

## Holesterol, citokini i ateroskleroza

Zvezdana Kojić<sup>1</sup>, Dobrica Stojanović<sup>2</sup>, Siniša Ristić<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institut za medicinsku fiziologiju, Medicinski fakultet u Beogradu, <sup>2</sup>Zavod za zdravstvenu zaštitu studenata, Beograd, <sup>3</sup>Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet Foča

### Sažetak

Ateroskleroza je hronični inflamatorni odgovor zida krvnog suda na povredu ili disfunkciju vaskularnog endotela. Tokom poslednjih nekoliko decenija preklinička i klinička istraživanja kardiovaskularnog sistema su značajno poboljšala razumevanje patofizioloških procesa koji dovode do formiranja, napredovanja i nastanka komplikacija aterosklerotskih plakova. Ateroskleroza počinje sa urođenim imunskim odgovorom koji se odvija putem regrutovanja monocita/makrofaga koji odgovaraju na prekomerno nagomilavanje modifikovanih lipida u arterijskom zidu. Regrutovanje monocita/makrofaga se ostvaruje posredstvom ispoljenih adhezionih molekula (selektini, ICAM-1, VCAM, ELAM) na aktiviranim endotelnim ćelijama. Ateroskleroza se potom nastavlja stečenim imunskim odgovorom koji uključuje i aktiviranje antigen-specifičnih T limfocita. Akumulacija inflamatornih ćelija u arterijskom zidu dovodi do lokalne proizvodnje hemokina, interleukina i proteaza koje povećavaju priliv monocita i limfocita, čime se promovira napredovanje aterosklerotskih lezija. Takođe makrofagi igraju važne uloge i u procesu progresije ateroskleroze ispoljavanjem specifičnih karakteristika pri delovanju različitih stimulusa, i tako doprinose nastanku nestabilnosti plaka, razvoju tromba i remodelovanju krvnog suda. Eksperimentalna ateroskleroza kod životinja predstavlja važno istraživačko sredstvo, ali neophodna je pažljiva ekstrapolacija dobijenih rezultata na humanu populaciju. Razumevanje načina kako kombinovati eksperimentalne i kliničke nauke može obezbediti dalji uvid u patofiziološke mehanizme ateroskleroze. Poznavanje inflamatorne komponente u procesu razvoja ateroskleroze nudi priliku za razvoj novih terapijskih strategija.

**Ključne reči** Ateroskleroza, interakcije monocita-endotela, patofiziologija, zapaljenje

### Uvod

**A**teroskleroza je hronična, progresivna inflamatorna bolest velikih i srednjih arterija. Ateroskleroza je dugo vremena smatrana za proces u kome postoji pasivna akumulacija lipida (holesterola, amiloida) u zidu krvnog suda.<sup>1</sup> Međutim, nova istraživanja pokazuju da vaskularna inflamacija igra važnu ulogu u svim fazama razvoja aterosklerotskog procesa, počev od stvaranja aterosklerotnog plaka, preko njegove progresije, do konačne ruptуре plaka.<sup>2</sup> Sadejstvo mnogih inflamatornih medijatora uključujući leukocite, citokine, hemokine, adhezione molekule, komponente sistema komplementa i antitela, dovodi do ruptуре plaka i njegove trombogene komplikacije koja se javlja u toku akutnog miokardnog incidenta. Na značaj zapaljenja u nastanku ateroskleroze prvi je ukazao nemački lekar Rudolf Virchow (1821–1902).<sup>3</sup>

### Adhezioni molekuli i regrutovanje leukocita

U fiziološkim uslovima endotelne ćelije arterijskog zida ne ispoljavaju osobine koje pogoduju adheziji leukocita.<sup>4,5,6</sup> Međutim, kada su endotelne ćelije aktivirane stimulusima kao što su hipertenzija, pušenje, nepravilna

ishrana, gojaznost, insulinska rezistencija ili inflamacija, one menjaju fenotip i ispoljavaju čitavu seriju adhezionih molekula koji selektivno regrutuju različite vrste leukocita.<sup>1,2,7</sup> U slučaju hipertenzije hemodinamski stres može indukovati ekspresiju intracelularnog adhezionog molekula-1 (ICAM-1).<sup>8</sup> Oksidisani lipoproteini male gustine (OxLDL) i liposaharidi gram negativnih bakterija mogu indukovati ekspresiju vaskularnog adhezionog molekula-1 (VCAM-1).<sup>9</sup> Ekspresiju ovih adhezionih molekula mogu uzrokovati i krajnji produkti glikozilacije u dijabetesu i uremiji, homocistein u hiperhomocisteinemiji, kao i proinflamatorni citokini (faktor tumorske nekroze (TNF) i interleukin 1 (IL-1)). Ovi adhezioni proteini površine ćelija su ushodno regulisani u toku perioda inflamacije.<sup>1,7</sup>

Endotelna aktivacija modifikuje fenotip endotela u proadhezivnom pravcu i izaziva povećanu adheziju cirkulišućih monocita. Proces adhezije i regrutovanja leukocita se odvija u nekoliko etapa.<sup>10</sup> Prvo adhezioni molekuli (selektin-E, L, P) posreduju labavo vezivanje i valjanje leukocita na površini endotelne ćelije (engl. rolling). U drugoj etapi dolazi do aktivacije leukocita od strane hemoatraktantnih stimulusa. Naredni proces jeste uspostavljanje čvrstog kontakta između leukocita i endotelne ćelije (odgovorni adhezioni molekuli:

ICAM-1, 2, 3; VCAM-1) i četvrta etapa jeste ekstravazacija, kada leukociti iz lumena krvnog suda prelaze u subendotelni prostor (odgovoran adhezioni molekul-1 endotelnih ćelija i trombocita, PECAM-1).

Značaj ovih adhezionih molekula za razvoj ateroskleroze osvetljen je činjenicom da miševi sa smanjenim nivoom aterogenog apoE, koji imaju i smanjeni E-selektin, razvijaju manje ateromatoznih lezija.<sup>11</sup>

## Migracija leukocita/monocita u intimu

Među ovako regrutovanim leukocitima za razvoj ateroskleroze posebno su važni monociti. Nakon što monociti adheriraju na površinu endotelne ćelije, oni kroz endotel migriraju u intimu.<sup>12</sup> Proinflamatorni proteini, poznati kao hemokini, obezbeđuju hemotaksični stimulus koji podstiče (navodi) monocite da uđu u intimu. Monocitni hemotaksični protein-1 (MCP-1) je hemoatraktantni citokin koji se vezuje za monocitni hemokinski receptor CCR2 i tako regrutuje monocite iz krvne struje u endotel zida arterije, olakšavajući njihov prolazak između endotelnih ćelija putem diapedeze. Citokini TNF, IL-1 i oksidisani lipoprotein male gustine (OxLDL) mogu indukovati ekspresiju MCP-1 u mišićnim i endotelnim ćelijama zida krvnog suda. Drugo, neke komponente koje se oslobađaju u kaskadi komplementa, kao C5a, imaju jaku hemotaktičnost za monocite, pa stimulišu endotelne ćelije na ekspresiju MCP-1. Važnost MCP-1 za razvoj aterosklerotičnih plakova naglašava činjenica da miševi sa smanjenim MCP-1 imaju značajno manje ateroskleroznih plakova od miševa sa normalnim nivoom MCP-1.<sup>13, 14</sup> Povećani nivoom MCP-1 u cirkulaciji pozitivno koreliraju sa povećanim zadebljanjem intime i medije krvnih sudova.<sup>15</sup>

U intimi monociti sazrevaju u makrofage koji ispoljavaju receptore čistače (scavenger receptors) putem kojih obavljaju fagocitozu modifikovanih lipoproteinskih čestica. Ključni medijator inflamacije koji u intimi stimuliše sazrevanje monocita u makrofag i povećava ekspresiju scavenger receptora na njima, faktor stimulacije kolonije makrofaga (CSF-M), povišen je u eksperimentalnim i humanim aterosklerotičnim lezijama. Citoplazma makrofaga postaje gusto ispunjena lipidnim česticama, što makrofagima mikroskopski daje tipičan penušav izgled penastih ćelija unutar aterosklerotičnih lezija. Unutar intime makrofagi se razmnožavaju i tako održavaju i pojačavaju inflamatorni proces putem otpuštanja nekoliko faktora rasta i citokina.

## Lipoproteini male gustine i razvoj penastih ćelija

Dalje, zavisno od njihove koncentracije, lipoproteini male gustine (LDL) prodiru u zid arterijskog krvnog suda. Ovi LDL se smeštaju u ekstracelularni matriks subendotelnog prostora,<sup>16</sup> a onda primaju štetne produkte oksidacije iz okolnih ćelija arterijskog zida.<sup>17, 18</sup> Zatim ovi LDL akumuliraju slobodne kiseoničke radikale, a kada se dostigne kritični prag ovih radikala, LDL se oksiduju i postaju proinflamatorni fosfolipidi PAPC, POVPC, PGPC i PEIPC (bioaktivni oksidacioni produkti 1-palmitoil-2-arahidonoil-*sn*-glicero-3-fosforilholina (PAPC) koji sadrže oksovaleroil

(POVPC), glutaroil (PGPC) i epoksizoprostan (PEIPC) grupe na *sn*-2 položaju).<sup>19</sup> Pod uticajem ovih proinflamatornih oksidisanih lipida endotelne ćelije dalje oslobađaju citokine (kao npr. MCP-1, faktor stimulacije kolonije makrofaga (CSF-M)) i onkogene povezane sa rastom (GRO), što onda izaziva regrutovanje i adheziju novih monocita, njihovu hemotaksu i diferencijaciju u makrofage.<sup>2, 20</sup>

Kada infiltrisani monociti/makrofazi fagocituju OxLDL, usled nepostojanja negativne povratne sprege na nivou scavenger receptora, makrofagi postaju penaste ćelije. Nakupine penastih ćelija koje poseduju intracelularno OxLDL formiraju masne pruge. Međutim, penaste ćelije vremenom propadaju, a iz njih se oslobađaju oksidisani lipidi koji stimulišu sintezu kolagena, elastina i mukopolisaharida u glatkim mišićnim ćelijama i na mestu oštećenja. Tako prvo nastaje stabilni plak koji sadrži u centru jezgro (od nakupljenih ekstracelularnih lipida) i periferno postavljenu debelu fibrozu „kapu“. Monociti i T ćelije infiltriraju iverice plaka. OxLDL, insulin i faktor rasta poreklom iz trombocita (PDGF) stimulišu migraciju glatkih mišićnih ćelija iz medije u intimu krvnog suda, a kasnije u intimi stimulišu i proliferaciju glatkih mišićnih ćelija. Tako formiranje plaka uključuje dva procesa: akumulaciju lipida i zadebljanje intime usled migracije i proliferacije glatkih mišićnih ćelija i sinteze ekstracelularnog matriksa.

## HDL uklanja OxLDL iz endotela

Lipoproteini velike gustine (HDL) imaju sposobnost da inhibiraju migraciju monocita u odgovoru na oksidovane LDL. Postoji više mehanizama putem kojih se može OxLDL ukloniti iz subendotelnog prostora. Neki od tih mehanizama su fagocitoza uz pomoć skavanger receptora na makrofagima i pojačani obrnuti transport holesterola posredstvom lipoproteina velike gustine (HDL-a).

Osim toga, pokazano je da i HDL i njegov glavni apolipoproteinski konstituent, apolipoprotein A-1 (apoA-I) sprečavaju oksidaciju LDL čestica. Osim pojačanog obrnutog transporta holesterola, HDL i apoA-I pokazuju svoje korisne efekte tako što odstranjuju reaktivne forme kiseonika iz LDL, sprečavajući tako oksidaciju LDL i posledičnu aktivaciju inflamatornih medijatora. Osim apo A-I, HDL sadrži nekoliko enzima koji mogu sprečiti formiranje oksidisanih fosfolipida u OxLDL koji izazivaju inflamatorni odgovor. Ovi enzimi su paraoksanaza, acetilhidrolaza faktora aktivacije trombocita (PAF-AH) i lecitin holestreol aciltransferaza (LCAT). Tako je za određivanje rizika od ateroskleroze važan ne samo nivo HDL nego i njegova funkcija.<sup>21</sup> Na primer, u toku akutnog faznog odgovora HDL može biti konvertovan iz svog antiinflamatornog u proinflamatorno stanje. Van Lenten je izučavao ljudski HDL pre i posle elektivne hirurgije. Pre hirurgije HDL je bio sposoban da inhibira oksidaciju LDL i hemotaktičku aktivnost monocita koju LDL indukuju. Tri dana posle hirurgije, u piku akutnog faznog odgovora, HDL je stimulišao oksidaciju LDL i hemotaktičku aktivnost monocita. HDL se vratio u svoje antiinflamatorno stanje nakon jedne nedelje. Tako u akutnoj fazi HDL može biti proinflamatoran, a aktivnost njegovih antiinflamatornih komponenti, apoA-I i paraoksonaze povezane sa HDL, smanjena je u toku akutnog faznog odgovora. Osim toga, HDL u akut-

noj fazi je značajno obogaćen akutnim faznim reaktantima kao što je serumski amiloid. Tako HDL može biti opisan kao antiinflamatorni u osnovnom stanju i proinflamatorni u akutnom faznom odgovoru.<sup>21, 22</sup>

## Inflamatorne promene u endotelu

Opisane promene u endotelu i oslobođeni citokini ubrzavaju dalje stvaranje aterosklerotičnog plaka. Na primer, delovanje OxLDL, interleukina-1 i TNF na vaskularni endotel, izaziva seriju inflamatornih promena koje vrše dalju aktivaciju endotelnih ćelija (AEC). Kada se desi AEC, javlja se ushodna regulacija adhezionih molekula leukocita, E-selektina, VCAM-1, ICAM-1, gubi se vaskularni integritet i endotel postaje propustan. Osim toga, AEC može dovesti do protrombotičnih promena uključujući pojačano oslobađanje inhibitora tip 1 aktivacije plazminogena, stvaranje faktora aktivacije trombocita i ekspresije aktivatora tkivnog faktora koji stimuliše dalje regrutovanje leukocita.<sup>2</sup> Takođe se javlja ekspresija hemoatraktivnih citokina, kao monocitnog hemoatraktivnog faktora-1 (MCP-1), interleukina-6 i interleukin-8. Na taj način delovanje OxLDL uzrokuju kaskadu proinflamatornih i proaterogenih promena u endotelu.<sup>23, 24</sup>

## Uloga citokina u aterosklerozi

Aterosklerotične promene su bogate ne samo monocitima/makrofagima već i T ćelijama, primarno podtipom Th1, koje mogu imati ulogu u formiranju plaka preko kaskade citokina iniciranih njihovom aktivacijom.<sup>25</sup> Endotel krvnog suda i glatke mišićne ćelije su target za proinflamatorne citokine koji, kada su stimulisani, mogu stvarati druge citokine. Citokini onda dalje stimulišu ekspresiju adhezionih molekula na endotelnim ćelijama, nastaje privlačenje novih monocita u subendotelno tkivo, njihova transformacija u makrofage i penaste ćelije; one oslobađaju još više citokina koji mehanizmom pozitivne povratne sprege, vode do dalje progresije ateroskleroze.

Bar dva nadražaja za diferencijaciju Th1 su prisutna u aterosklerotičnom plaku. IL-12 iz makrofaga, glatkih mišićnih ćelija i endotelnih ćelija važan je za ovu diferencijaciju. Povećani nivo IL-12 je nađen u aterosklerotičkim plakovima, a inhibicija IL-12 uz pomoć tehnika vakcinacije, koje u potpunosti blokiraju dejstvo IL-12, pokazala je smanjenu aterosklerozu u miševa. Stvaranje IL-12 je ushodno regulisano u monocitima koji su izloženi dejstvu oksidovanih LDL.

Interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) je takođe otkriven u aterosklerotičkim plakovima. On je snažan inhibitor rasta glatkih mišićnih ćelija i stvaranja kolagena, pa na taj način podstiče nestabilnost plaka. Osim toga, INF- $\gamma$  izaziva ekspresiju sekretorne fosfolipaze A2, što dovodi do stvaranja inflamatornih medijatora lipida kao LPC, PAF i eikosanoida. INF- $\gamma$  takođe poboljšava prezentaciju antigena i dovodi do povećanog stvaranja TNF i IL-1, što doprinosi stvaranju ateromatoznih plakova. I zaista, u miševa koji nemaju INF- $\gamma$  ateroskleroza je manja za 60%. Administracija INF- $\gamma$  ubrzava proces ateroskleroze, a povećani nivoi INF- $\gamma$  i IL-12 su nađeni u osoba sa nestabilnom i stabilnom anginom pectoris.

## Inflamacija i tromboza

Pucanje fibrozne kape i tromboza koja sledi prouzrokuje većinu slučajeva fatalnog infarkta miokarda. Inflamacija reguliše fragilnost fibrozne kape, prelazak stabilnog u nestabilni plak, kao i trombogeni potencijal plaka.<sup>27</sup> Aktivirani makrofagi stimulišu inflamaciju i aterotrombozu, jer pored citokina oslobađaju i enzime metaloproteinaze (MMP) i prokoagulantni tkivni faktor (TF). Tkivni faktor dalje regrutuje ćelije (monocite i trombocite), povećava sintezu faktora koagulacije, povećava predispoziciju za rupturu plaka, i tako stimuliše aterotrombozu.

Pored makrofaga, T-limfociti igraju važnu ulogu u inflamatornom procesu koji dovodi do nastanka nestabilnog plaka i tromboze. T-limfociti ulaze u intimu posredstvom vezivanja za VCAM-1 i u odgovoru na interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) inducibilne hemokine ligande (CXCLs), IFN- $\gamma$  inducibilni protein 10 (IP-10), monokin-indukovan IFN- $\gamma$  (MIG) i T-ćelije  $\alpha$ -hemoatraktant indukovan IFN- $\gamma$  (I-TAC). Ovi hemokini se vezuju za hemokinske receptore CXCR3 koji su ispoljeni na T-limfocitima u plaku. Kada se u intimi T-limfociti aktiviraju, oni luče proinflamatorne citokine uključujući CD154, ligand za CD40. Vezivanje CD154 za CD40 izaziva stvaranje matriksnih metaloproteinaza (MMP) koje razgrađuju ekstracelularni matriks, kao i stvaranje prokoagulantnog tkivnog faktora (TF). Tkivni faktor započinje kaskadu koagulacije povećavajući trombogeni potencijal lipidnog jezgra aterogenog plaka.

Proinflamatorni citokini (IL-6, IL-1, TNF $\alpha$ ) oslobođeni iz aktiviranih makrofaga povećavaju ekspresiju i sintezu fibrinogena u jetri, pa zato koncentracija fibrinogena u plazmi raste, a usled toga povećava se i relativni rizik za trombozu i nepovoljan kardiovaskularni događaj.

Inflamacija utiče i na metabolizam kolagena, ključnog molekula ekstracelularnog matriksa, koji povećava jačinu i stabilnost fibrozne kape. IFN- $\gamma$  proizveden u plaku od strane T-limfocita inhibira stvaranje kolagena od strane glatkih mišićnih ćelija. T-limfociti takođe indirektno stimulišu razgradnju kolagena putem lokalne produkcije citokina.

## Apolipoprotein E i citokini

Apolipoprotein E (apoE) je multifunkcionalni glikolizirani protein. Dobro je opisana njegova uloga u transportu lipida i u patogenezi ateroskleroze, kao i u razvoju autoimunih i neurodegenerativnih bolesti. Kako je funkcija apoE tesno povezana sa proinflamatornim i antiinflamatornim citokinima, to je njegova uloga u regulaciji inflamacije važna za razumevanje gorenavedenih bolesti. ApoE igra ključnu ulogu u održavanju ravnoteže između Th1/Th2. Egzogeni apoE smanjuje produkciju proinflamatornih citokina. Klasična aktivacija makrofaga putem proinflamatornih citokina može da smanji produkciju apoE, dok antiinflamatorni stimulusi mogu da povećaju sintezu apoE. Ovi podaci ukazuju da „razgovor“ između apoE i citokina ima ulogu u imunomodulaciji i posredovanju u složenim regulacijama inflamatornih i imunskog odgovora.<sup>26</sup>

## Zaključak

Na osnovu gorenavedenog može se zaključiti da ateroskleroza u odnosu na druge hronične inflamatorne bolesti pokazuje određene sličnosti. Čelijske interakcije tokom aterogeneze u osnovi su iste kao čelijske interakcije tokom drugih hroničnih, fibroproliferativnih inflamatornih bolesti (ciroza, reumatoidni artritis, glomeruloskleroza, hronični pankreatitis). Kada štetni agens (koji uzrokuje povredu endotela) ne može da se ukloni u toku inflamatornog odgovora, tada se inflamatorni odgovor koji se i dalje održava menja i umesto protektivan postaje štetan po tkivo. Fibroproliferativni proces umesto da obezbedi reparaciju i zaštitu tkiva, na kraju i sam postaje deo patološkog procesa.

Zato ne treba da čudi što su novi trendovi u prevenciji i terapiji ateroskleroze sledeći:

- smanjivanje cirkulišućih markera inflamacije putem primene: antagonista citokina, inhibitora koji smanjuju ekspresiju adhesionih molekula, modulacije proteina uključenih u reverzni transport holesterola i metabolizam lipida u samom zidu krvnog suda;
- regulacija molekula uključenih u remodelovanje međucelijskog matriksa i čelijsku proliferaciju (matriksne metaloproteinaze);
- imunomodulacija (imunosupresija, vakcinacija, aktivna i pasivna imunizacija, indukcija imunotolerancije).<sup>29</sup>

## Literatura

- Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med* 2011;17(11):1410-22.
- Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in Atherosclerosis: Transition From Theory to Practice. *Review. Circ J* 2010;74(2): 213-20.
- Virchow R. Cellular pathology. As based upon physiological and pathological histology. Lecture XVI-Atheromatous affection of arteries. *Nutr Rev* 1989;47(1):23-5.
- Vita JA. Endothelial function. *Review. Circulation* 2011;124(25):e906-12.
- Đurić D, Kojić Z, Đurić A, Vojvodić N, Anđelković I. Savremeni pogledi na funkciju endotela. *Acta Medica Semend* 1996; 2(3-5): 199-202.
- Kojic Z, Flögel U, Schrader J, Decking U. Endothelial nitric oxide formation does not control myocardial oxygen consumption in mouse heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285(1): H392-H397.
- Yin W, Shanmugavelayudam SK, Rubenstein DA. The effect of physiologically relevant dynamic shear stress on platelet and endothelial cell activation. *Thromb Res* 2011;127(3):235-41.
- Anđelković I, Kojić Z, Rosić M. Endotel krvnih sudova i hipertenzija. 17. Smederevski lekarski dani, Simpozijum: Arterijska hipertenzija: bolest savremenog čoveka. *Acta Medica Semend* 1997; 13-16.
- Aalto K, Maksimow M, Juonala M, et al. Soluble vascular adhesion protein-1 correlates with cardiovascular risk factors and early atherosclerotic manifestations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32(2):523-32.
- Sundd P, Pospieszalska MK, Cheung LS, Konstantopoulos K, Ley K. Biomechanics of leukocyte rolling. *Biorheology* 2011; 48(1):1-35.
- Collins RG, Velji R, Guevara NV, Hicks MJ, Chan L, Beaudet AL. P-Selectin or intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 deficiency substantially protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Exp Med* 2000;191(1):189-94.
- Ley K, Miller YI, Hedrick CC. Monocyte and macrophage dynamics during atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31(7):1506-16.
- Yadav A, Saini V, Arora S. MCP-1: chemoattractant with a role beyond immunity: a review. *Clin Chim Acta* 2010;411(21-22):1570-9.
- Gu L, Okada Y, Clinton SK, Gerard C, Sukhova GK, Libby P, Rollins BJ. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell* 1998; 2(2):275-81.
- Sardo MA, Campo S, Mandraffino G, et al. Tissue factor and monocyte chemoattractant protein-1 expression in hypertensive individuals with normal or increased carotid intima-media wall thickness. *Clin Chem* 2008; 54(5):814-23.
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011; 19;473(7347):317-25.
- Anđelković I, Kojić Z, Rosić M, Anđelković D. Efekat ACE inhibicije na oksidativni metabolizam u mitohondrijama pri endotelnoj disfunkciji. *Perspektive terapije kardiovaskularnih oboljenja. V kongres interne medicine Jugoslavije, Prvi kongres kliničke farmakologije, Beograd, 1999: 646-647.*
- Kojić Z, Šćepanović Lj, Popović N. Oxidative phosphorylation in myocardia of hypercholesterolemic rabbits. 25th Annual Scientific Sessions, European Section of the International Society for Heart Research, Tromsø, Norway. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 38: 1034.
- Subbanagounder G, Leitinger N, Schwenke DC, et al. Determinants of Bioactivity of Oxidized Phospholipids Specific Oxidized Fatty Acyl Groups at the sn-2 Position. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2248-54.
- Bechara C, Chai H, Lin PH, Yao Q, Chen C. Growth related oncogene-alpha (GRO-alpha): roles in atherosclerosis, angiogenesis and other inflammatory conditions. *Med Sci Monit* 2007; 13(6):RA87-90.
- Navab M, Reddy ST, Van Lenten BJ, Fogelman AM. HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(4): 222-32.
- Van Lenten BJ, Reddy ST, Navab M, Fogelman AM. Understanding changes in high density lipoproteins during the acute phase response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(8): 1687-8.
- Saggini A, Anogeianaki A, Maccauro G, et al. Cholesterol, cytokines and diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011; 24(3):567-81.
- Kojic Z, Gopcevic K, Marinkovic D, Tasic G. Effect of captopril on serum lipid levels and cardiac mitochondrial oxygen consumption in experimentally-induced hypercholesterolemia in rabbits. *Physiol Res* 2011; 60(1):S177-84.
- Kojić Z. Animal models in the study of atherosclerosis. *Review. Srp Arh Celok Lek.* 2003;131(5-6): 266-70.
- Zhang H, Wu LM, Wu J. Cross-talk between apolipoprotein E and cytokines. *Mediators Inflamm* 2011; 2011: 949.
- Aksu K, Donmez A, Keser G. Inflammation-induced thrombosis: mechanisms, disease associations and management. *Curr Pharm Des* 2012;18(11):1478-93.
- Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Pecoraro R, Arnao V, Pinto A, Licata G. Atherosclerosis as an Inflammatory Disease. *Curr Pharm Des* 2012. [Epub ahead of print]
- Charo IF, Taub R. Antiinflammatory therapeutics for the treatment of atherosclerosis. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10(5):365-76.

## Abstract

### ***Cholesterol, cytokines and atherosclerosis***

Zvezdana Kojić<sup>1</sup>, Dobrica Stojanović<sup>2</sup>, Siniša Ristić<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institute for medical physiology, Medical school, University of Belgrade, <sup>2</sup> Departement fo student health, Belgrade, <sup>3</sup> Institute for physiology, Medical school, Foca

*Atherosclerosis is a chronic inflammatory response of the vascular wall to endothelial injury or dysfunction. Over the last several decades, basic and clinical cardiovascular research has significantly enhanced our understanding of pathophysiological processes leading to formation, progression, and complications of atherosclerotic plaques. Atherosclerosis starts with an innate immune response involving the recruitment and activation of monocytes/macrophages that respond to an excessive accumulation of modified lipids within the arterial wall, followed by an adaptive immune response involving antigen-specific T lymphocytes. Monocyte/macrophage recruitment by abnormal endothelium over developing atherosclerotic plaques, is aided by endothelial expression of adhesion molecules (selectins, ICAM-1, VCAM, ELAM). The accumulation of inflammatory cells within the arterial wall leads to local production of chemokines, interleukins and proteases that enhance the influx of monocytes and lymphocytes, thereby promoting the progression of atherosclerotic lesions. Also macrophages play important roles in the progression of atherosclerosis by exhibiting unique characteristics under the various stimuli, evolving the plaque instability, thrombus formation and remodeling. Experimental atherosclerosis in animals furnishes an important research tool, but extrapolation to humans requires care. Understanding how to combine experimental and clinical science will provide further insight into atherosclerosis. The knowledge of atherosclerosis as an inflammatory disease offers the opportunity to develop novel therapeutic strategies targeting the inflammatory component of the disease.*

**Keywords:** *Atherosclerosis, monocyte-endothelial interactions, pathophysiology, inflammation*