

Atherosclerosis: How far we have gone?

Miażdżyca — co obecnie o niej wiadomo?

Mirosław Dziekiewicz¹, Piotr Wiśniewski²

¹Military Institute of Health Service, Central Teaching Hospital, Department of General, Oncological and Vascular Surgery, Warsaw, Poland (Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Naczyniowej w Warszawie)

²Military Institute of Health Service, Central Teaching Hospital, Department of General, Oncological and Thoracic Surgery, Warsaw, Poland (Klinika Patomorfologii w Warszawie)

Abstract

This review will attempt to provide a database of knowledge regarding the atherosclerosis pathology and its mechanisms in order to better understand the complexity of this process. Atherosclerosis remains a real problem not only for patients suffering from eg. peripheral arteries disease (PAD) but also for physicians and researchers as well. Based on the multidisciplinary research that has been carried out, we can see this process has become more complicated than we saw in the past few decades. The role of angiogenesis, vasa vasorum, growth factors, dendritic cells, inflammation and/or infection has been noticed.

Key words: atherosclerosis, angiogenesis, vasa vasorum, growth factors, infection, dendritic cells

Streszczenie

Autorzy w niniejszej pracy przedstawiają wybrane aspekty patologii miażdżycy oraz ich mechanizmy, ukazując złożoność procesu oraz nowe aspekty tego zagadnienia. Miażdżyca jawi się jako problem przede wszystkim pacjentów (np. z miażdżycą kończyn dolnych), ale również lekarzy, jak i badaczy zajmujących się tą tematyką. Obserwując doniesienia z ostatnich lat można zauważyć znaczny postęp w badaniach dotyczących miażdżycy. Dane te wyraźnie różnią się od tych otrzymywanych w poprzednich dziesięcioleciach. Obecnie zwraca się uwagę na aspekty, takie jak angiogeneza, czynniki wzrostu, komórki dendrytyczne, zapalenie i/lub zakażenie.

Słowa kluczowe: miażdżyca, angiogeneza, vasa vasorum, czynniki wzrostu, zakażenie, komórki dendrytyczne

Introduction

Atherosclerosis remains a real problem not only for the patients suffering from e.g. peripheral arteries disease (PAD) but also for physicians and researchers as well [1]. We can agree that some turning points in atherosclerosis formation have been established. However, little is known regarding the changes in current knowledge about the pathophysiology of atherosclerosis. The

Wstęp

Miażdżyca nadal pozostaje niezwykle trudnym problemem klinicznym, przede wszystkim dla chorych, ale również dla lekarzy i badaczy [1]. Autorzy niniejszej pracy przyjęli, że pewna wiedza na temat miażdżycy została przyswojona w środowisku medycznym i stanowi punkt odniesienia. Jednak najnowsze doniesienia naukowe z tego zakresu nie są powszechnie znane. Wyniki

Address for correspondence (Adres do korespondencji):

Dr med. Mirosław Dziekiewicz
Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Naczyniowej WIM
ul. Szaserów 128, 00–909 Warszawa, Poland
tel: +48 (22) 681 64 14, fax: +48 (22) 810 27 38
e-mail: dziekiewicz@wp.pl

results from different scientific centres have brought new insight into this process. As we now know, atherosclerosis should not be understood as a process of simple lipid deposition in the arterial wall, connected with endothelium damage. Different faces of the same process are under investigation. For almost a century, many have regarded lipids as the *sine qua non* of atherosclerosis. Over the last few decades, a plausible model linking lipids and inflammation to atherosclerosis has emerged. Appreciation of the role of the inflammation in atherosclerosis has burgeoned. Substantial advances in basic and experimental science have illuminated the role of inflammation and the underlying cellular and molecular mechanisms that contribute to atherogenesis. How far from a conclusive result are we? Our purpose was to describe some variants and different points of view on the same process: atherosclerosis progression including atherosclerotic plaque formation. Our attention was focused on the role of *vasa vasorum* (VV), growth factors, inflammation, dendritic cells (DCs) and infections.

Arteries contain a network of VV in the adventitia. Large blood vessels are nourished by diffusion of oxygen and nutrients from the lumen as well as by blood flow through the *vasa vasorum*. The VV are formed in a network of microvessels that lies primarily in the adventitia in most large vessels, including arteries and veins. However, in both types of some large vessels microvessels also penetrate the media [2]. The studies of Nakata and Martin showed that VV is important for the maintenance of local haemostasis in the environment of vessel walls [3–5]. Medial and intimal VV are connected to the progression of atherosclerotic plaque and plaque rupture by nourishing expanding plaque and delivering inflammatory cells [6, 7].

This vessel chain is well recognized in coronary and carotid arteries. In addition, angiographic confirmation of their anatomy was carried out as well [8]. Oxygen and nutrients to the outer layers of the arterial wall provide from this adventitial layer of microvasculature. Based on human and experimental pathological studies, the increased number of adventitial VV in advanced atherosclerosis can be observed. A correlation between the progression of VV neovascularisation and the severity of atherosclerosis was proved in human coronary arteries [9]. Post injury stimulation of VV proliferation in adventitial layer damage was noticed [10]. However, it is still unknown whether VV proliferation takes place first or plaque formation. The study performed by Kwon et al with experimental hypercholesterolemia in an animal model showed increased VV neovascularisation in the adventitia layer before the development of vascular lesions [8]. Micro-CT permitted the visualisation of the

badan wielu ośrodków rzucają nowe światło na zrozumienie tego procesu. Od stulecia uważa się lipidy za warunek *sine qua non* powstania miażdżycy. W ostatnich dziesięcioleciach istniał dość spójny model łączący lipidy i proces zapalny jako czynniki prowadzące do powstania miażdżycy. Teoria zapalna bardzo szybko zyskała aprobatę i uznanie. Liczne badania naukowe przyniosły znaczny postęp, ukazując rolę zapalenia, podkreślając mechanizmy komórkowe i molekularne powstawania zmian miażdżycowych. Obecnie z całą pewnością wiadomo, że nie można pojmować miażdżycy jako zwykłego odkładania lipidów w ścianie naczynia związanego z uszkodzeniem śródbłonna. Nadal bada się wiele aspektów tego procesu. Nadal aktualna jest kwestia, na ile obecna wiedza o miażdżycy jest pełna. Autorzy niniejszego artykułu poruszają różne aspekty patogenezy miażdżycy, w tym powstawania blaszki miażdżycowej, w świetle najnowszych doniesień odnośnie roli *vasa vasorum* (VV), czynników wzrostu, zapalenia, komórek dendrytycznych oraz infekcji w powstawaniu zmian miażdżycowych.

Tętnice otoczone są siecią naczyń odżywczych przydanki nazywanych *vasa vasorum*. Duże naczynia krwionośne są odżywiane na dwa sposoby: od strony światła naczynia, drogą dyfuzji oraz od strony zewnętrznej poprzez VV. Te ostatnie tworzą sieć mikronaczyń, które w większości ograniczają się do przydanki tętnic i żył. W niektórych naczyniach, zarówno tętnicznych, jak i żylnych, penetrują do błony środkowej [2]. Badania Nakaty i Martina wykazały jak istotne dla miejscowej homeostazy w środowisku ściany naczynia są VV [3–5]. Wykazano, że VV ściśle wiążą się z rozwojem blaszki miażdżycowej oraz jej pęknięciem poprzez jej odżywianie oraz zapewnienie dostępu do niej komórkom zapalnym [6, 7].

Vasa vasorum najlepiej poznano w tętnicach wieńcowych i szyjnych. W badaniach naczyniowych poznano dobrze anatomię tych naczyń dzięki pracom Kwona i wsp. [8], które pozwoliły zapoznać się z ich topografią i zrozumieć, w jaki sposób tlen i składniki odżywcze mogą docierać od strony przydanki do wnętrza ściany naczyń. Badania prowadzone nad miażdżycą opierające się na doświadczeniach przeprowadzanych na materiale pochodzącym od człowieka, jak również na modelach zwierzęcych wskazują jednoznacznie na wzmożony rozwój sieci VV w miażdżycy. Wykazano, że istnieje korelacja między stopniem zaawansowania zmian miażdżycowych a nasileniem neowaskularyzacji w tętnicach szyjnych u człowieka [9]. Baker i wsp. zaobserwowali pourazową stymulację VV przebiegającą pod postacią namnażania się komórek sieci VV po uszkodzeniu przydanki [10]. Nie jest jasne, czy namnażanie

three-dimensional pathway of these vessels. The potential pathogenetic role of these neovessels in the progression and maintenance of coronary atherosclerosis is unknown. The severity of atherosclerosis and the degree of adventitial VV proliferation is well established [2, 9]. These two processes are strictly connected to an hypoxic state. What else? In different animal models, either occlusion or removal of adventitial VV has been shown to cause intimal hyperplasia. This process is probably related to hypoxia of the arterial wall. However, what is worth noticing is the fact that this process is reversible when regeneration of the new adventitial layer appears. The regression of atherosclerosis caused a reduction of coronary artery VV density [2, 8].

The usage of the growth factors could be a promising therapy for patients with critical limb ischaemia (CLI) who are poor candidates for mechanical revascularisation or bypass surgery. Initial enthusiasm for these factors has been stemmed because of potential adverse effects, e.g. inappropriate blood vessel growth. This side effect seems to be particularly dangerous to patients suffering from, or predisposed to, diseases such as diabetic retinopathy or cancer [11]. Celletti et al reported that VEGF administration was associated with atherosclerotic plaque development [12]. This constatation was proven in multiple animal models. However, some clinical trials of angiogenic agent administration e.g. FGF and VEGF were associated with improved myocardial perfusion and regional pump function [13]. These data were not confirmed by Simons [14]. As we know from recent studies, neovascularisation is required for atherosclerotic plaque development [15]. Additional research is required to resolve these issues and will clarify the efficacy and safety of therapeutic angiogenesis and/or anti-angiogenesis therapies for patients with atherosclerotic CLI [11]. Focusing on proangiogenic therapy and its side effect of vascular growth factors, experimental data from animal models are not confirmed in clinical trials [16]. Among the group of 800 patients pretreated with VEGF, no increase in the number of cardiac events was observed. In conclusion, side effects could be observed maybe after a longer follow-up period (more than 18 months) or following higher doses of proangiogenic drugs.

It is known, that angiogenesis and inflammation can be independent processes, but are strictly connected in wound healing and response to injury. Multiple research projects have established the status of atherosclerosis as an inflammatory disease. Chronic inflammation of large blood vessels, i.e. vasculitis and atherosclerosis, is associated with VV proliferation. VVs are responsible for leukocyte entry into lesions, vascular permeability

się i rozwój sieci VV jest zjawiskiem pierwotnym czy wtórnym w tworzeniu się blaszki miażdżycowej. W badaniach nad doświadczalną hipercholesterolemią, przeprowadzonych na zwierzętach, Kwon i wsp. [8] wykazali zwiększoną neowaskularyzację VV w obrębie błony zewnętrznej tętnic jeszcze przed pojawieniem się zmian miażdżycowych. Obrazowanie trójwymiarowe tych naczyń było możliwe dzięki wykorzystaniu tomografii komputerowej. Dotychczas nie wyjaśniono roli tych naczyń w patomechanizmie rozwoju i podtrzymywaniu procesu miażdżycowego w tętnicach wieńcowych. Natomiast dobrze poznano stopień zaawansowania zmian miażdżycowych, jak również nasilenie proliferacji VV [2, 9]. Oba te procesy ściśle wiążą się ze stanem niedotlenienia. Ponadto w doświadczeniach na licznych modelach zwierzęcych wykazano, że zamknięcie lub usunięcie VV z przydanki skutkowało hiperplazją endotelium. Prawdopodobnie dochodziło do tego w wyniku niedotlenienia ściany tętnicy. Ciekawy jest fakt, że zmiany te są odwracalne, gdy dojdzie do odbudowania się tych naczyń w przydance. Jednocześnie Williams i wsp. obserwowali zmniejszanie się gęstości VV w miarę wycofywania się zmian miażdżycowych [2]. Zespół Kwona sugeruje, że fakt ten można wiązać z grubością ściany tętnic wieńcowych, która jest niewielka [8].

Zastosowanie czynników wzrostowych u chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych wydawało się bardzo obiecujące, szczególnie u chorych, których nie można zakwalifikować do leczenia operacyjnego. Początkowy entuzjazm szybko zrewidowały wyniki doświadczeń przeprowadzonych na zwierzętach oraz próby kliniczne przeprowadzone u człowieka. Główną przeszkodę prawdopodobnie stanowiły skutki uboczne — na przykład niepohamowany miejscowy rozwój naczyń. Efekt ten mógł być szczególnie niebezpieczny dla chorych z retinopatią cukrzycową lub z podwyższonym ryzykiem wystąpienia choroby nowotworowej [11]. Celletti i wsp. wykazali, że podawanie naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) powodowało przyspieszenie rozwoju blaszki miażdżycowej [12]. Obserwację tę potwierdzono na wielu modelach zwierzęcych. Jednocześnie w kilku badaniach klinicznych wykazano, że czynnik wzrostu fibroblastów (FGF) i VEGF powodowały zwiększenie przepływu regionalnego w miokardium oraz miejscową poprawę czynności mięśnia sercowego [13]. Tych wyników nie potwierdził Simons [14]. Na podstawie najnowszych badań wiadomo, że neowaskularyzacja jest nieodzownym elementem tworzenia i rozwoju blaszki miażdżycowej [15]. Temat wykorzystania czynników wzrostu w leczeniu chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych pozostaje nadal bardzo ciekawym wyzwaniem, ale do-

and intraplaque haemorrhages [17]. Plaque neovascularisation can be understood as a conduit for the entry of leukocytes and plasma components into the artery wall. In this way, a positive feedback loop could operate in atherosclerosis and chronic inflammation, whereby new vessels deliver inflammatory cells that further promote angiogenesis. From a clinical point of view, an important and relevant question emerges: whether inhibition of angiogenesis can interrupt this cycle. On the frame of the work of Moulton et al (PNAS, 2003) we see that atherosclerotic lesions contain activities that promote angiogenesis itself. They showed that the influence of inflammatory cells, rather than plaque thickness, is closely associated with neovascularisation in advanced murine atheromas. This constatation does not exclude tissue hypoxia as a stimulus for angiogenesis [17]. The findings of Moulton et al correlate with the hypothesis that neovascularisation acts as a conduit for leukocyte exchange in plaque [15]. In this way, modulators of angiogenesis and inflammatory cells may provide therapeutic strategies to stabilize atherosclerotic plaques.

But what about dendritic cells? In arteries, DCs (dendritic cells) were originally identified in 1995 [18]. Since then, knowledge has been gained indicating the importance of DCs in atherogenesis. We now know that DCs are members of both innate and adaptive immune systems. These cells are responsible for reaction to danger signals appearing in extracellular milieu, generating protective cytokine secretion [19, 20]. This cell type is potentially able to present antigens for the stimulation of naive, memory and effector T-cells. DCs originate from common CD34+ progenitor cells in the bone marrow. DC precursors circulate via the blood stream to reach their target tissue where they take up residence at sites of antigen entry [21]. DCs are a key element of the so-called vascular-associated lymphoid tissue (VALT). VALT is analogous to the mucosa-associated lymphoid tissue of the respiratory and gastrointestinal tracts. It consists of aggregates of vascular DCs, T cells and resident macrophages distributed throughout the subendothelial layer of the arterial intima. It has been suggested that VALT screens 'vascular tissue' for potentially harmful antigens. Additionally, a small number of resident vascular DCs are present in adventitia, usually in close proximity to capillaries forming the VV. The accumulation of DCs has also been identified in the intima of the carotid arteries of children, at sites subjected to major haemodynamic stress and predisposed to the development of atherosclerosis. The observations of DCs accumulating and clustering in atherosclerosis-prone areas of the normal aorta and carotid arteries support the concept that immune mechanisms are involved in the

pierwsze badania pozwolą na ich skuteczne i bezpieczne wykorzystanie w terapii pro- i antyangiogennej [11]. Zachęcające wydają się wyniki otrzymane przez Henry'ego i wsp. [16]. W grupie chorych, którym podawano VEGF w przebiegu choroby niedokrwiennej serca, nie obserwowano zwiększonej częstości incydentów kardiologicznych. Autorzy sugerują, że działań niepożądanych być może należałoby się spodziewać na przykład po dłuższym okresie obserwacji niż 18 miesięcy i/lub po zastosowaniu większych dawek czynników proangiogennych.

Wiadomo, że procesy angiogenezy i zapalenia mogą być zupełnie niezależne, ale stają się ze sobą ściśle związane w gojeniu rany lub odpowiedzi organizmu na uraz. W wielu badaniach wykazywano, że miażdżycę należy traktować jako chorobę zapalną. Wykazano, że zarówno przewlekłe zapalenia naczyń, jak i miażdżycę wiążą się z proliferacją VV. O'Brien i wsp. [17] wykazali, że VV są odpowiedzialne za docieranie leukocytów do miejsc uszkodzeń, przepuszczalność naczyń oraz krwawienia do blaszki miażdżycowej. Neowaskularyzację w blaszce miażdżycowej rozumie się jako zapewnienie „drogi” dla leukocytów oraz składników osocza do ściany tętnicy. W ten sposób można tłumaczyć dodatnie sprzężenie zwrotne miażdżycy i przewlekłego zapalenia, kiedy nowo powstające naczynia VV pozwalają na przechodzenie przez ich ścianę komórek zapalnych, które następnie stymulują proces angiogenezy. Pod względem klinicznym należy odpowiedzieć na istotne pytanie: jeżeli jest tak w istocie, to czy hamując proces angiogenezy, jednocześnie zatrzymuje się cały cykl? Na podstawie wyników badań Moulton [15] wykazał, że zmiany miażdżycowe same w sobie mogą działać proangiogenicznie. Ponadto, neowaskularyzacja w blaszce miażdżycowej wiąże się raczej z aktywnością komórek zapalnych niż z grubością blaszki miażdżycowej. Wyniki te otrzymano, opierając się na badaniach tego procesu u gryzoni. Jednak w tej sytuacji trudno jednoznacznie wykluczyć wpływ hipoksji jako czynnika proangiogenego [17]. Badania Moultona i wsp. korelują z hipotezą głoszącą, że neowaskularyzacja jest swoistym pomostem dla migracji i wymiany leukocytów w blaszce miażdżycowej. W związku z tym czynniki modulujące angiogenezę oraz substancje wydzielane przez komórki zapalne mogą powodować stabilizację blaszki miażdżycowej. Wskazuje to, że wykorzystanie tej wiedzy w praktyce klinicznej nie jest kwestią odległą [15].

Należy zastanowić się, jaką rolę można przypisać komórkom dendrytycznym. W ścianie tętnic komórki dendrytyczne wykryto po raz pierwszy w 1995 roku [18]. Od tego czasu wiedza dotycząca tych komórek znacznie się wzbogaciła, wskazując jednoznacznie na ich rolę

formation of atherosclerotic lesions from the very early stages of the disease. In atherosclerotic arteries, the number of DCs increases [18]. Originally, resident vascular DCs in atherosclerotic plaque may be enriched by blood DCs via inflamed neovessels. Monocytes that infiltrate the intima from the very early stages of atherosclerosis may contribute to an increased DC population. Depending on different microenvironmental stimuli, monocytes migrating from the arterial lumen by the endothelium layer may differentiate into macrophages or into DCs. Comparing numbers of DCs in atherosclerotic plaques obtained from patients suffering from acute or non-acute ischaemic symptoms, markedly elevated DC numbers were revealed in the first group. It was also found that in the group of patients pre-treated with statins presented lower numbers of DCs in the plaques. Patients with unstable angina pectoris showed that their DCs were functionally altered by the ability to stimulate T cells and produce cytokines [23, 24]. The pathophysiological significance of DCs as proinflammatory and autoimmune cells in atherosclerosis is poorly understood. It is known that atherosclerosis gives local and systemic immune response. On the other hand, in different pathological conditions inflammatory cytokines are responsible for DC activation and migration [24]. A comparison of DC numbers in atherosclerotic plaques obtained from patients suffering or not from acute ischaemic symptoms has revealed that DC numbers are markedly elevated in patients with acute ischaemic symptoms. Maybe DCs could be used for suppression of immune response in atherosclerosis. Approaches in atherosclerosis immunotherapy might be similar to those used for cancer immunotherapy [24]. DCs are normally detected as immature forms in healthy arteries and are then activated during progression of atherosclerosis. The precise identification of activated DCs in atherosclerotic arterial wall and recognition of their role in atherogenesis would be useful in atherosclerosis therapy in the future [25].

Detection of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in ruptured atherosclerotic plaques is still a controversial issue [22, 23]. Their role in the development of atherosclerosis and plaque rupture is not confirmed. The first difficulty is related to the diversity of micro-organisms found in atherosclerotic lesions. The second was that the intensity of intraplaque inflammation did not correlate with the number of *C. pneumoniae*, suggesting that the other factors may have a role in plaque instability and inflammation [23]. Fong et al. proved in an experimental study that *M. pneumoniae* alone did not produce changes in animal model atherosclerosis. The same constatation found Higuchi confir-

w procesie tworzenia się zmian miażdżycowych. Obecnie wiadomo, że komórki dendrytyczne stanowią istotne części składowe układu odpornościowego. Komórki te odpowiadają za reakcje na niebezpieczne sygnały napływające ze środowiska zewnątrzkomórkowego poprzez ochronne wydzielanie cytokin [19, 20]. Ten rodzaj komórek może prezentować antygen komórkom T. Komórki dendrytyczne wywodzą się ze wspólnego pnia komórek progenitorowych szpiku CD34+. Krążąc w układzie naczyniowym, docierają one do miejsc, w których następnie dokonują prezentacji antygeny [21]. W ten sposób tworzą one integralną część systemu VALT. System ten jest analogiczny z jego odpowiednikami w błonie śluzowej dróg oddechowych czy przewodu pokarmowego. Składa się on ze skupisk komórek dendrytycznych, limfocytów T i osiadłych makrofagów rozmieszczonych w warstwie podendotelialnej naczyń. Sugeruje się, że taka lokalizacja tych komórek pozwala na zabezpieczenie tkanki ściany naczyń przed czynnikami potencjalnie uszkadzającymi. Dodatkowo obserwowano tylko niewielką liczbę osiadłych komórek dendrytycznych w przydanie, często w bezpośredniej bliskości kapilar tworzących VV. Duże nagromadzenie komórek dendrytycznych w błonie wewnętrznej obserwowano w tętnicach szyjnych dzieci, w miejscach hemodynamicznie najbardziej predysponowanych do pojawienia się zmian miażdżycowych. Wykrycie gromadzenia się komórek dendrytycznych w aorcie i tętnicach szyjnych (szczególnie w wymienionych miejscach) świadczy o wpływie układu odpornościowego na powstawanie zmian miażdżycowych już we wczesnym okresie choroby. W miarę narastania zmian miażdżycowych zwiększa się liczba komórek dendrytycznych [18]. Wiadomo, że do już obecnych w blaszce miażdżycowej komórek dendrytycznych mogą dołączyć się kolejne komórki dendrytyczne z krwi poprzez nowo powstałe naczynia, wystymulowane przez proces zapalny. Uważa się, że monocyty przenikające przez błonę wewnętrzną już od wczesnych stadiów rozwoju miażdżycy mogą bezpośrednio wpływać na zwiększenie populacji komórek dendrytycznych. W zależności od wielu miejscowo działających czynników mikrośrodowiska migrujące ze światła naczynia przez warstwę komórek endotelialnych monocyty mogą różnicować się w kierunku makrofagów lub komórek dendrytycznych. Stwierdzono, że u pacjentów z ostrym niedokrwieniem kończyn dolnych w przebiegu miażdżycy występuje większa liczba komórek dendrytycznych w blaszkach miażdżycowych niż u chorych ze zmianami o podobnej etiologii niedającymi objawów klinicznie ostrych. Dodatkowo ujawniono zmniejszoną liczbę komórek dendrytycznych w blaszkach miażdżycowych u chorych le-

ming the hypothesis that the presence of both bacteria may be crucial for the development of plaque instability [26]. Further studies may lead to a better understanding of the pathogenesis in unstable plaque.

These observations imply that although serious progress in the field of atherosclerosis pathology has taken place, our knowledge of this subject does not fulfil our expectations. In conclusion, we reviewed the literature associated with this subject, summarizing recent important advances in this exciting area. We hope that all this effort will result in a reduction of the incidence of acute ischaemic syndromes.

References

1. Viles-Gonzales J, Fuster V, Badimon J (2004) Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *E Heart J*, 25: 1197–1207.
2. Williams J, Heistad D (1999) Structure and function of vasa vasorum. *Trends Cardiovasc Med*, 6: 53–57.
3. Nakata Y, Shionoya S (1966) Vascular lesions due to obstruction of the vasa vasorum. *Nature*, 212: 1258–1259.
4. Martin J, Booth R, Moncada S (1991) Arterial wall hypoxia following thrombosis of the vasa vasorum is an initial lesion in atherosclerosis. *Eur J Clin Invest*, 21: 355–359.
5. Martin M, Marotta T (1999) Vasa vasorum: another cause of the carotid string sign. *Am J Neuroradiol*, 20: 259–262.
6. Heistad D, Armstrong M (1986) Blood flow through vasa vasorum of coronary arteries in atherosclerotic monkeys. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*, 6: 326–331.
7. Wilcox J, Scott N (1996) Potential role of the adventitia in arteritis and atherosclerosis. *Int J Cardiol*, 54: 21–35.
8. Kwon H, Sangiorgi G, Ritman E et al (1998) Enhanced coronary vasa vasorum neovascularisation in experimental hypercholesterolemia. *J Clin Invest*, 101: 1551–1556.
9. Kumamoto M, Nakashima Y, Sueishi K (1995) Intimal neovascularization in human coronary atherosclerosis. *Hum Pathol*, 26: 450–456.
10. Barker S, Causton B, Baskerville P et al (1992) The vasa vasorum of the rabbit carotid artery. *J Anat*, 180: 225–231.
11. Ware J (2001) Too many vessels? Not enough? The wrong kind? The VEGF debate continues. *Nature Med*, 7: 403–404.
12. Celletti F, Vaughn JM, Amabile PG, Brendolan A, Hilfiker PL, Dake ND (2001) Vascular endothelial growth factor enhances atherosclerotic plaque progression. *Nature Med*, 7: 425–429.
13. Laham R, Sellke FW, Edelman ER et al (1999) Local perivascular delivery of basic fibroblast growth factor in patients undergoing coronary bypass surgery: results of a phase I randomized double blind placebo controlled trial. *Circulation*, 100: 1865–1871.
14. Simons M (2000) Clinical trials in coronary angiogenesis: issues, problems, consensus. *Circulation*, 102: 73–78.
15. Moulton K (2006) Angiogenesis in atherosclerosis: gathering evidence beyond speculation. *Curr Opin Lipidol*, 17: 548–555.

czonych statynami. U pacjentów z niestabilną dławicą piersiową komórki dendrytyczne wykazywały znaczną aktywność, pobudzając komórki T i wydzielając cytokiny [22–24]. Mimo tak wielu obserwacji w niewielkim stopniu poznano rolę komórek dendrytycznych w patofizjologii miażdżycy. Wiadomo, że wykazują aktywność prozapalną i autoimmunizacyjną. Tę drugą cechę postrzega się zarówno w wymiarze miejscowym, jak i systemowym. Ujmując ten problem z innej strony, można stwierdzić, że w różnych stanach patologicznych przebiegających z odczynem zapalnym cytokiny prozapalne stymulują migrację i aktywność komórek dendrytycznych [24]. Ciekawym zagadnieniem jest możliwość wykorzystania komórek dendrytycznych do supresji układu odpornościowego w miażdżycy. Jest to swoista analogia w rozumowaniu w porównaniu z immunoterapią w chorobach nowotworowych [24]. Komórki dendrytyczne są obecne w niedojrzałej formie w ścianie zdrowych tętnic, dopiero na dalszym etapie w miarę rozwoju miażdżycy dochodzi do ich różnicowania i dojrzewania. Dokładne zlokalizowanie aktywowanych komórek dendrytycznych w ścianie tętnicy objętej procesem miażdżycowym oraz określenie ich roli w patogeniezie miażdżycy może okazać się niezwykle istotne w leczeniu nieoperacyjnym miażdżycy w przyszłości [25].

Wykrycie *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae* w pękniętych blaszkach miażdżycowych nadal pozostaje zagadnieniem budzącym wiele kontrowersji [22, 23]. Dotychczas nie określono jednoznacznie roli tych drobnoustrojów w rozwoju miażdżycy i pękaniu blaszek miażdżycowych. Po pierwsze różnorodność mikroorganizmów stwierdzonych w zmianach miażdżycowych jest zbyt duża. Kolejnym punktem zapalnym, jest fakt braku korelacji między stopniem zaawansowania zmian zapalnych w blaszce miażdżycowej a ilością *C. pneumoniae*, co bezpośrednio sugeruje, że o stabilności blaszki miażdżycowej i nasileniu zmian zapalnych decydują inne czynniki [23]. Aby potwierdzić tę obserwację, Fong i wsp. udowodnili na modelu zwierzęcym, że *Mycoplasma pneumoniae* nie powodowała zmian charakterystycznych dla miażdżycy [26]. Podobne wnioski wysunuli Higuchi i wsp., ale badacze ci wykazali, że dopiero obecność obu wyżej wymienionych drobnoustrojów może prowadzić do niestabilności blaszki miażdżycowej. Jednak dopiero dalsze badania mogą doprowadzić do jednoznacznej odpowiedzi na pytania związane z rozwojem i niestabilnością blaszki miażdżycowej [23].

Przedstawione spostrzeżenia wskazują, jak wielki postęp w badaniach nad miażdżycą osiągnięto w ostatnich latach, jednak mimo to wiedza na ten temat nadal jest niewystarczająca. Autorzy niniejszej pracy przedstawili kilka ciekawych spostrzeżeń pozostających w zgo-

16. Henry T, Annex BH, Mckendell GR et al (2000) The VIVA trial: one year follow up. *Circulation*, 102: 11–309.
17. O'Brien K, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, Otto CM (1996) Apolipoproteins B, and E accumulate in the morphologically early lesion of “degenerative” valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 16: 523–532.
18. Bobryshev Y (2005) Dendritic cells in atherosclerosis: current status of the problem and clinical relevance. *Eur Heart J*, 26: 1700–1704.
19. Lotze M, Thomson A (2001) *Dendritic Cells: Biology and clinical applications*. 2nd ed. Academic Press, San Diego.
20. Tsutsumi Y, Douglas W (2005) Double face of VEGF. *Circulation*, 112: 1248–1250.
21. Banchereau J, Steinman R (1998) Dendritic cells and control of immunity. *Nature*, 392: 245–252.
22. Kaiser M, Younge B, Bjornsson J et al (1999) Formation of new vasa vasorum in vasculitis. Production of angiogenic cytokines by multinucleated giant cells. *Am J Pathol*, 3: 765–774.
23. Higuchi M, Sambiasi N, Palomino S et al (2000) Detection of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in ruptured atherosclerotic plaques. *Braz J Med Biol Res*, 33: 1023–1026.
24. Morel P, Feili-Hariri M, Coates P et al (2003) Dendritic cells, T cell tolerance and therapy of adverse immune reactions. *Clin Exp Immunol*, 133: 1–10.
25. Hoffman G (2005) Autoimmune Diseases and treatment: organ-specific and systemic disorders. *Ann NY Acad Sci*, 1051: 332–339.
26. Fong I (2000) Antibiotics effects in a rabbit model of *Chlamydia Pneumoniae*-induced atherosclerosis. *J Infect Dis*, 181: 514–518.

dzie z nurtem najnowszych danych na ten temat. Jednocześnie mają nadzieję, że wspólne wysiłki naukowców pozwolą zmniejszyć częstość występowania objawów ostrych zespołów niedokrwiennych w przebiegu miażdżycy.
