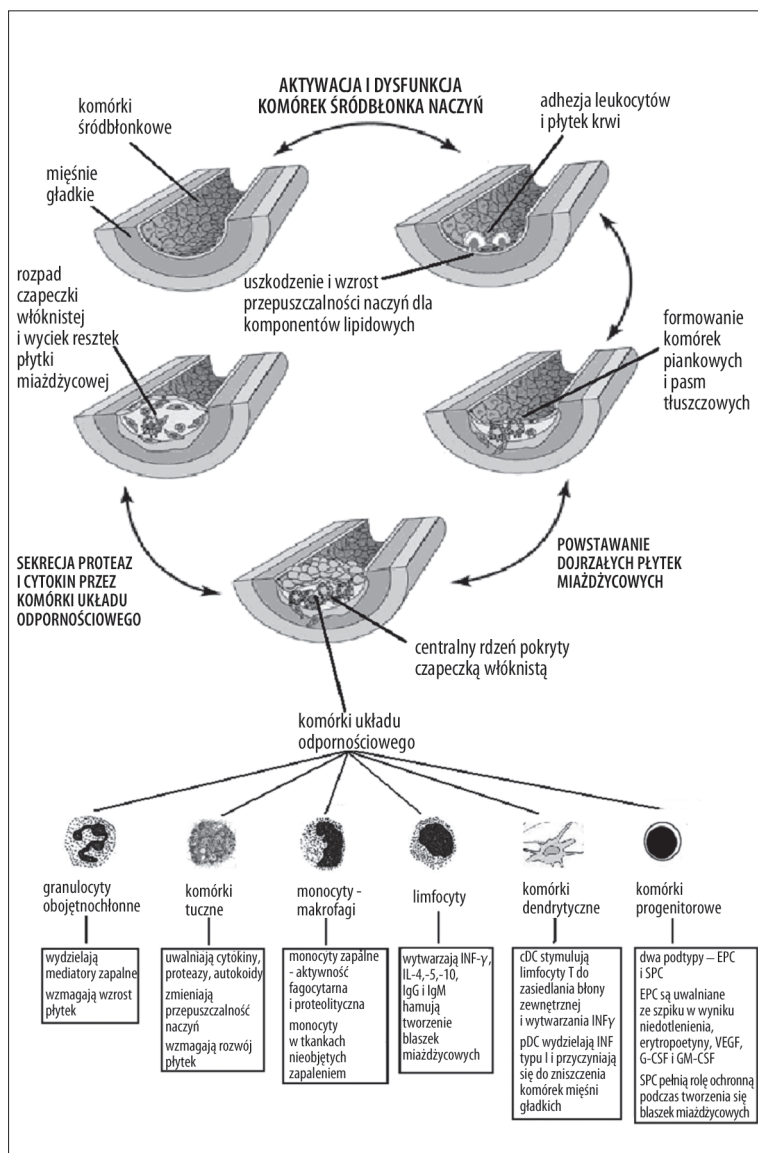
prof. dr hab. Wiesław Deptuła, ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin; e-mail: kurp13@univ.szczecin.pl

WPROWADZENIE

Miażdżyca jest chorobą często występującą u ludzi, a jej przebieg nasila się z wiekiem. Głównym objawem miażdżycy jest zwiększenie grubości ściany i stwardnienie tętnic, co w konsekwencji może doprowadzić do zaburzeń krążenia, choroby wieńcowej, zawału serca czy udaru mózgu. Do powstawania i rozwoju tej choroby przyczyniają się m.in. hipercholesterolemia, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowa dieta oraz styl życia, m.in. mała aktywność fizyczna czy stres [43]. Ponadto dowiedziono, że na przebieg miażdżycy wpływa również czynnik infekcyjny, jakim jest *Chlamydomphyla pneumoniae* [26]. U większości osób z miażdżycą wykazano obecność tych bakterii w komórkach mięśni gładkich tętnic i ogniskach miażdżycowych, a we krwi przeciwciała anti-*Chlamydomphyla pneumoniae*, które także rejestruje się w makrofagach [4,15,26]. Wykazano, że rozwój miażdżycy, w tym objawy miejscowego zapalenia, rozpoczyna się w wyniku aktywacji i dysfunkcji komórek śródbłonna naczyń, co prowadzi do adhezji leukocytów i płytek krwi oraz uszkodzenia nabłonka naczyń

krwionośnych, a także do wzrostu przepuszczalności naczyń dla komponentów lipidowych, głównie frakcji LDL (low density lipoproteins) (ryc. 1). Zarejestrowano, że cząsteczki LDL, które wcześniej uległy utlenieniu (ox-LDL), są pochłaniane przez monocyty – makrofagi, a te wnika- jąc do śródbłonna naczyń wieńcowych stają się komórkami piankowatymi (foam cells) [11]. W ten sposób, w następstwie patofizjologicznych zmian, błona wewnętrzna naczyń staje się coraz grubsza, a proces ten jest szczegól- nie intensywny w miejscach rozgałęzień tętnic. Następnie z pasm tłuszczowych (fatty streaks) w wyniku gromadze- nia się i działania komórek UO, w tym komórek zapalnych oraz lipidów, rozwijają się dojrzałe płytki miażdżycowe, które są otoczone przez komórki mięśni gładkich (SMC – smooth muscle cells) oraz macierz bogatą w kolagen [11].

Udowodniono, że znajdujące się w płytkach miażdżycowych komórki UO, wydzielając cytokiny i czynniki wzro- stu, aktywują rozwój tych płytek, co w konsekwencji do- prowadzi do zwężenia światła tętnic. Centralny rdzeń dojrzałych płytek miażdżycowych pokryty jest od strony



Ryc. 1. Schemat powstawania płytki miażdżycowej (opracowanie własne na podstawie [12])

Tabela 1. Komórki układu odpornościowego biorące udział w procesie miażdżycowym

Komórki UO	Występowanie i rola w procesie miażdżycowym
Granulocyty obojętnochłonne	<ul style="list-style-type: none"> we wnętrzu płytki miażdżycowej, w błonie zewnętrznej; niekiedy w pobliżu włóknistej czapeczki wydzielają wiele mediatorów zapalnych przyczyniają się do napływu makrofagów do płytki miażdżycowej
Komórki tłuszczne	<ul style="list-style-type: none"> w płytkach miażdżycowych tętnicy szyjnej i wieńcowej, w miejscach nadżerki, w pęknięciach płytki lub w krwi z krwotoku wpływają na progresję płytki miażdżycowej, gromadzenie lipidów, pośredniczą w degradacji lipoprotein HDL uwalniają cytokiny, m.in. TNF i IL-6, proteazy i autokoidy związane są z krwotokiem wewnątrzpłytkowym, biorą udział w apoptozie makrofagów oraz przemieszczaniu się leukocytów do płytek miażdżycowych
Monocyty – makrofagi	<ul style="list-style-type: none"> transformują w komórki prezentujące antygen, np. makrofagi wykazują aktywność fagocytarną i proteolityczną zasiedlając tkanki nieobjęte zapaleniem, wykazują aktywność naczyniotwórczą
Limfocyty T i B	<ul style="list-style-type: none"> w błonie zewnętrznej w stadium wczesnych pasm tłuszczowych i w płytkach miażdżycowych hamują tworzenie się blaszek miażdżycowych wytwarzają cytokiny m.in. TGF-β
Komórki dendrytyczne	<ul style="list-style-type: none"> w błonie wewnętrznej regionów podatnych na miażdżycę stymulują limfocyty T do jej zasiedlenia i do wytwarzania IFN-γ (głównie cCD) wydzielają IFN typu I i przyczyniają się do zniszczenia komórek mięśni gładkich (głównie pDC)
Komórki progenitorowe	<ul style="list-style-type: none"> występują w szpiku kostnym, we krwi i w błonie zewnętrznej tętnic i uwalniane są ze szpiku w wyniku niedotlenienia, erytropoetyny, czynników VEGF, G-CSF i GM-CSF (komórki EPC) przyczyniają się do powstania błony wewnętrznej i stabilności płytki miażdżycowej; pełnią rolę ochronną podczas tworzenia się blaszek miażdżycowych (komórki SPC)

światła naczynia przez czapeczkę włóknistą (fibrous cap) i może stać się nekrotyczny, a wytwarzanie nowych naczyń krwionośnych w procesie neowaskularyzacji może umożliwić wyciek komponentów krwi oraz powstanie krwotoku do wnętrza blaszki. Ponadto sekrecja proteaz i cytokin przez komórki UO występujące w tych ogniskach, prowadzi do stopniowego przerzedzania się struktury czapeczki i ostatecznego jej rozpadu. Stan taki sprawia, że wyciek resztek płytki miażdżycowej i uwolnienie czynnika tkankowego do krwi, powoduje uruchomienie mechanizmu krzepnięcia i formowanie się skrzepu, który może blokadować światło tętnicy i w rezultacie doprowadzić do zespołu wieńcowego, zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu, a nadto do rozwoju tętniaka [11,43]. Badania z ostatnich lat wskazują [11,43] na dużą rolę w rozwoju miażdżycy, takich komórek układu odpornościowego jak granulocyty, komórki tłuszczne, monocyty i makrofagi oraz limfocyty B i T, komórki dendrytyczne, a także komórki progenitorowe, które mają zdolność do różnicowania się w różne typy komórek. Z najnowszych obserwacji wynika [43], że populacje leukocytów, kumulując się w różnych stadiach rozwoju płytek miażdżycowych, w głównej mierze przyczyniają się do tworzenia blaszek miażdżycowych. Przyjęto także, że miażdżycę tętnic jest przewlekłym zapaleniem, stąd wydaje się ważne poznanie udziału komórek UO w przebiegu miażdżycy, co jak się zakłada, może się przyczynić nawet do zmiany profilu terapii tego schorzenia [11].

GRANULOCYTY A MIAŻDŻYCZA

Granulocyty, głównie obojętnochłonne, to elementy UO, które stanowią pierwszą linię obrony i reagują, głównie poprzez proces fagocytozy, jako pierwsze na wnikające

mikroorganizmy lub uszkodzenia tkanki (tab. 1). Komórki te aktywują wytwarzanie m.in. reaktywnych form tlenu, mieloperoksydazy, lizozymu, a także różnych enzymów proteolitycznych, które przyczyniają się do eliminacji patogenu, ale jednocześnie mogą prowadzić do zniszczenia tkanki [11,43]. Mimo pełnienia tak istotnych funkcji, komórki te nie są częstym obiektem badań nad patogenezą miażdżycy, ponieważ dotychczas uznawano, że to głównie monocyty – makrofagi i limfocyty T, stanowią dominujące populacje komórek immunologicznych w płytkach miażdżycowych [43].

Badania dotyczące uszkodzeń aortalnych u myszy, których lipoproteiny charakteryzowały się brakiem apolipoproteiny E (apoE jest głównym komponentem w metabolizmie cholesterolu, a jej niedobór prowadzi do hipercholesterolemii oraz choroby miażdżycowej) wykazały, że granulocyty obojętnochłonne są obecne głównie we wnętrzu płytki miażdżycowej, choć także w jej błonie zewnętrznej. Sugerowano również, że komórki te gromadzą się w pobliżu włóknistej czapeczki. Oprócz tego dowiedziono, iż komórki te stale trafiają do tętnic objętych przewlekłym stanem zapalnym, gdzie wydzielają wiele mediatorów prozapalnych, co promuje m.in. wzrost płytek miażdżycowych [46]. Produkty wydzielane przez neutrofile również mogą się przyczyniać do napływu makrofagów do płytki miażdżycowej, a wydzielana przez makrofagi m.in. mieloperoksydaza, prowadzi do wytwarzania kwasu podchloraowego, który uruchamia apoptozę komórek śródbłonkowych, a także ekspresję czynnika tkankowego, przyczyniającego się do rozwoju nadżerki i zakrzepicy [32]. Natomiast rola granulocytów kwasochłonnych i zasadochłonnych w przebiegu miażdżycy pozostaje kwestią sporną, tym bardziej

że identyfikacja granulocytów kwasochłonnych w płytkach miażdżycowych sprawia pewne trudności ze względu na ich wczesną apoptozę oraz ograniczony czas półtrwania [32]. Natomiast w przypadku granulocytów zasadochłonnych przyjmuje się, że ze względu na to, iż stanowią one tylko niewielki procent komórek immunologicznych występujących w płytce miażdżycowej, dopiero przyszłe badania mogą potwierdzić lub wykluczyć ich rolę i znaczenie w miażdżycy [9,43].

KOMÓRKI TUCZNE A MIAŻDŻYCA

Komórki tuczne nie tylko są obecne w ludzkich płytkach miażdżycowych, ale także wykazują szeroki zakres funkcji w przebiegu tej choroby, bo jak wykazały badania [18,19] stwierdzono je w płytkach miażdżycowych tętnicy szyjnej i wieńcowej, w miejscach nadżerki, pęknięcia płytki lub we krwi z krwotoku (tab. 1). Komórki tuczne i wydzielane przez nie produkty, wpływają m.in. na progresję płytki miażdżycowej oraz gromadzenie lipidów, a także pośredniczą w degradacji lipoprotein o dużej gęstości (HDL) – związków chroniących przed miażdżycą [16,18,19,20]. Uwalniane przez nie cytokiny, proteazy i autakoidy, zwane również hormonami miejscowymi, będące mediatorami procesu zapalnego, zmieniają przepuszczalność naczyń i powodują ich przebudowę. Dzięki środkom farmakologicznym, takim jak kromoglikan, który zapobiega uwalnianiu komponentów zapalnych, wykazano u myszy, że komórki tuczne „wiążą się” z krwotokiem wewnątrzplątkowym, apoptozą makrofagów, przepuszczalnością naczyń oraz przemieszczaniem leukocytów do płytek miażdżycowych [3]. Udowodniono, że wytwarzany przez nie czynnik TNF oraz IL-6, przyczyniają się do tworzenia blaszek miażdżycowych [34]. Ponadto istnieje pogląd, że komórki te biorą udział w powstawaniu tętniaków aortalnych ze względu na uwalnianie wspomnianej IL-6 i IFN- γ , które to cytokiny indukują m.in. apoptozę komórek mięśni gładkich oraz przyspieszają przebudowę ściany naczyń [35].

MONOCYTY – MAKROFAGI A MIAŻDŻYCA

Stwierdzono, że monocyty i makrofagi odgrywają decydującą rolę we wczesnym stadium tworzenia się blaszek miażdżycowych. Badania wykazały, że monocyty stale napływają do płytek miażdżycowych podczas ich tworzenia, a ich gromadzenie się wzrasta proporcjonalnie do wielkości uszkodzenia [37]. Początkowo koncepcje napływu monocytów do tworzących się płytek miażdżycowych u myszy i ludzi nie uwzględniały niejednorodności tej populacji komórkowej (tab. 1). Dopiero ostatnie badania *in vivo* u myszy, pozwoliły na zidentyfikowanie dwóch funkcjonalnych subpopulacji – zapalną subpopulację krótko żyjącą, która zasiedla tkanki zapalne oraz subpopulację stale zasiedlającą tkanki nieobjęte zapaleniem [7]. Wykazano także, że liczba monocytów zapalnych wyraźnie wzrasta podczas hipercholesterolemii u myszy, podczas gdy monocyty w tkankach nieobjętych zapaleniem, mogą jedynie inicjować lokalne zapalenie [7,38]. Obie subpopulacje mogą *in vivo* transformować w komórki prezentujące antygen (APC), np. makrofagi [7]. Monocyty zapalne wykazują aktywność fagocytarną i proteolityczną, natomiast monocyty zasiedlające tkanki nieobjęte zapaleniem – aktywność naczyniotwórczą, jako że wydzielają czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego [12]. W warunkach doświadczalnych

u myszy wykazano, że napływ monocytów jest obserwowany na wszystkich etapach rozwoju miażdżycy, co dowodzi ich roli w czasie tego procesu [7,36,38].

LIMFOCYTY T I B A MIAŻDŻYCA

Wykazano, że w płytkach miażdżycowych występują limfocyty T, jednak ich liczba jest mniejsza niż monocytów – makrofagów (tab. 1). Zarejestrowano, że występujące w płytkach miażdżycowych limfocyty T_{H1} , wytwarzają IFN- γ , który bierze udział w ekspresji cząsteczek MHC klasy II przez komórki APC, a także w namnażaniu się komórek mięśni gładkich. Ponadto występujące w uszkodzeniach miażdżycowych limfocyty T_{H2} , wytwarzają IL-4, -5 oraz -10, przyczyniając się do zwiększenia syntezy immunoglobulin klasy G i M przez limfocyty B. Zarejestrowano, że komórki te hamują także tworzenie się blaszek miażdżycowych, co wykazano w badaniach przeprowadzonych na modelu mysim z hiperlipidemią [6,21,29]. Oprócz limfocytów TH, z miażdżycą są związane także limfocyty T regulatorowe (T_{reg}), które wytwarzają transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β), decydujący prawdopodobnie o ich aktywności przeciwzapalnej i przeciwmiażdżycowej. Wykazano również, że TGF- β bierze udział w kontrolowaniu rozwoju zakrzepicy – choroby, która powoduje zmniejszenie lub zatrzymanie przepływu krwi [39]. Dowiedziono również, że wśród limfocytów Treg występuje swoisty typ tych komórek, a mianowicie typ 1 regulatorowych limfocytów T, charakteryzujący się zdolnością do wytwarzania TGF- β , a także dużych ilości IL-10, której rola polega na wyeliminowaniu zapalenia naczyń i miażdżycy. Stwierdzono także, że w tworzenie blaszek miażdżycowych, poza limfocytami TH i T_{reg} , mogą być zaangażowane komórki NK oraz komórki $T\gamma\delta$ [41]. Wykazano, że głównie w zmianach miażdżycowych tętnic brzusznych, limfocyty B częściej występują w błonie zewnętrznej, czyli przydane, niż w płytkach miażdżycowych i towarzyszą im komórki plazmatyczne oraz komórki APC oraz w mniejszej liczbie limfocyty T, makrofagi, fibroblasty [17,27,42]. Wykazano, że limfocyty B występują nie tylko w stadium wczesnych pasm tłuszczowych, ale także w zaawansowanych płytkach miażdżycowych, których lipoproteiny były pozbawione apoE [47]. Wykazano także, że błona zewnętrzna aorty u myszy jest miejscem lokalnych adaptacyjnych reakcji immunologicznych podczas powstawania płytek miażdżycowych [23]. Oprócz tego stwierdzono, że śledziona, ważny organ UO, istotnie chroni przeciwko miażdżycy, gdyż wykazano, że wycięcie śledziony u myszy zwiększa podatność tych zwierząt na miażdżycę [5].

KOMÓRKI DENDRYTYCZNE A MIAŻDŻYCA

Badania wykazały, że komórki dendrytyczne (DC) – główny składnik puli komórek APC, gromadzą się u myszy w błonie wewnętrznej regionów podatnych na miażdżycę (tab. 1) poprzez mechanizm związany z cząsteczkami adhezyjnymi VCAM1 (vascular cell-adhesion molecule 1), co także wykazano w błonie wewnętrznej tętnicy u zdrowych i młodych ludzi [22,30]. Zarejestrowano, że w rozwijających się płytkach miażdżycowych u ludzi, liczba komórek dendrytycznych cDC (conventional DC) i ich prekursorów, stopniowo wzrasta, a ponadto mogą one w niektórych miejscach występować w skupiskach z limfocytami T [2,44]. Niezależnie od tych faktów, poznanie dokładnej funkcji

DC podczas tworzenia blaszek miażdżycowych wymaga jeszcze wielu badań, choć wiadomo, że cDC błony zewnętrznej ściany tętnicy, stymulują limfocyty T do jej zasiedlenia i do wytwarzania IFN- γ , a tym samym do inicjowania zapalenia w tych naczyniach [10]. Oprócz cDC w płytkach miażdżycowych tętnicy szyjnej, zidentyfikowano również komórki dendrytyczne o pochodzeniu plazmatycznym pDC (plasmacytoid DC) [25]. Stwierdzono, że stymulacja limfocytów T przez pDC jest słabsza niż w przypadku cDC. Zarejestrowano, że pDC wydzielają IFN typu I, odgrywają rolę „wzmocniacza” zapalenia poprzez indukcję wytwarzania IFN- γ przez limfocyty T oraz TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) i tym samym przyczyniają się do zniszczenia naczyniowych komórek mięśni gładkich [24,25].

KOMÓRKI PROGENITOROWE A MIAŻDŻYCA

Niedawne badania ujawniły, że krążące komórki progenitorowe przyczyniają się do rozwoju miażdżycy [1]. We krwi obwodowej u ludzi i myszy wyróżniono dwa podtypy komórek progenitorowych – śródbłonkowe komórki progenitorowe (EPC – endothelial progenitor cells) oraz komórki progenitorowe mięśni gładkich (SPC – smooth muscle progenitor cells) [1,31]. Podtypy te wykazują funkcjonalne różnice podczas przebiegu miażdżycy, choć więcej uwagi poświęcono EPC, które zidentyfikowano w szpiku kostnym, we krwi oraz w błonie zewnętrznej tętnic [40,45]. Do sygnałów powodujących uwalnianie komórek EPC ze szpiku kostnego należy m.in. niedotlenienie, erytropoetyna, czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF – vascular endothelial growth factor), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF – granulocyte

colony-stimulating factor) oraz czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF; granulocyte/macrophage colony-stimulating factor) [14,40]. Wykazano, że podanie G-CSF lub GM-CSF wywołuje rozwój miażdżycy u myszy, a także powstawanie nowych naczyń krwionośnych błony zewnętrznej tętnic. Ponadto uwalnianie EPC u myszy, których lipoproteiny są pozbawione apoE, przyczynia się do wzrostu pierwotnej płytki miażdżycowej i powoduje jej niestabilność [8]. Natomiast komórki SPC, pochodzące ze szpiku kostnego, przyczyniają się do powstania błony wewnętrznej i stabilności płytki miażdżycowej [13,28]. Badania kliniczne wykazały, że liczba krążących SPC wzrasta u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, a ulega spadkowi u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym [33,48], co wskazuje, że komórki te pełnią rolę ochronną podczas tworzenia się blaszek miażdżycowych. Dlatego też napływ komórek SPC do płytki miażdżycowej może zapobiegać ich niestabilności, a także nie dopuszczać do pęknięcia czapeczki włóknistej.

PODSUMOWANIE

Miażdżycy jest chorobą, której nadal poświęca się dużo uwagi, jednak wiele kwestii pozostaje nadal niezbadanych i spornych, głównie tych związanych z rolą komórek UO. Opisano wzajemne oddziaływanie między różnymi populacjami komórek immunologicznych, które przyczyniają się do rozwoju miażdżycy, jednak wyniki te wymagają dalszego podglądania, tym bardziej że wiele obserwowanych interakcji między komórkami układu odpornościowego a płytkami miażdżycowymi zaobserwowano głównie u zwierząt modelowych, a wyniki te trudno jednoznacznie odnieść do człowieka.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Asahara T., Murohara T., Sullivan A., Silver M., van der Zee R., Li T., Witzenbichler B., Schatteman G., Isner J.M.: Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*, 1997; 275: 964–967
- [2] Bobryshev Y.V.: Dendritic cells in atherosclerosis: current status of the problem and clinical relevance. *Eur. Heart J.*, 2005; 26: 1700–1704
- [3] Bot I., de Jager S.C., Zernecke A., Lindstedt K.A., van Berkel T.J., Weber C., Biessen E.A.: Perivascular mast cells promote atherosclerosis and induce plaque destabilization in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*, 2007; 115: 2516–2525
- [4] Buja L.M.: Does atherosclerosis have an infectious etiology? *Circulation*, 1996; 94: 872–873
- [5] Caligiuri G., Nicoletti A., Poirier B., Hansson G.K.: Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice. *J. Clin. Invest.*, 2002; 109: 745–753
- [6] Furukawa Y., Becker G., Stinn J.L., Shimizu K., Libby P., Mitchell R.N.: Interleukin-10 (IL-10) augments allograft arterial disease: paradoxical effects of IL-10 *in vivo*. *Am. J. Pathol.*, 1999; 155: 1929–1939
- [7] Geissmann F., Jung S., Littman D.R.: Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties. *Immunity*, 2003; 19: 71–82
- [8] George J., Afek A., Abashidze A., Shmilovich H., Deutsch V., Kopolovich J., Miller H., Keren G.: Transfer of endothelial progenitor and bone marrow cells influences atherosclerotic plaque size and composition in apolipoprotein E knockout mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005; 25: 2636–2641
- [9] Haley K.J., Lilly C.M., Yang J.H., Feng Y., Kennedy S.P., Turi T.G., Thompson J.F., Sukhova G.H., Libby P., Lee R.T.: Overexpression of eotaxin and the CCR3 receptor in human atherosclerosis: using genomic technology to identify a potential novel pathway of vascular inflammation. *Circulation*, 2000; 102: 2185–2189
- [10] Han J.W., Shimada K., Ma-Krupa W., Johnson T.L., Nerem R.M., Goronzy J.J., Weyand C.M.: Vessel wall-embedded dendritic cells induce T-cell autoreactivity and initiate vascular inflammation. *Circ. Res.*, 2008; 102: 546–553
- [11] Hansson G.K.: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 352: 1685–1695
- [12] Hansson G.K., Libby P.: The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat. Rev. Immunol.*, 2006; 6: 508–519
- [13] Hillebrands J.L., Klatter F.A., Rozing J.: Origin of vascular smooth muscle cells and the role of circulating stem cells in transplant atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003; 23: 380–387
- [14] Hristov M., Weber C.: Endothelial progenitor cells: characterization, pathophysiology, and possible clinical relevance. *J. Cell. Mol. Med.*, 2004; 8: 498–508
- [15] Jackson L.A., Campbell L.A., Schmidt R.A., Kuo C.C., Cappuccio A.L., Lee M.J., Grayston J.T.: Specificity of detection of *Chlamydia pneumoniae* in cardiovascular atheroma: evaluation of the innocent bystander hypothesis. *Am. J. Pathol.*, 1997; 150: 1785–1790
- [16] Jeziorska M., McCollum C., Woolley D.E.: Mast cell distribution, activation and phenotype in atherosclerotic lesions of human carotid arteries. *J. Pathol.*, 1997; 182: 115–122
- [17] Koch A.E., Haines G.K., Rizzo R.J., Radosovich J.A., Pope R.M., Robinson P.G., Pearce W.H.: Human abdominal aortic aneurysms. Immunophenotypic analysis suggesting an immune-mediated response. *Am. J. Pathol.*, 1990; 137: 1199–1213
- [18] Kovanen P.T.: Mast cells: multipotent local effector cells in atherothrombosis. *Immunol. Rev.*, 2007; 217: 105–122
- [19] Kovanen P.T., Kaartinen M., Paavonen T.: Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation*, 1995; 92: 1084–1088

- [20] Lee-Rueckert M., Kovanen P.T.: Mast cell proteases: physiological tools to study functional significance of high density lipoproteins in the initiation of reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*, 2006; 189: 8–18
- [21] Mallat Z., Besnard S., Duriez M., Deleuze V., Emmanuel F., Bureau M.F., Soubrier F., Esposito B., Duez H., Fievet C., Staels B., Duverger N., Scherman D., Tedgui A.: Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ. Res.*, 1999; 85: e17–e24
- [22] Millonig G., Niederegger H., Rabl W., Hochleitner B.W., Hofer D., Romani N., Wick G.: Network of vascular-associated dendritic cells in intima of healthy young individuals. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2001; 21: 503–508
- [23] Moos M.P., John N., Gräbner R., Nossman S., Günther B., Vollandt R., Funk C.D., Kaiser B., Habenicht A.J.: The lamina adventitia is the major site of immune cell accumulation in standard chow-fed apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005; 25: 2386–2391
- [24] Niessner A., Sato K., Chaikof E.L., Colmegna L., Goronzy J.J., Weyand C.M.: Pathogen-sensing plasmacytoid dendritic cells stimulate cytotoxic T-cell function in the atherosclerotic plaque through interferon- α . *Circulation*, 2006; 114: 2482–2489
- [25] Niessner A., Shin M.S., Pryshchep O., Goronzy J.J., Chaikof E.L., Weyand C.M.: Synergistic proinflammatory effects of the antiviral cytokine interferon- α and Toll-like receptor 4 ligands in the atherosclerotic plaque. *Circulation*, 2007; 116: 2043–2052
- [26] Nowaczyk P., Deptuła W.: *Chlamydomydia pneumoniae* – biotyp TWAR – wybrane dane. *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 2006; 60: 609–616
- [27] Ramshaw A.L., Parums D.V.: Immunohistochemical characterization of inflammatory cells associated with advanced atherosclerosis. *Histopathology*, 1990; 17: 543–552
- [28] Sata M., Saiura A., Kunisato A., Tojo A., Okada S., Tokuhisa T., Hirai H., Makuuchi M., Hirata Y., Nagai R.: Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat. Med.*, 2002; 8: 403–409
- [29] Schulte S., Sukhova G.K., Libby P.: Genetically programmed biases in Th1 and Th2 immune responses modulate atherogenesis. *Am. J. Pathol.*, 2008; 172: 1500–1508
- [30] Shortman K., Naik S.H.: Steady-state and inflammatory dendritic-cell development. *Nat. Rev. Immunol.*, 2007; 7: 19–30
- [31] Simper D., Stalboerger P.G., Panetta C.J., Wang S., Caplice N.M.: Smooth muscle progenitor cells in human blood. *Circulation*, 2002; 106: 1199–1204
- [32] Sugiyama S., Kugiyama K., Aikawa M., Nakamura S., Ogawa H., Libby P.: Hypochlorous acid, a macrophage product, induces endothelial apoptosis and tissue factor expression: involvement of myeloperoxidase-mediated oxidant in plaque erosion and thrombogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004; 24: 1309–1314
- [33] Sugiyama S., Kugiyama K., Nakamura S., Kataoka K., Aikawa M., Shimizu K., Koide S., Mitchell R.N., Ogawa H., Libby P.: Characterization of smooth muscle-like cells in circulating human peripheral blood. *Atherosclerosis*, 2006; 187: 351–362
- [34] Sun J., Sukhova G.K., Wolters P.J., Yang M., Kitamoto S., Libby P., MacFarlane L.A., Mullen-St.Clair J., Shi G.P.: Mast cells promote atherosclerosis by releasing proinflammatory cytokines. *Nat. Med.*, 2007; 13: 719–724
- [35] Sun J., Sukhova G.K., Yang M., Wolters P.J., MacFarlane L.A., Libby P., Sun C., Zhang Y., Liu J., Ennis T.L., Knispel R., Xiong W., Thompson R.W., Baxter B.T., Shi G.: Mast cells modulate the pathogenesis of elastase-induced abdominal aortic aneurysms in mice. *J. Clin. Invest.*, 2007; 117: 3359–3368
- [36] Swirski F.K., Libby P., Aikawa E., Alcaide P., Luscinskas F.W., Weissleder R., Pittet M.J.: Ly-6Chi monocytes dominate hypercholesterolemia-associated monocytosis and give rise to macrophages in atheromata. *J. Clin. Invest.*, 2007; 117: 195–205
- [37] Swirski F.K., Pittet M.J., Kircher M.F., Aikawa E., Jaffer F.A., Libby P., Weissleder R.: Monocyte accumulation in mouse atherogenesis is progressive and proportional to extent of disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 10340–10345
- [38] Tacke F., Alvarez D., Kaplan T.J., Jakubzick C., Spanbroek R., Llodra J., Garin A., Liu J., Mack M., van Rooijen N., Lira S.A., Habenicht A.J., Randolph G.J.: Monocyte subsets differentially employ CCR2, CCR5, and CX3CR1 to accumulate within atherosclerotic plaques. *J. Clin. Invest.*, 2007; 117: 185–194
- [39] Taleb S., Tedgui A., Mallat Z.: Regulatory T-cell immunity and its relevance to atherosclerosis. *J. Intern. Med.*, 2008; 263: 489–499
- [40] Urbich C., Dimmeler S.: Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ. Res.*, 2004; 95: 343–353
- [41] Vanderlaan P.A., Reardon C.A.: Thematic review series: the immune system and atherogenesis. The unusual suspects: an overview of the minor leukocyte populations in atherosclerosis. *J. Lipid Res.*, 2005; 46: 829–838
- [42] Walton L.J., Powell J.T., Parums D.V.: Unrestricted usage of immunoglobulin heavy chain genes in B cells infiltrating the wall of atherosclerotic abdominal aortic aneurysms. *Atherosclerosis*, 1997; 135: 65–71
- [43] Weber C., Zernecke A., Libby P.: The multifaceted contributions of leukocyte subsets to atherosclerosis: lessons from mouse models. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008; 8: 802–815
- [44] Yilmaz A., Lochno M., Traeg F., Cicha I., Reiss C., Stumpf C., Raaz D., Anger T., Amann K., Probst T., Ludwig J., Daniel W.G., Garlich C.D.: Emergence of dendritic cells in rupture-prone regions of vulnerable carotid plaques. *Atherosclerosis*, 2004; 176: 101–110
- [45] Zengin E., Chalajour F., Gehling U.M., Ito W.D., Treede H., Lauke H., Weil J., Reichenspurner H., Kilic N., Ergün S.: Vascular wall resident progenitor cells: a source for postnatal vasculogenesis. *Development*, 2006; 133: 1543–1551
- [46] Zernecke A., Bot I., Djalali-Talab Y., Shagdarsuren E., Bidzhekov K., Meiler S., Krohn R., Schober A., Sperandio M., Soehnlein O., Bornemann J., Tacke F., Biessen E.A., Weber C.: Protective role of CXC receptor 4/CXC ligand 12 unveils the importance of neutrophils in atherosclerosis. *Circ. Res.*, 2008; 102: 209–217
- [47] Zhou X., Hansson G.K.: Detection of B cells and proinflammatory cytokines in atherosclerotic plaques of hypercholesterolaemic apolipoprotein E knockout mice. *Scand. J. Immunol.*, 1999; 50: 25–30
- [48] Zoll J., Fontaine V., Gourdy P., Barateau V., Vilar J., Leroyer A., Lopes-Kam I., Mallat Z., Arnal J.F., Henry P., Tobelem G., Tedgui A.: Role of human smooth muscle cell progenitors in atherosclerotic plaque development and composition. *Cardiovasc. Res.*, 2008; 77: 471–480

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.