

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

## ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ

Τελευταία αναγνωρίζεται ότι το αγγειακό ενδοθήλιο παίζει σπουδαίο ρόλο τόσο στην καρδιακή λειτουργία όσο και στην περιφερική κυκλοφορία όπου συμβάλλει στη ρύθμιση της ιστικής αιμάτωσης. Σε αντίθεση με παλαιότερη άποψη ότι απλά αποτελεί ένα παθητικό φραγμό (passive barrier), σήμερα γίνεται αποδεκτό ότι πρόκειται για ένα δυναμικό ιστό ο οποίος με την παραγωγή διαφόρων αγγειοδραστικών παραγόντων προσδιορίζει συνεχώς την τοπική αιματική ροή και τον αγγειακό τόνο, ενώ παράλληλα έχει την ικανότητα να αλληλοεπιδρά με άλλα κύτταρα, όπως για παράδειγμα με τα ουδετερόφιλα μακροφάγα και τα αιμοπετάλια, μέσω ειδικών κυτταρικών επιφανειακών υποδοχέων. Με την έννοια αυτή, το αγγειακό ενδοθήλιο με ολική επιφάνεια  $400 \text{ m}^2$  και βάρος περίπου  $2 \text{ Kg}$ , μπορεί να θεωρηθεί ως ο μεγαλύτερος παρακρινής ή ενδοκρινής αδένας του σώματος<sup>5</sup>. Κατά τους Gibboni και Dzau το ενδοθήλιο χρησιμεύει ως ένας “μηχανο-υποδοχέας” μέσα στο αγγειακό δίκτυο που ευαισθητοποιείται από τη ροή ή πίεση του αίματος και τροποποιεί κατάλληλα τον αγγειακό τόνο, ενώ προστατεύει παράλληλα τα αρτηριόλια από την επίδραση διαφόρων αγγειοσυσπαστικών ουσιών, όπως π.χ. τη σεροτονίνη, που απελευθερώνονται από τα αιμοπετάλια<sup>6</sup>.

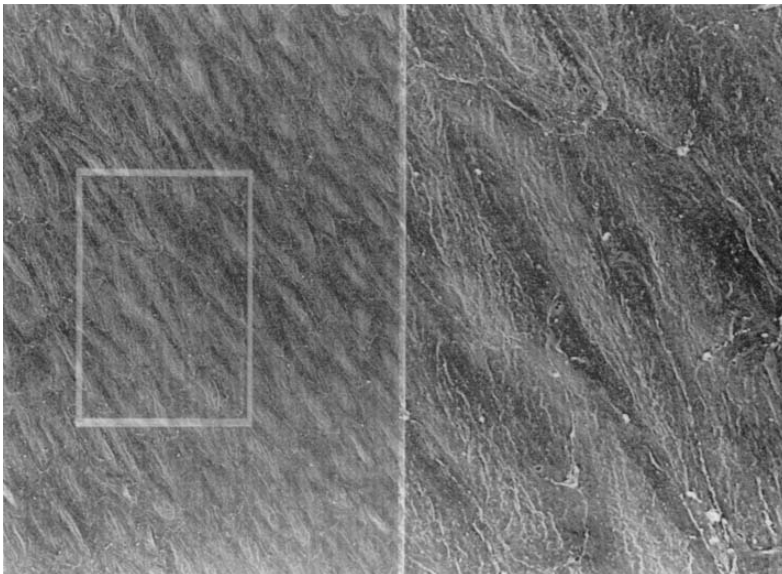
### Η δυναμική του αγγειακού ενδοθηλίου

Το ενδοθήλιο, στα αγγεία, αποτελεί ένα εσωτερικό στρώμα απλών πλακωδών κυττάρων που σχηματίζει φυσιολογικά μία συνεχή και σχετικά λεία επιφάνεια για το κυκλοφορούμενο αίμα. Τα κύτταρά του έχουν συνήθως σχήμα ελλειπτικό με την έλλειψη φερόμενη κατά μήκος του επιμήκη άξονα (Εικ. 1). Το σχήμα των ενδοθηλιακών κυττάρων, σε οποιαδήποτε θέση του αρτηριακού δένδρου, σχετίζεται με την κατεύθυνση ροής, και οι μεταβολές του συνδέονται πρακτικά με μεταβολές στη ροή του αίματος.

Για παράδειγμα, σε θέσεις που τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι πολυγωνικά, όπως αυτό συμβαίνει στους κλάδους ή σε θέσεις διχασμού των αρτηριών, καταργούνται τα “αυλικά” χαρακτηριστικά της αιματικής ροής, η οποία γίνεται στροβιλιώδης ή και αντιθέτου φοράς, με τελικό αποτέλεσμα την επιβράδυνσή της (Εικ 2). Οι περιοχές αυτές αποτελούν τις θέσεις όπου τα λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια μπορούν και προσκολλώνται και σε μερικές περιπτώσεις αναπτύσσονται τοιχωματικοί θρόμβοι<sup>7</sup>.

Το ενδοθήλιο δεν αποτελεί απλά ένα διαχωριστικό στρώμα μεταξύ του αγγειακού τοιχώματος και των συστατικών του αίματος, αλλά εμφανίζει σπουδαίες μεταβολικές και φυσιολογικές ιδιότητες. Σε γενικές γραμμές, τα ενδοθηλιακά κύτταρα εμφανίζουν πολλές δραστηριότητες, όπως:

α) Συνθέτουν αγγειοδραστικές ουσίες, όπως την προστακυκλίνη ( $PGI_2$ ) και παράγωγα λευκοτριενών (δρουν αγγειοδιασταλτικά ή αγγειοσυσπαστικά), τον ενδοθηλιακό παράγοντα χάλασης (EDRF) και την ενδοθηλίνη, που αποτελεί ισχυρή αγγειοσυσπαστική ουσία. Η παρουσία του μετατρεπτικού ενζύμου/κινινάση στην κυτταρική μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων, καταλύοντας το σχηματισμό της αγγειοτασίνης II από



*Εικόνα 1. Η εμφάνιση του ενδοθηλίου με τη βοήθεια του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου. Τα κύτταρα ελλειπτικού σχήματος, είναι προσανατολισμένα κατά τη φορά ροής του αίματος.*

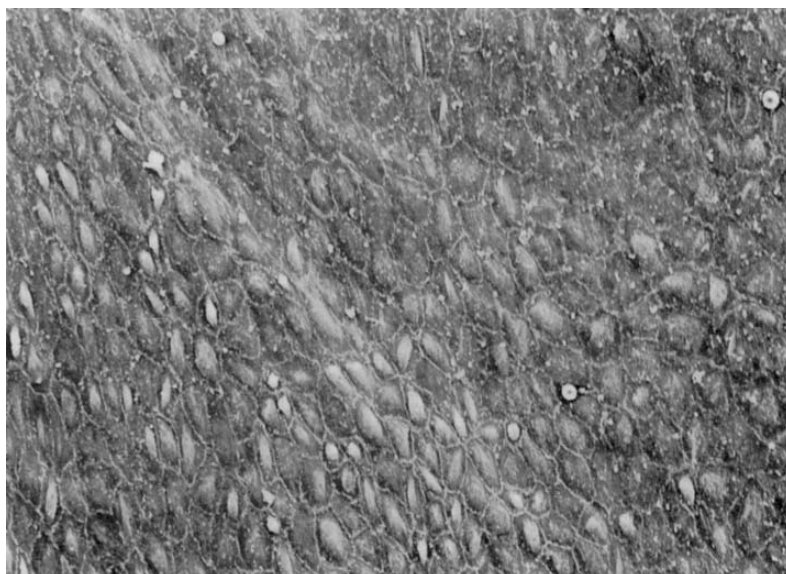
την ανενεργή πρόδρομη αγγειοτασίνη I, τα κάνει ικανά να μεταβάλλουν τοπικά τα επίπεδα της αγγειοτασίνης-II και της βραδυκινίνης<sup>6</sup>. Η παραγωγή των αγγειοδραστικών αυτών παραγόντων επιτρέπει στο ενδοθήλιο να συμμετέχει στη ρύθμιση του βασικού αγγειακού τόνου και να συμβάλλει στη ρύθμιση της τοπικής αιματικής ροής<sup>8</sup> (Εικ. 3).

β) Σχηματίζουν μία μη θρομβογενετική επιφάνεια. Ειδικότερα, εμποδίζουν τη συνάθροιση των αιμοπεταλίων και το σχηματισμό θρόμβου συνθέτοντας και απελευθερώνοντας σειρά αντιπηκτικών και αντιθρομβωτικών ουσιών, όπως π.χ. τη θρομβομοδουλίνη, τον ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου ( t-PA), την ADPase και τηθειϊκή ηπαράνη. Παράλληλα, το μονοξειδίο του αζώτου και η προστακυκλίνη I<sub>2</sub> ασκούν αντιαιμοπεταλιακή δράση (Εικ. 4)<sup>9,10,11</sup>.

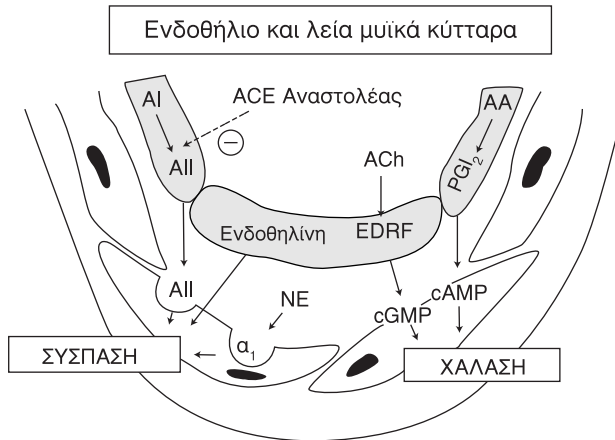
γ) Εμπλέκονται δραστικά στη μεταφορά μακρομοριακών ουσιών από το πλάσμα μέσα στο αρτηριακό τοίχωμα<sup>12</sup>.

δ) Λειτουργούν ως φραγμός διαπερατότητας (permeability barrier)<sup>12</sup>.

ε) Συνθέτουν αυξητικούς παράγοντες, όπως τον αυξητικό αιμοπεταλιακό παράγοντα (PDGF = platelet-derived growth factor), τον αυξητικό



**Εικόνα 2.** Μεταβολές στο σχήμα και στη κατεύθυνση των ενδοθηλιακών κυττάρων, σε σχέση με τη ροή του αίματος, σε υπερχοληστερολαιμικούς πιθήκους (απεικόνιση με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο).



**Εικόνα 3.** Το ενδοθήλιο παράγοντας αγγειοσυσπαστικές (Αγγειοτασίνη II και ενδοθηλίνη) και αγγειοδιασταλτικές ουσίες (μονοξειδίο του αζώτου και προστακυκλίνη I<sub>2</sub>) ρυθμίζει τον αγγειακό τόνο.

ACE = Μεταρρεπτικό ένζυμο, A-I = Αγγειοτασίνη I, A-II = Αγγειοτασίνη II,  $\alpha_1$  = άλφα αδρενεργικός υποδοχέας, NE = νοραδρεναλίνη, Ach = Ακετυλοχολίνη, AA = αραχιδονικό οξύ, cGMP = κυκλικό GMP, cAMP = κυκλικό AMP.

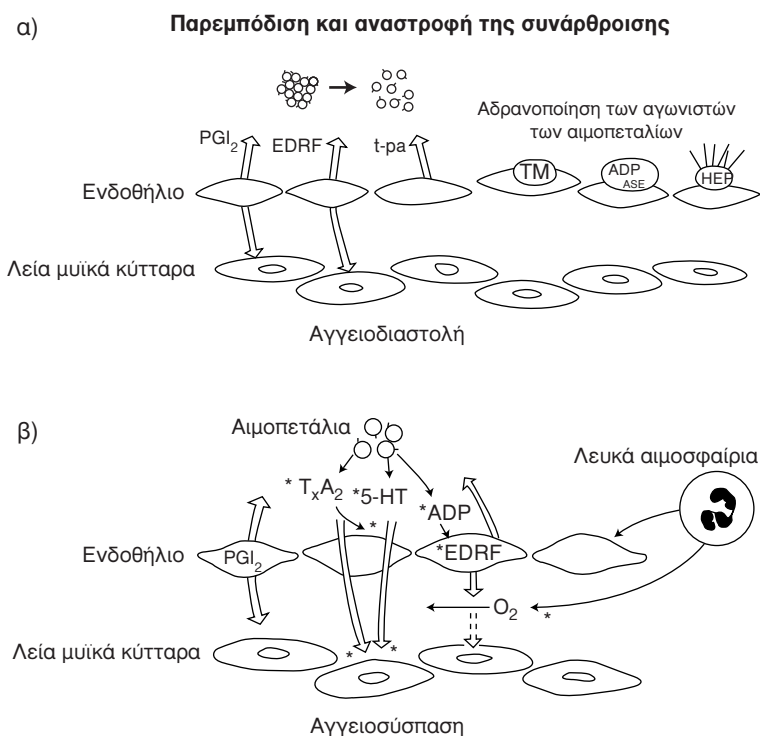
παράγοντα ινοβλαστών (FGF = fibroblating growth factor), τον παράγοντα διέγερσης των αποικιών (CFS = colony stimulating factor), ή τέλος τον αυξητικό παράγοντα-β μετασχηματισμού (TGF-b = transforming growth factor - beta)<sup>13</sup>.

στ) Είναι σε θέση να σχηματίζουν μακρομοριακές ουσίες συνδετικού ιστού, όπως κολλαγόνο, πρωτεΐνες τύπου βασικής μεμβράνης και πρωτεογλυκάνες (proteoglycans)<sup>14,15</sup>.

ζ) Μπορούν και τροποποιούν ουσίες του πλάσματος, όπως τις λιποπρωτεΐνες με αποτέλεσμα να αλληλοεπιδρούν με ένζυμο (λιποπρωτεϊνική λιπάση) και τέλος

η) Τροποποιούν τις LDL, που προέρχονται από το πλάσμα, οι οποίες οξειδώνονται κατά τη διάρκεια της μεταφοράς τους, δια μέσου των ενδοθηλιακών κυττάρων, στον έσω χιτώνα των αρτηριών<sup>16</sup>.

Οι παραπάνω δραστηριότητες των ενδοθηλιακών κυττάρων τα κάνουν σπουδαία στη διαρκή διατήρηση της ομοιόστασης. Επιπρόσθετα, είναι κρίσιμη η παρουσία τους στην περίπτωση που “βλαπτικές” ουσίες προκαλέσουν δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, με πιθανότητα ανάπτυξης νοσηρών διεργασιών, όπως π.χ. της αθηρογένεσης.



**Εικόνα 4.**

α) Το ενδοθήλιο έχει αντιθρομβωτικές και ινωδολυτικές ιδιότητες. Παράλληλα με την απελευθέρωση των αγγειοδραστικών παραγόντων ( $PGI_2$  και  $EDRF = NO$ ), τα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν τον ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου ( $t-PA$ ), θρομβομοδουλίνη ( $TM$ ),  $ADPase$  και  $insulin-like$  ουσίες ( $HEP$ ). Η θρομβομοδουλίνη και η  $ADPase$  αναστέλλουν τη δράση της θρομβίνης και του  $ADP$  που είναι ισχυροί διεγέρτες των αιμοπεταλίων. Παράλληλα η  $PGI_2$  και ο  $EDRF (NO)$  αναστέλλουν τη συνάθροιση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων.

β) Τα ενεργοποιηθέντα αιμοπετάλια απελευθερώνουν, συσπώμενα, διάφορες ουσίες, εναποθηκευμένες στα  $\alpha$ -κοκκία τους (θρομβοξάνη =  $TXA_2$ , σεροτονίνη =  $5-HT$  και  $ADP$ ), που ασκούν έντονη αγγειοσυσπαστική δράση. Φυσιολογικά, η δράση των παραπάνω ουσιών αναστέλλεται από τη δράση του  $NO$  και της προστακυκλίνης  $I_2 (PGI_2)$ . Σε περίπτωση δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, η μειωμένη παραγωγή της προστακυκλίνης και του  $NO$  αφήνει ανεξέλεγκτη, σε κάποιο βαθμό, τη δράση των παραπάνω ουσιών, ενώ παράλληλα και τα ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα (μονοκύτταρα) παράγουν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που αδρανοποιούν το  $NO (EDRF)$ .

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα συνδέονται μεταξύ τους τουλάχιστον με δύο τρόπους μεσοκυτταρίων συνδεσμικών συμπλεγμάτων και ειδικότερα: με σφιχτές (*tight*) συνδέσεις, που συμβάλλουν στη διατήρηση της στεγανότητας, παρεμποδίζοντας τη διαρροή των συστατικών του πλάσματος μέσα στο αρτηριακό τοίχωμα και με *συνδέσεις επικοινωνίας* (*communication junctions*), ή *χάσματα* (*gaps*), μεταξύ των κυττάρων που επιτρέπουν μικρά μόρια (μεταφέρουν πληροφορίες = *information*) να περνούν μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων περιέχει συμπλέγματα θειϊκής ηπαράνης (*heparan sulfate*), τύπου πρωτεογλυκανών, που παρεμποδίζουν την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο αρτηριακό τοίχωμα, όπως και άλλων κυκλοφορούντων κυττάρων (μονοκύτταρα και λεμφοκύτταρα του αίματος)<sup>10, 11, 17</sup>.

Ο συνδυασμός της σύνθεσης  $PGI_2$  από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και η ύπαρξη της θειϊκής ηπαράνης συμβάλλει στην δημιουργία ενός ισχυρού αντιθρομβογενετικού φραγμού (*barrier*). Θα πρέπει όμως να υπογραμμιστεί ότι το ενδοθήλιο δεν είναι ομοιόμορφο σε όλη την έκταση του αρτηριακού δένδρου. Για παράδειγμα, τα αρτηριακά ενδοθηλιακά κύτταρα, σε αντίθεση με τα τριχοειδικά, στερούνται υποδοχέων για τον PDGF. Υπάρχουν σχετικά λίγα δεδομένα όσον αφορά τη φύση αυτών των διαφορών από περιοχή σε περιοχή, αλλά είναι γνωστό ότι μερικές αρτηρίες είναι ευαίσθητες στην ανάπτυξη αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων και άλλες όχι. Ίσως η βασική αιτία αυτής της διαφοράς μπορεί να αποδοθεί, εν μέρει, στα ίδια τα ενδοθηλιακά κύτταρα<sup>18</sup>.

### **Αναγέννηση των ενδοθηλιακών κυττάρων**

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα καλύπτουν όλο το αρτηριακό δένδρο, σχηματίζοντας εσωτερικά ένα απλό στρώμα (Εικ. 1). Στους ενήλικες το ενδοθήλιο είναι σχετικά ήρεμο, αν και θερμές περιοχές (*hot spots*) αυξημένου “turnover” έχουν παρατηρηθεί σε αρτηριακούς κλάδους ή διχασμούς. Όπου είναι αναγκαίο, η βλάβη του ενδοθηλίου διεγείρει τη σύνθεση του DNA ώστε τα παρακείμενα κύτταρα να πολλαπλασιάζονται για να αναπληρώσουν τα ελλείποντα κύτταρα. Ωστόσο, η αναγέννηση του ενδοθηλίου εξαρτάται από την ικανότητα των βιώσιμων ενδοθηλιακών κυττάρων, που βρίσκονται στο χείλος της βλάβης, να πολλαπλασιάζονται και να μεταναστεύουν, καθώς τα κύτταρα που βρίσκονται πέραν από αυτά δεν έχουν την ικανότητα να μεταναστεύουν, υπερπηδώντας τα προηγούμενα, για να καλύψουν το κενό. Έτσι, τα ενδοθηλιακά κύτταρα αναπληρώνονται, λειτουργώντας σαν αληθινά “contact-inhibited” κύτταρα, σε αντίθεση

με τα λεία μυϊκά κύτταρα του μέσου χιτώνα των αρτηριών τα οποία στις καλλιέργειες (προφανώς και *in vivo*) διαπιστώθηκε να υπακούουν σε κανόνες που ακολουθούνται από κύτταρα “density inhibited”, καθώς πολλαπλασιάζονται σε πολλαπλά στρώματα και μετακινούνται γύρω, πάνω ή κάτω, το ένα σε σχέση με το άλλο, για την αναπλήρωση της βλάβης.<sup>19</sup>

Η φυσιολογική διάρκεια ζωής των ενδοθηλιακών κυττάρων στον ενήλικα είναι περίπου 30 χρόνια. Μετά από το χρόνο αυτό, τείνουν να καταστραφούν αντικαθιστάμενα από τα γειτονικά κύτταρα τα οποία αναγεννώνται. Ατυχώς τα αναγεννηθέντα κύτταρα χάνουν, σε κάποιο βαθμό, την ικανότητά να απελευθερώνουν τον EDRF, ιδιαίτερα απαντώντας στη δράση της θρομβίνης και στην αιμοπεταλιακή συνάθροιση και ενεργοποίηση. Έτσι, τα αναγεννηθέντα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορεί ικανοποιητικά να αναπληρώνουν σε αριθμό τα απολεσθέντα κύτταρα, δεν μπορούν όμως επί μακρόν να παρεμποδίζουν την προερχόμενη από τη συνάθροιση των αιμοπεταλίων αγγειοσύσπαση. Ειδικότερα, το αναγεννηθέν ενδοθήλιο δείχνει μία πολύ φτωχή απάντηση στη σεροτονίνη, στους  $\alpha_2$ -αδρενεργικούς αγωνιστές και σε άλλες ουσίες που διεγείρουν την απελευθέρωση του EDRF, μέσω της ευαίσθητης στην τοξίνη του κοκκύτη οδού, χωρίς όμως να επηρεάζονται οι άλλες απαντήσεις του, όπως αυτές στη δράση του ADP ή της βραδυκινίνης, που δεν χρησιμοποιούν την παραπάνω οδό<sup>20</sup>.

Η ανικανότητα των αναγεννηθέντων ενδοθηλιακών κυττάρων να απαντούν στη δράση της σεροτονίνης και στη συνάθροιση-ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων έχει σημαντική κλινική σημασία. Υπενθυμίζεται ότι ένα από τα πρώιμα χαρακτηριστικά της στεφανιαίας νόσου στον άνθρωπο είναι η τάση εντονότερης σύσπασης, απαντώντας στη δράση της σεροτονίνης και υπάρχουν ενδείξεις σε πειραματόζωα ότι οι περιοχές του αναγεννηθέντος ενδοθηλίου είναι οι θέσεις όπου παρατηρείται, κατά προτίμηση, ενεργοποίηση εκσεσημασμένης αγγειοσύσπασης, σε απάντηση στη σεροτονίνη ή εργονοβίνη. Επιπρόσθετα, έχειδειχτεί ότι τα αναγεννηθέντα, *de novo*, αγγεία στον οργανισμό (π.χ. κατά τον σχηματισμό παράπλευρης κυκλοφορίας ή την αγγειογένεση στους όγκους), είναι υπερευαίσθητα στην αγγειοσπαστική δράση της σεροτονίνης.

*Από τα παραπάνω φαίνεται ότι όταν τα ενδοθηλιακά κύτταρα πολλαπλασιάζονται, πέραν από τα φυσιολογικά όρια ωρίμανσης τους, τα νέο-γεννηθέντα κύτταρα είναι ανίκανα να απελευθερώνουν τον ενδοθηλιακό παράγοντα χάλασης, μέσω της οδού που είναι ευαίσθητη στη τοξίνη του κοκκύτη (π.χ  $\alpha_2$ -αδρενεργικοί διεγέρτες, σεροτονίνη κλπ)<sup>20</sup>.*

### ***Η παραγωγή από τα ενδοθηλιακά κύτταρα αυξητικών παραγόντων***

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορεί να ενεργοποιηθούν με διάφορους τρόπους προς παραγωγή διαφόρων πεπτιδίων που ρυθμίζουν την αύξηση (growth). Σε περίπτωση ενδοθηλιακής βλάβης, η πήξη του αίματος στο τοπικό μικροπεριβάλλον απελευθερώνει πηκτικούς παράγοντες που ασκούν έντονη δράση πάνω στο ενδοθήλιο. Για παράδειγμα, σε καλλιέργειες η έκθεση των ενδοθηλιακών κυττάρων στη θρομβίνη, ή στον ενεργοποιημένο παράγοντα X, προκαλεί την απελευθέρωση πολλών συστατικών, εναποθηκευμένων στα κοκκία των κυττάρων (granules), όπως του παράγοντα VIII (παράγοντας von Willebrand), ή άλλων ουσιών, π.χ. του PDGF. Έτσι, τα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορεί να σχηματίζουν μόρια ρυθμίζοντα την αύξηση (PDGF, τον CSF και την ιντερλευκίνη-1 = Il-1) που δρουν στα γειτονικά κύτταρα, π.χ. στα μακροφάγα και στα λεία μυϊκά κύτταρα, αντίστοιχα. Σε μερικές περιπτώσεις, οι ουσίες που σχηματίζονται από το ενδοθήλιο δρουν στα ίδια τα ενδοθηλιακά κύτταρα ( αυτοκρινής δράση) <sup>21</sup>.

*Η ενδοθλήνη*, ένα ισχυρό αγγειοσυσπαστικό πεπτιδίο, συντίθεται επίσης στα ενδοθηλιακά κύτταρα, το οποίο δρώντας επιπροσθετικά, ή με συνεργικό τρόπο, με τους άλλους αυξητικούς παράγοντες προάγει περαιτέρω τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών αγγειακών κυττάρων.

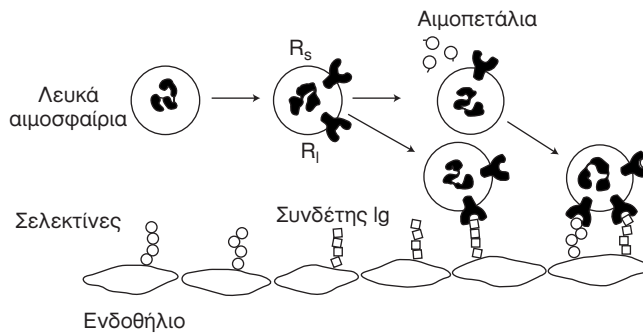
Τα ενδοθηλιακά κύτταρα απαντούν στις *κυτταροκίνες* που απελευθερώνονται στις φλεγμονώδεις περιοχές από τα μονοκύτταρα κύτταρα. Για παράδειγμα, οι πιο κοινές κυτταροκίνες που σχηματίζονται και απελευθερώνονται από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και ασκούν έντονη δράση στα γειτονικά κύτταρα είναι ο παράγοντας νέκρωσης (TNF-a) και η ιντερλευκίνη-1 (Il-1). Στα ενδοθηλιακά κύτταρα που εκτίθενται στους παραπάνω παράγοντες διεγείρεται, σχετικά ταχέως, η έκφραση του γονιδίου που κωδικοποιεί τον PDGF με αποτέλεσμα την ταχεία απελευθέρωσή του όταν τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκτεθούν στις δύο παραπάνω κυτταροκίνες<sup>7</sup>. Γενικά λοιπόν, οι βλαπτικοί παράγοντες, ή οι ανοσο-απαντήσεις, οδηγούν στην είσοδο και ενεργοποίηση των μονοκυττάρων/μακροφάγων στον υπενδοθηλιακό χώρο και επιπρόσθετα διεγείρουν την απελευθέρωση πεπτιδίων που ρυθμίζουν βασικά τους μηχανισμούς αύξησης, όπως π.χ. τον PDGF ή άλλων δραστικών μορίων. Τα μακροφάγα με τη σειρά τους απελευθερώνουν κυτταροκίνες που διεγείρουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία στη συνέχεια συνθέτουν και αυτά και εκκρίνουν τον PDGF και ίσως και άλλα πεπτιδία ρυθμίζοντα την κυτταρική αύξηση. Έτσι, οι μεταβολές της δραστηριότητας του ενδοθηλίου μπορεί να οδηγήσουν σε ποικίλες απαντήσεις, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται, μεταξύ άλλων, η απελευθέ-



ρωση αυξητικών παραγόντων, ο σχηματισμός και έκκριση κυτταροκινών, η μεταβολή της διαπερατότητας και η αυξημένη προσκόλληση των λευκοκυττάρων στα αγγειακά τοιχώματα, δηλαδή μεταβολές που συνδέονται με την έναρξη των διεργασιών της αθηρογένεσης<sup>22</sup>.

### Αλληλοεπιδράσεις ενδοθηλίου και λευκοκυττάρων

Η ενδοθηλιακή βλάβη μπορεί αρχικά να οδηγήσει στην ανάπτυξη προστατευτικών μηχανισμών με μία σειρά διεργασιών που αναπτύσσονται σε κάθε τοπική φλεγμονή. Στις μεταβολές αυτές περιλαμβάνεται η αυξημένη διαπερατότητα του ενδοθηλίου, που επιτρέπει την είσοδο στο αρτηριακό τοίχωμα διαφόρων διαλυτών ουσιών του πλάσματος και η οποία ακολουθείται από αυξημένη προσκόλληση των κυκλοφορούμενων μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα, ειδικά σε θέσεις όπου επιβραδύνεται η αιματική ροή (κλάδοι ή διχασμοί του αρτηριακού δένδρου) (Εικ. 5). Η αυξημένη προσκόλληση των μονοκυττάρων ή λεμφοκυττάρων οφείλεται στο σχηματισμό ειδικών μορίων γλυκοπρωτεϊνών στην επιφάνεια τους όπως και στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων (μόρια προσκόλλησης). Γενικά, τα μόρια προσκόλλησης αποτελούν ετερογενή ομάδα εξειδικευμένων κυτταρικών επιφανειακών δομών, οι οποίες συνδεόμενες με υποδοχείς στην επιφάνεια γειτονικών κυττάρων συντελούν στη διευκόλυνση



**Εικόνα 5.** Τα μόρια προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα (σελεκτίνες = selectins, περ-οικογένεια ανοσοσφαιρινών = Ig ligands) και οι αντίστοιχοι υποδοχείς στα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα και τα αιμοπετάλια του αίματος. Τα μονοκύτταρα με τους υποδοχείς σελεκτίνης ( $R_s$ ) και ιντεγκρίνης ( $R_i$ ) προσκολλώνται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενώ παράλληλα τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια με τα μόρια προσκόλλησης προσκολλώνται στα μονοκύτταρα ερχόμενα, με τον τρόπο αυτό, σε στενή επαφή με το αγγειακό ενδοθήλιο.

ση της μετακίνησης των κυττάρων και στη συγκράτηση μεταξύ τους σε επαφή προκειμένου να επιτευχθεί η κυτταρική επικοινωνία και συνεργασία. Τα μόρια προσκόλλησης, ανάλογα με τη δομή τους κατατάσσονται σε διάφορες οικογένειες, όπως: υπερ-οικογένεια ανοσοσφαιρινών (immunoglobulin superfamily), οικογένεια ιντεγκρινών (integrins), οικογένεια σελεκτινών (selectins), οικογένεια σιαλοβλεννινών (sialomycins) και οικογένεια καντχερινών (cadherins)<sup>23</sup>.

Στις θέσεις βλάβης του ενδοθηλίου, τα κύτταρα (πολυμορφοπύρηνα ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και λεμφοκύτταρα) μπορούν και προσκολλώνται με τη βοήθεια των μορίων προσκόλλησης. Η προσκόλληση αυτή των κυττάρων μεταξύ τους (μονοκύτταρα, λεμφοκύτταρα και ενδοθήλιο) παριστάνει μία ειδικού τύπου αλληλοεπίδραση μεταξύ υποδοχέα - συνδέτη (*receptor-ligand*), κριτική για την προσκόλληση των κυττάρων πάνω στο ενδοθήλιο. Ο τύπος αυτός αλληλοεπίδρασης ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά σε μελέτη ασθενούς με *σύνδρομο έλλειψης προσκόλλησης των λευκοκυττάρων*. Τα άτομα εμφανίζουν μειωμένη, ή απουσιάζει η επιφανειακή έκφραση των ετεροδιμερών CD11/CD18 πάνω στα φαγοκυτταρικά κύτταρα, με αποτέλεσμα την αδυναμία μετανάστευσής τους σε περίπτωση διέγερσης, λόγω της ανικανότητάς τους να προσκολλώνται στο ενδοθήλιο. Κλινικά δεν σχηματίζεται πύο στις θέσεις βακτηριακής λοίμωξης, τα φαγοκυτταρικά κύτταρα δεν μεταναστεύουν στα δερματικά “παράθυρα” και τα άτομα υποφέρουν από υποτροπιάζουσες λοιμώξεις<sup>24</sup>.

Τα μονοκύτταρα περιέχουν CD11b υποδοχείς που ενώνονται με το μόριο προσκόλλησης ICAM-1 (συνδέτης) που βρίσκεται πάνω στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ομοίως, τα ενδοθηλιακά κύτταρα διαθέτουν και άλλο μόριο γλυκοπρωτεΐνης στην κυτταρική τους επιφάνεια που ονομάζεται ELAM-1 και το οποίο ενώνεται με ένα, ακόμη μη αναγνωρισθέντα, υποδοχέα των μονοκυττάρων. Τέλος, υπάρχει και τρίτο σύστημα στο οποίο μία άλλη γλυκοπρωτεΐνη της κυτταρικής επιφάνειας, που ονομάζεται VLA-4 ενώνεται με το VCAM-1 των ενδοθηλιακών κυττάρων.

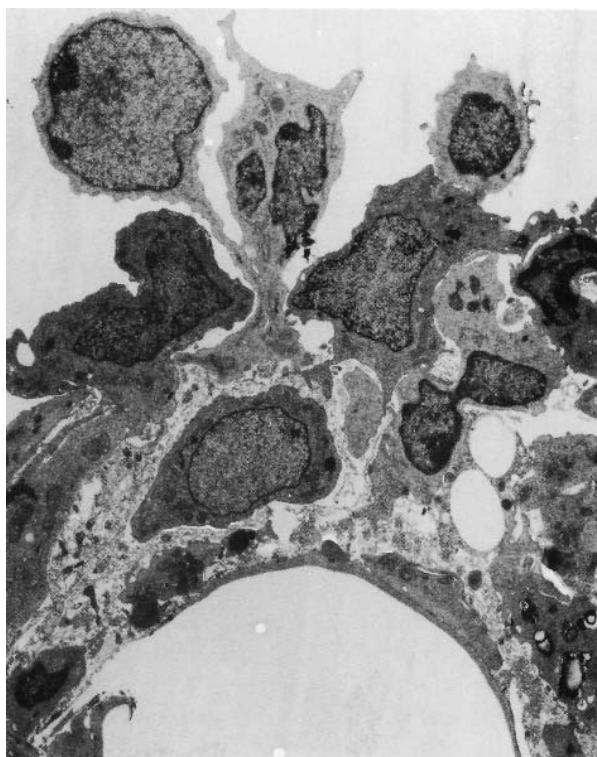
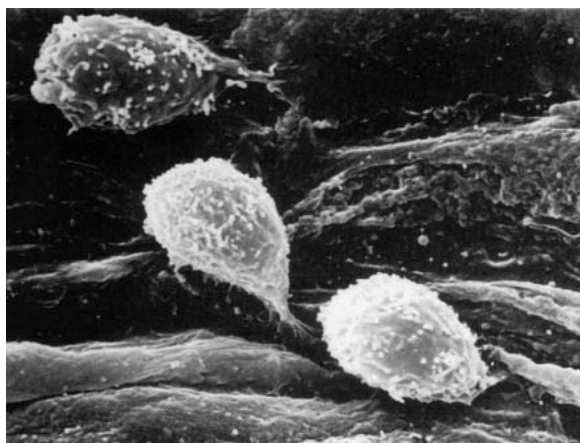
Τελευταία διαπιστώθηκε στην επιφάνεια των λεμφοκυττάρων η ύπαρξη *υποδοχέων εγκατάστασης* (*homing receptors*) και παρόμοιοι υποδοχείς ανευρέθηκαν και στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ωστόσο, δεν είναι καλά γνωστός ο συνδέτης (*ligand*) πάνω στα ενδοθηλιακά κύτταρα που ενώνεται με αυτούς τους υποδοχείς.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι υποδοχείς και οι συνδέτες υπερρυθμίζονται καθώς ενεργοποιούνται τα μονοκύτταρα και λεμφοκύτταρα ή

τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Σήμερα, ένας αριθμός από αυτά έχουν κλωνοποιηθεί και εκφραστεί με αποτέλεσμα να διατίθενται μονοκλωνικά αντισώματα χρησιμοποιούμενα στην αναστολή της προσκόλλησης των διαφόρων κυττάρων στους ανάλογους υποδοχείς. Όταν τα ενδοθηλιακά κύτταρα διεγερθούν, π.χ. με την παρουσία κυτταροκινών (TNFα ή Il-1), παρατηρείται υπερρύθμιση των υποδοχέων τους. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι ο συνδέτης VLA-4 της κυτταρικής επιφάνειας των λεμφοκυττάρων αναγνωρίζει το VCAM-1 στην κυτταρική επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, όταν αυτά διεγερθούν από τις κυτταροκίνες. Τα μονοκύτταρα μπορεί επίσης να εκφράσουν VLA-4. Γενικά λοιπόν, η παρουσία μιας σειράς μορίων τύπου *συνδέτης - υποδοχέας* πάνω στα μονοκύτταρα ή λεμφοκύτταρα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα διευκολύνει την αλληλοεπίδραση μεταξύ αυτών των κυττάρων και του ενδοθηλίου, μία διεργασία που είναι κριτική στην ανάπτυξη της πρώτης φάσης δημιουργίας των βλαβών της αθηρωμάτωσης. Στις θέσεις έκφρασης των μορίων προσκόλλησης παρατηρείται αυξημένη προσκόλληση των κυττάρων στο ενδοθηλιακό τοίχωμα (Εικ. 6) και στη συνέχεια η έκκριση χημειοτακτικών ουσιών, όπως της λευκοτριένης B4 ή ο σχηματισμός του συμπληρώματος, βοηθούν στην είσοδο των λευκοκυττάρων στον υπενδοθηλιακό χώρο (Εικ. 7).<sup>25</sup> Σε περίπτωση χρόνιας υπερ-



*Εικόνα 6. Προσκόλληση των μονοπυρήνων στο ενδοθήλιο (απεικόνιση με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο).*



*Εικόνα 7. Είσοδος των μονοκυττάρων στον υπενδοθηλιακό χώρο (απεικόνιση με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο).*

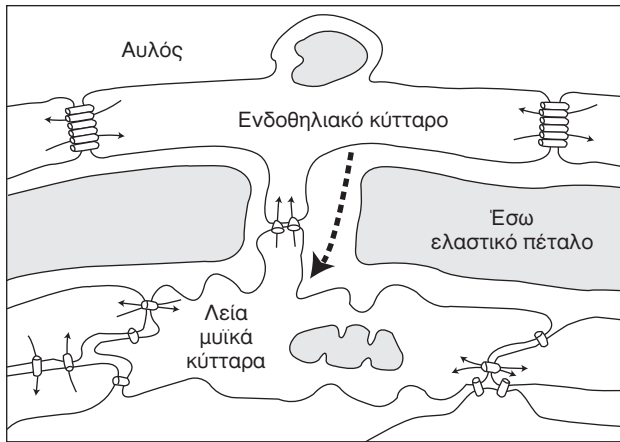
χοληστερολαιμίας τα ενδοθηλιακά κύτταρα προσλαμβάνουν αυξημένα ποσά λιποπρωτεϊνών και μπορεί να τροποποιούν και να οξειδώνουν την LDL. Αφ' ης στιγμής οξειδωθεί η LDL μεταφέρεται δια μέσου του κυτταροπλάσματος των ενδοθηλιακών κυττάρων (transcytosed) και εναποτίθεται στον υπενδοθηλιακό χώρο. Η οξειδωμένη LDL ασκεί χημειοτακτική δράση στα κύτταρα (π.χ. στα μονοκύτταρα) και βοηθά στη μεταφορά και άλλων λευκοκυττάρων στον υπενδοθηλιακό χώρο. Τα μονοκύτταρα στο χώρο αυτό μετατρέπονται σε μακροφάγα, τα οποία οξειδώνουν τις LDL και συμβάλλουν στην εγκατάσταση φαύλου κύκλου καθώς αυξάνουν την χημειοταξία και επιτείνουν περαιτέρω τη φλεγμονώδη απάντηση<sup>26</sup>. Η συνέχιση της παραπάνω διεργασίας καταλήγει στην ανάπτυξη των αορτικών βλαβών της αθηρωμάτωσης, δηλαδή στην ανάπτυξη των *λιπιδίων ραβδώσεων*. Η χρόνια ενδοθηλιακή βλάβη, ή όταν αυτή είναι μεγάλου βαθμού, οδηγεί σε επανειλημμένη απελευθέρωση τοπικών παραγόντων, για μεγάλη χρονική περίοδο (ίσως για μήνες ή έτη) που καταλήγει τελικά σε βλάβη του αρτηριακού τοιχώματος.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορούν, δυνητικά, να επικοινωνούν με τα λεία μυϊκά αγγειακά κύτταρα του μέσου χιτώνα, όχι μόνο με ουσίες που εκκρίνονται ή μεταφέρονται στον μέσο χιτώνα, αλλά και με μεταβιβαζόμενα κυτταρικά σήματα δια μέσω των διάκενων του έσω ελαστικού πετάλου, με αποτέλεσμα να δημιουργείται μία άμεση πολύ στενή (intimate) επαφή μεταξύ ενδοθηλίου και λείων μυϊκών κυττάρων. Μέχρι σήμερα έχει δημοσιευτεί ένας αρκετά μεγάλος αριθμός μελετών, όπου περιγράφεται μία τέτοια επαφή μεταξύ ενδοθηλιακών και λείων μυϊκών κυττάρων, χωρίς όμως να διευκρινιστεί επακριβώς ο λειτουργικός ρόλος της (Εικ. 8)<sup>7</sup>.

### **Ο ρόλος του ενδοθηλίου στην καρδιά**

Στην καρδιά, σε επίπεδο στεφανιαίων αγγείων, το ενδοθήλιο με τη συνεχή (τονική) απελευθέρωση αγγειοσυσπαστικών και αγγειοδιασταλτικών ουσιών συμβάλλει στη ρύθμιση του βασικού αγγειακού τόνου. Υπενθυμίζεται όμως ότι στην καρδιά, εκτός από τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα των στεφανιαίων αγγείων, υπάρχουν και τα ενδοκαρδιακά ενδοθηλιακά κύτταρα που σχηματίζουν μία στοιβάδα η οποία καλύπτει την εσωτερική επιφάνεια των καρδιακών κοιλοτήτων<sup>27</sup>.

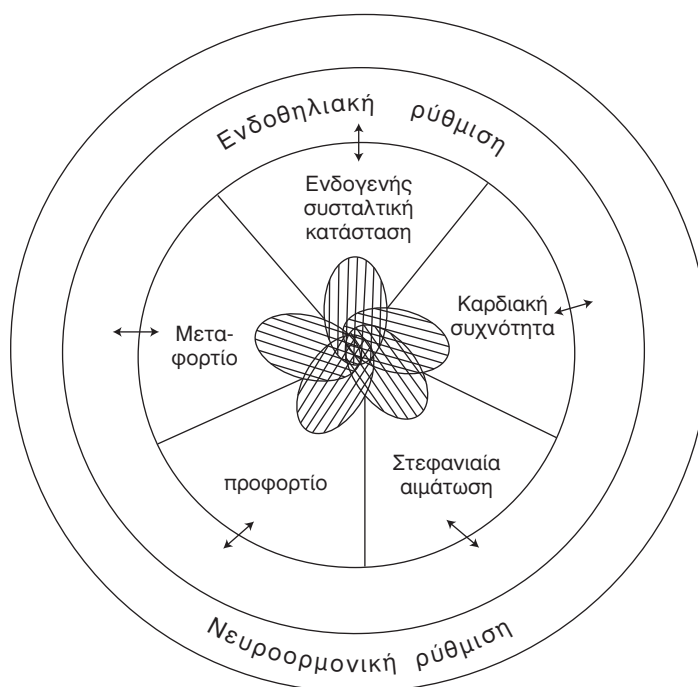
Σήμερα γίνεται αποδεκτό ότι, φυσιολογικά, υπάρχει μία *παρακρινής* οδός ρύθμισης της καρδιακής λειτουργίας από το ενδοθήλιο, το οποίο απελευθερώνοντας καρδιοδραστικούς παράγοντες συμμετέχει άμεσα στη ρύθ-



**Εικόνα 8.** Στις στεφανιαίες αρτηρίες παρατηρούνται διάσπαρτοι διάυλοι επικοινωνίας (*dispersed gap channels*) μεταξύ των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων και μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων υπάρχουν αθροίσματα συνδέσεων “επικοινωνίας” (*gap junctions channels*). Επίσης τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα συνδέονται με τα ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω “gap” συνδέσεων, που επιτρέπουν τη μετάδοση των ηλεκτρικών σημάτων από αυτά προς τον έσω χιτώνα και όχι αντίστροφα, γεγονός που πιθανολογεί την ύπαρξη “παρακρινούς” επικοινωνίας από το ενδοθήλιο προς τα υποκείμενα λεία μυϊκά κύτταρα.

μιση της ενδογενούς συσταλτικής κατάστασης του μυοκαρδίου, αλλά και έμμεσα επηρεάζοντας το μεταφορτίο, προφορτίο, στεφανιαία αιμάτωση και καρδιακή συχνότητα ή τέλος αλληλοεπιδρώντας με άλλους νευροορμονικούς παράγοντες (Εικ. 9). Αρχικά, η άποψη αυτή υποστηρίχθηκε το 1998 από τους Brutsaert και συν<sup>28</sup> οι οποίοι παρατήρησαν ότι η εκλεκτική απογύμνωση (αφαίρεση) του ενδοκαρδιακού ενδοθηλίου, σε απομονωμένα παρασκευάσματα θηλοειδών μυών, μεταβάλλει τη συσταλτική συμπεριφορά του παρασκευάσματος. Στη συνέχεια υποστηρίχθηκε ότι για την παρακρινή ρύθμιση της ενδογενούς συσταλτικής κατάστασης του μυοκαρδίου ευθύνονται όχι μόνον τα ενδοκαρδιακά ενδοθηλιακά κύτταρα, αλλά και - κυρίως - τα στεφανιαία μικροαγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία έρχονται, σε όλη την έκταση της καρδιάς, σε στενή επαφή με τα μυοκαρδιακά κύτταρα<sup>27</sup>.

Οι καρδιοδραστικοί παράγοντες που απελευθερώνονται στην καρδιά είναι το μονοξείδιο του αζώτου (NO), η ενδοθηλίνη (ET-1), τα προστανοϊδή (PGs) και άλλες ουσίες, μικρού μοριακού βάρους, που η ύπαρξή τους έγι-



**Εικόνα 9.** Ο ρόλος του ενδοθηλίου στη ρύθμιση της καρδιακής λειτουργίας και η αλληλεπίδραση του με τα άλλα ρυθμιστικά νευροορμονικά συστήματα.

νε γνωστή με τη βοήθεια του βιολογικού πειράματος (bioassay) και των οποίων δεν έχει ταυτοποιηθεί ακόμη επακριβώς η χημική τους σύνθεση (myofilament desensitizing agent etc). Ο παράγοντας που προκαλεί απευαισθητοποίηση των μυοϊνιδίων (MDA) απελευθερώνεται τοπικά και παίζει ρόλο στη ρύθμιση της λειτουργίας των μυοϊνιδίων εμφανίζοντας ισχυρή αρνητική ινότροπη δράση, και προκαλώντας προωιμότερη έναρξη της χάλασης και αύξηση του διαστολικού μήκους. Τέλος, σε τοπικό επίπεδο το ενδοθήλιο μεταβάλλει τα επίπεδα της αγγειοτασίνης II και της βραδυκινίνης, διαθέτοντας στην κυτταρική μεμβράνη το μετατρεπτικό ένζυμο/κινινάση<sup>27</sup>. Ενδιαφέρον είναι ότι οι ενδοθηλιακοί παράγοντες, η ενδοθηλίνη-1 και το μονοξειδίο του αζώτου, μπορεί να παράγονται όχι μόνο στα ενδοθηλιακά κύτταρα αλλά και στα ίδια τα μυοκύτταρα (ή στα λεία μυϊκά αγγειακά κύτταρα) - όπως συμβαίνει συχνά σε παθολογικές καταστάσεις - γεγονός που δείχνει την ύπαρξη και μιας παράλληλης αυτοκρινούς οδού ρύθμισης της καρδιακής λειτουργίας<sup>27</sup>.