

Artur Chodkowski, Katarzyna Nabrdalik, Hanna Kwiendacz, Janusz Gumprecht

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze

Związek pentraksyny 3 z chorobami sercowo-naczyniowymi na podłożu miażdżycy — stan wiedzy na 2018 rok

Association of pentraxin 3 with atherosclerotic cardiovascular diseases — general knowledge in 2018

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Chodkowski A, Nabrdalik K, Kwiendacz H, Gumprecht J. Association of pentraxin 3 with atherosclerotic cardiovascular diseases — general knowledge in 2018. Clin Diabetol 2018; 7, 4: 203–206. DOI: 10.5603/DK.2018.0015.

Należy cytować wersję pierwotną.

STRESZCZENIE

Należąca do białek ostrej fazy pentraksyna 3 (PTX3), w przeciwieństwie do białka C-reaktywnego (CRP), produkowana jest lokalnie, w miejscu toczącego się procesu zapalnego, na przykład w śródbłonku naczyń. Nie wiadomo jednoznacznie, czy czynniki zapalne są elementami sprawczymi w patogenezie rozwoju miażdżycy, czy są jedynie wskaźnikami toczącego się stanu zapalnego naczynia. Nadal nie wyjaśniono także, jaką rolę, ochronną czy proaterogenną, odgrywa PTX w patogenezie i historii naturalnej miażdżycy. Udowodniono związek zwiększonego osoczowego stężenia PTX3 z występowaniem różnych zdarzeń sercowo-naczyniowych na podłożu miażdżycy, w tym zawału serca, zwiększonej śmiertelności w okresie 3 miesięcy po zawale serca, niestabilnej choroby wieńcowej czy niewydolności serca. Przypuszcza się także, że PTX3 może pełnić funkcję ochronną w obszarze niedokrwienia mięśnia sercowego spowodowanego miażdżycą. W związku z powyższym, w przypadku potwierdzenia w badaniach, PTX3 mogłaby w przyszłości być podawana egzogennie w momencie wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego. W chorobach serca i naczyń oznaczenie PTX3 może także w przyszłości być

pomocne w ocenie rokowania u chorych ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi na podłożu miażdżycy i doborze optymalnej terapii.

Słowa kluczowe: pentraksyna, miażdżycy, choroby sercowo-naczyniowe

ABSTRACT

Pentraxin 3 (PTX3), an acute phase protein, contrary to C-reactive protein (CRP), is produced locally, where the inflammation takes place, for example in the endothelium. It is not clearly known whether the inflammatory factors are the cause of atherosclerosis or only indicators of vascular inflammation. It is still not known what is the role of PTX in the natural history of atherosclerosis — protection or promotion. It was established that the elevated plasma concentration of PTX is related to the occurrence of cardiovascular events caused by atherosclerosis, including myocardial infarction (MI), decreased 3-months survival after MI, unstable angina or heart failure. On the other hand, PTX is suspected to play a protective role in the ischemic cardiac muscle. Therefore, if confirmed in trials, PTX3 could be administered during acute coronary syndrome. PTX3 might in the future become useful in assessing prognosis for patients with cardiovascular diseases and choosing the best therapeutic option for them.

Key words: pentraxin, atherosclerosis, cardiovascular diseases

Adres do korespondencji:

dr n. med. Katarzyna Nabrdalik

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Wydział Lekarski z Oddziałem

Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze

e-mail: knabrdalik@yahoo.com

Nadesłano: 03.05.2018

Przyjęto do druku: 05.06.2018

Wstęp

Jak wiadomo, procesy immunologiczne i zapalne odgrywają fundamentalną rolę w rozwoju miażdżycy już od momentu uszkodzenia śródbłonka naczyniowego, aż do czasu ostrej klinicznej manifestacji [1, 2]. W uszkodzonym przez proces zapalny śródbłonku dochodzi do rekrutacji granulocytów obojętnochłonnych, makrofagów, płytek krwi, limfocytów czy aktywowanych uprzednio miocytów [3, 4]. Wspomniane komórki, w odpowiedzi na powstałe uszkodzenia, wydzielają szereg cytokin i białek odpowiedzialnych za inicjację bądź nasilenie stanu zapalnego [3, 4]. W przebiegu miażdżycy, która jest uznawana za przewlekły proces zapalny ściany naczyń tętniczych, ostatecznie dochodzi do tworzenia blaszek miażdżycowych składających się z pokrywy zbudowanej z włókien kolagenowych i komórek mięśni gładkich, rdzenia lipidowego oraz nacieków z komórek zapalnych [3]. Nie wiadomo, czy czynniki zapalne są elementami sprawczymi w patogenezie rozwoju miażdżycy, czy są jedynie wskaźnikami toczącego się procesu zapalnego naczynia. W ostatnich latach zainteresowanie naukowców wzbudziła znajdująca się w wielu komórkach obecnych w ścianie naczyniowej pentraksyna 3 (PTX3) i jej potencjalny związek z chorobami sercowo-naczyniowymi na podłożu miażdżycy [4, 5]. Zwiększenie osoczowego stężenia PTX3 wiązano z ryzykiem wystąpienia różnych zdarzeń sercowo-naczyniowych o etiologii aterogennej, w tym zawału serca [6], niestabilnej choroby wieńcowej [7], zwiększonej śmiertelności w okresie 3 miesięcy po zawału serca [8] czy niewydolności serca [9], ale z drugiej strony podnoszona jest też kwestia jej potencjalnego przeciwmiażdżycowego wpływu [10].

W niniejszym artykule podsumowano badania oceniające znaczenie PTX3 w chorobach sercowo-naczyniowych na podłożu miażdżycy.

Pentraksyna 3

Pentraksyny tworzą grupę białek ostrej fazy wchodzących w skład układu dopełniacza, będących podstawowym elementem wrodzonej odporności humoralnej. Nadrodzina pentraksyn charakteryzuje się występowaniem w C-końcowym fragmencie następującej sekwencji aminokwasów: histydyna-x-cysteina-seryna/treonina-tryptofan-x-seryna, gdzie x stanowi dowolny aminokwas [11]. Wyróżnia się dwie grupy tych białek w zależności od długości N-końcowego łańcucha peptydowego: pentraksyny o krótkim i długim łańcuchu peptydowym [12]. Do pierwszej grupy należy powszechnie oznaczane w praktyce klinicznej białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) i surowiczy amyloid P. Białko CRP jest pierwszą w historii odkrytą pentraksyną, a jego produkcja odbywa się głównie

w wątrobie pod wpływem czynników prozapalnych. Pentraksyna 3, opisana po raz pierwszy w 1992 roku przez Breviario i wsp., podobnie jak pentraksyna 4 oraz neuronalna pentraksyna 1 i neuronalna pentraksyna 2, należy do pentraksyn o długim łańcuchu peptydowym i zbudowana jest z 381 aminokwasów, a kodujący ją gen znajduje się na chromosomie 3 i jest usytuowany w 3 egzonach, odpowiedzialnych za kodowanie inicjującego sygnału peptydowego, C-końcowej domeny oraz N-końcowej długiej domeny [13]. Drugorzędowa, spiralna struktura N-końca, stabilizowana przez mostki dwusiarczkowe, zbudowana jest z czterech alfa-helis połączonych krótkimi pętlami, natomiast we fragmencie C-końcowym, hydrofobowy rdzeń zbudowany jest z maksymalnie dwóch antyrównoległych beta-harmonijek. Oba fragmenty, C- i N-końcowy, połączone są mostkami dwusiarczkowymi pomiędzy cysteinami w pozycjach 179 i 357 i tworzą jeden monomer białka, a cząsteczka PTX3, o masie 440 kDa, składa się z ośmiu takich monomerów [14]. Pentraksyna 3, w przeciwieństwie do CRP, produkowana jest lokalnie przez komórki śródbłonka naczyń, fibroblasty, mieloidalne komórki dendrytyczne, makrofagi, monocyty, adipocyty, komórki błony maziowej, chondrocyty i komórki mięśni gładkich naczyń, a jej wydzielanie w organizmie zachodzi pod wpływem mediatorów, takich jak interleukina 1 beta ($IL-1\beta$), czynnik martwicy nowotworów alfa ($TNF-\alpha$, *tumor necrosis factor alfa*), lipopolisacharydy (LPS, *lipopolysaccharides*), a także lipoproteiny ox-LDL (*oxidized low-density lipoprotein*) oraz w obecności niektórych drobnoustrojów (kilku klas bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, grzybów, m.in. *A. fumigatus* i *P. brasiliensis*, a także wirusów, w tym cytomegalowirusa i grypy typu A) [5, 15, 16]. Poza lokalną produkcją pentraksyny w wyniku bodźca zapalnego, pewna jej stała ilość zmagazynowana jest w ziarnistościach neutrofilów, aby być uwalnianą w fazie ostrego zapalenia do przestrzeni zewnątrzkomórkowej [17]. Do czynników hamujących produkcję pentraksyny należą: interferon gamma ($INF-\gamma$), interleukiny 4 i 13, witamina D3, prostaglandyna E2. Jej stężenie dynamicznie wzrasta i koreluje ze stopniem ciężkości choroby w przypadku schorzeń układu krążenia, infekcji, wybranych nowotworów i chorób z autoagresji [6].

Pentraksyny odgrywają pierwszoplanową rolę w nieswoistej odpowiedzi immunologicznej [18]. Zwiększone stężenie PTX3 w przebiegu stanu zapalnego może wynikać z mechanizmu jej działania. Funkcja PTX3 polega na wiązaniu składowej dopełniacza C1q i usuwaniu z organizmu kompleksów immunologicznych na drodze aktywacji klasycznej układu dopełniacza przez immunoglobulinę (IgG) [9]. Połączenie PTX3 ze składową dopełniacza C1q powoduje dalszą kaskadę

aktywacji dopełniacza, dołączenie komplementów C1r i C1s oraz uruchomienie kompleksów konwertaz C1 i C3 [9]. Z badań wynika również, że PTX3 może działać także jako czynnik wyciszający odpowiedź immunologiczną, co świadczy o złożoności i braku dokładnego poznania mechanizmów jej działania [19].

Pentraksyna 3 a schorzenia sercowo-naczyniowe na podłożu miażdżycy

Pentraksyna 3 to białko uważane za specyficzny marker lokalnego procesu zapalnego w ścianie naczyniowej [5, 20]. Obecność PTX3 ujawniono w obrębie zmian miażdżycowych, a jej stężenie jest wyższe u osób z bardziej zaawansowaną miażdżycą [21–23]. Ponadto PTX3 uznaje się za bardziej czuły biomarker uszkodzenia blaszki miażdżycowej w porównaniu z wysokoczułym CRP [24]. Ostatnim etapem prowadzącym do ostrego zespołu wieńcowego jest destabilizacja blaszki i jej pęknięcie i na tym etapie wykazano istotny związek z podwyższonym stężeniem PTX3 [24]. U pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną serca wysokie wartości stężeń PTX3 wiązano z 50-procentowym wzrostem ryzyka wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego oraz z 80-procentowym wzrostem ryzyka śmiertelności ogólnej [25]. Podkreślano także fakt, że PTX3 może być wczesnym markerem uszkodzenia mięśnia sercowego w ostrych zespołach wieńcowych [22, 26]. W przypadku gdy dojdzie do ostrego zespołu wieńcowego i niewydolności serca, stężenie PTX3 istotnie wzrasta (wzrost następuje po 6–8 godzinach, a ponowna normalizacja po 3 dniach) oraz pozytywnie koreluje ze wzrostem stężeń troponin sercowych T i kinazy kreatynowej, co sugeruje, że podwyższone stężenie PTX3 może być istotnym czynnikiem rokowniczym 3-miesięcznej śmiertelności po wystąpieniu ostrego zespołu wieńcowego [8]. Kimura i wsp. przeprowadzili badanie w grupie chorych leczonych przezskórną interwencją wieńcową z powodu zawału serca z uniesieniem odcinka ST i wykazali, że podwyższone stężenie PTX3 wiązało się z wystąpieniem „czapeczki” łącznotkankowej oraz z upośledzoną perfuzją mięśnia sercowego po rewaskularyzacji, co stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy [29]. Z kolei w grupie chorych, którzy przeżyli zawał serca bez uniesienia odcinka ST, leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową, wykazano, że pacjenci z podwyższonym stężeniem PTX3 mają istotnie większe ryzyko wczesnego zgonu (do 30 dni). Dodatkowo ta grupa chorych istotnie częściej charakteryzowała się występowaniem innych niekorzystnych rokowniczo czynników, takich jak cukrzyca, choroby nerek, nadciśnienie tętnicze, obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory serca. W tej grupie chorych wykazano również istotny związek PTX3 z CRP, N-końcowym propeptydem

natriuretycznym typu B oraz troponiną T, a wyjściowo podwyższone stężenie PTX3 korelowało z częstszym występowaniem kolejnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [28]. Sprzeczne z powyższymi danymi wyniki uzyskali natomiast Miyazaki i wsp. w 5-letniej obserwacji ponad 4000 pacjentów w badaniu CARE (*Cholesterol and Recurrent Events*), w którym nie potwierdzono, aby stężenie PTX3 było czynnikiem predykcyjnym ponownych zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród pacjentów po przebytych incydencie wieńcowym [29].

Również u osób z niewydolnością serca nawet przy prawidłowej frakcji wyrzutowej, a także u osób bez niewydolności serca z dysfunkcją rozkurczową lewej komory stwierdza się znacząco podwyższone stężenie PTX3. Matsubara i wsp., badając grupę 360 pacjentów z niewydolnością serca i prawidłową frakcją wyrzutową, udowodnili, że wyższe osoczkowe stężenie PTX3 skoreluje u nich z częstszym występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych [30].

Ponadto kilka lat temu dowiedziono, że w grupie dorosłych zdrowych osób stężenie PTX3 wykazuje związek z czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, subkliniczną chorobą sercowo-naczyniową, zwądnieniami w tętnicach wieńcowych oraz zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. Takiej zależności nie wykazano dla CRP, co pokazuje, że PTX3 odzwierciedla inne niż CRP aspekty zapalenia związanego z miażdżycą, a badania nad nią mogą dostarczyć dodatkowych danych na temat rozwoju i progresji miażdżycy, innych niż w badaniach nad dotychczas uznanymi markerami stanu zapalnego [26].

Istnieją jednakże pewne kontrowersje co do roli PTX3 w miażdżycy. Z jednej strony uważa się, że białko to bierze udział w procesie tworzenia blaszki miażdżycowej [5], może przyczyniać się do jej powiększenia [21], a poprzez zwiększenie wydzielania czynnika tkankowego — brać udział w aktywacji procesów krzepnięcia i powstawania zakrzepów [31]. Z drugiej strony Norata i wsp. w badaniu na myszach pozbawionych między innymi genu kodującego PTX3 wykazali, że jej niedobór przyczynia się do zwiększenia produkcji czynników prozapalnych i nasilenia stanu zapalnego w obrębie ściany naczyniowej, a PTX3 wykazuje właściwości ochronne w odniesieniu do rozwoju miażdżycy [32]. Podobne wnioski przedstawili także Slusher i wsp., którzy w badaniach z udziałem ludzi zaobserwowali przeciwzapalne działanie PTX3 wyrażone wzmocnieniem produkcji IL-10 [33]. Innym antyaterogennym mechanizmem działania PTX3 jest jej hamujący wpływ na angiogenne działanie naczyniowego czynnika wzrostu fibroblastów (FGF-2, *fibroblast growth factor*), który poprzez udział w proliferacji komórek mięśni gładkich bierze udział w powstawaniu blaszek miażdżycowych [34].

Podsumowanie

Choroby sercowo-naczyniowe zajmują czołowe miejsce wśród przyczyn zgonów mieszkańców krajów rozwiniętych, wobec czego poszukuje się nowych metod zapobiegania, wykrywania i leczenia tych chorób cywilizacyjnych. Nowe cząsteczki, takie jak PTX3, badane są pod kątem użyteczności w rozpoznawaniu i określeniu rokowania w chorobach serca i naczyń. Większość przeprowadzonych badań wskazujących na jej rolę jako biomarkera chorób na podłożu miażdżycy przeprowadzono na nielicznych grupach pacjentów, a wyniki z pojedynczych większych badań nie pokrywają się z pozostałymi obserwacjami, wobec czego rola PTX3 oraz jej związek jako biomarkera miażdżycy pozostaje ciekawym kierunkiem poszukiwań, jednak wymaga jeszcze wyjaśnienia i doprecyzowania.

PIŚMIENNICTWO

- Ross R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *New England Journal of Medicine*. 1999; 340(2): 115–126, doi: [10.1056/nejm199901143400207](https://doi.org/10.1056/nejm199901143400207).
- Hansson GK. Innate and Adaptive Immunity in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circulation Research*. 2002; 91(4): 281–291, doi: [10.1161/01.res.0000029784.15893.10](https://doi.org/10.1161/01.res.0000029784.15893.10).
- Faxon DP, Fuster V, Libby P, et al. American Heart Association. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation*. 2004; 109(21): 2617–2625, doi: [10.1161/01.CIR.0000128520.37674.EF](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000128520.37674.EF), indexed in Pubmed: [15173044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15173044/).
- Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, et al. An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm. *Annu Rev Immunol*. 2010; 28: 157–183, doi: [10.1146/annurev-immunol-030409-101305](https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101305), indexed in Pubmed: [19968561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19968561/).
- Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B, et al. The long pentraxin PTX3 in vascular pathology. *Vascul Pharmacol*. 2006; 45(5): 326–330, doi: [10.1016/j.vph.2006.08.011](https://doi.org/10.1016/j.vph.2006.08.011), indexed in Pubmed: [17023219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17023219/).
- Peri G, Introna M, Corradi D, et al. PTX3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation*. 2000; 102(6): 636–641, doi: [10.1161/01.cir.102.6.636](https://doi.org/10.1161/01.cir.102.6.636), indexed in Pubmed: [10931803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10931803/).
- Inoue K, Sugiyama A, Reid PC, et al. Establishment of a high sensitivity plasma assay for human pentraxin3 as a marker for unstable angina pectoris. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27(1): 161–167, doi: [10.1161/01.ATV.0000252126.48375.d5](https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000252126.48375.d5), indexed in Pubmed: [17095712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17095712/).
- Latini R, Maggioni AP, Peri G, et al. Lipid Assessment Trial Italian Network (LATIN) Investigators. Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004; 110(16): 2349–2354, doi: [10.1161/01.CIR.0000145167.30987.2E](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000145167.30987.2E), indexed in Pubmed: [15477419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15477419/).
- Suzuki S, Takeishi Y, Niizeki T, et al. Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2008; 155(1): 75–81, doi: [10.1016/j.ahj.2007.08.013](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.08.013), indexed in Pubmed: [18082493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18082493/).
- Norata GD, Marchesi P, Pulakazhi Venu VK, et al. Deficiency of the long pentraxin PTX3 promotes vascular inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2009; 120(8): 699–708, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.806547](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.806547), indexed in Pubmed: [19667236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19667236/).
- Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, et al. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol*. 2005; 23: 337–366, doi: [10.1146/annurev.immunol.23.021704.115756](https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115756), indexed in Pubmed: [15771574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15771574/).
- Gewurz H, Zhang XH, Lint T. Structure and function of the pentraxins. *Current Opinion in Immunology*. 1995; 7(1): 54–64, doi: [10.1016/0952-7915\(95\)80029-8](https://doi.org/10.1016/0952-7915(95)80029-8), indexed in Pubmed: [7772283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7772283/).
- Basile A, Sica A, d'Aniello E, et al. Characterization of the promoter for the human long pentraxin PTX3. Role of NF-kappaB in tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta regulation. *J Biol Chem*. 1997; 272(13): 8172–8178, doi: [10.1074/jbc.272.13.8172](https://doi.org/10.1074/jbc.272.13.8172), indexed in Pubmed: [9079634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9079634/).
- Bottazzi B, Vouret-Craviari V, Bastone A, et al. Multimer formation and ligand recognition by the long pentraxin PTX3. Similarities and differences with the short pentraxins C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem*. 1997; 272(52): 32817–32823, doi: [10.1074/jbc.272.52.32817](https://doi.org/10.1074/jbc.272.52.32817), indexed in Pubmed: [9407058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9407058/).
- Doni A, Mantovani G, Porta C, et al. Cell-specific regulation of PTX3 by glucocorticoid hormones in hematopoietic and nonhematopoietic cells. *J Biol Chem*. 2008; 283(44): 29983–29992, doi: [10.1074/jbc.M805631200](https://doi.org/10.1074/jbc.M805631200), indexed in Pubmed: [18703503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18703503/).
- Casula M, Montecucco F, Bonaventura A, et al. Update on the role of Pentraxin 3 in atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Vascul Pharmacol*. 2017; 99: 1–12, doi: [10.1016/j.vph.2017.10.003](https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.10.003), indexed in Pubmed: [29051088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29051088/).
- Jaillon S, Peri G, Delneste Y, et al. The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps. *J Exp Med*. 2007; 204(4): 793–804, doi: [10.1084/jem.20061301](https://doi.org/10.1084/jem.20061301), indexed in Pubmed: [17389238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17389238/).
- Bottazzi B, Garlanda C, Salvatori G, et al. Pentraxins as a key component of innate immunity. *Curr Opin Immunol*. 2006; 18(1): 10–15, doi: [10.1016/j.coi.2005.11.009](https://doi.org/10.1016/j.coi.2005.11.009), indexed in Pubmed: [16343883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16343883/).
- Kunes P, Holubcova Z, Kolackova M, et al. Pentraxin 3 (PTX 3): an endogenous modulator of the inflammatory response. *Mediators Inflamm*. 2012; 2012: 920517, doi: [10.1155/2012/920517](https://doi.org/10.1155/2012/920517), indexed in Pubmed: [22577258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22577258/).
- Fazzini F, Peri G, Doni A, et al. PTX3 in small-vessel vasculitides: An independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. *Arthritis & Rheumatism*. 2001; 44(12): 2841–2850, doi: [10.1002/1529-0131\(200112\)44:12<2841::aid-art472>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200112)44:12<2841::aid-art472>3.0.co;2-6).
- Soeki T, Niki T, Kusunose K, et al. Elevated concentrations of pentraxin 3 are associated with coronary plaque vulnerability. *J Cardiol*. 2011; 58(2): 151–157, doi: [10.1016/j.jcc.2011.04.005](https://doi.org/10.1016/j.jcc.2011.04.005), indexed in Pubmed: [21676590](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21676590/).
- Savchenko As, Imamura M, Ohashi R, et al. Expression of pentraxin 3 (PTX3) in human atherosclerotic lesions. *J Pathol*. 2008; 215(1): 48–55, doi: [10.1002/path.2314](https://doi.org/10.1002/path.2314), indexed in Pubmed: [18220316](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18220316/).
- Rolph MS, Zimmer S, Bottazzi B, et al. Production of the long pentraxin PTX3 in advanced atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22(5): e10–e14, doi: [10.1161/01.atv.0000015595.95497.2f](https://doi.org/10.1161/01.atv.0000015595.95497.2f), indexed in Pubmed: [12006411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12006411/).
- Tazaki R, Tanigawa J, Fujisaka T, et al. Plasma Pentraxin3 Level Is Associated With Plaque Vulnerability Assessed by Optical Coherence Tomography in Patients With Coronary Artery Disease. *Int Heart J*. 2016; 57(1): 18–24, doi: [10.1536/ihj.15-248](https://doi.org/10.1536/ihj.15-248), indexed in Pubmed: [26673442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26673442/).
- Dubin R, Li Y, Ix JH, et al. Associations of pentraxin-3 with cardiovascular events, incident heart failure, and mortality among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Am Heart J*. 2012; 163(2): 274–279, doi: [10.1016/j.ahj.2011.11.007](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.11.007), indexed in Pubmed: [22305847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22305847/).
- Jenny NS, Blumenthal RS, Kronmal RA, et al. Associations of pentraxin 3 with cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Thromb Haemost*. 2014; 12(6): 999–1005, doi: [10.1111/jth.12557](https://doi.org/10.1111/jth.12557), indexed in Pubmed: [24628740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24628740/).
- Kimura S, Inagaki H, Haraguchi Go, et al. Relationships of Elevated Systemic Pentraxin-3 Levels With High-Risk Coronary Plaque Components and Impaired Myocardial Perfusion After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Elevation Acute

- Myocardial Infarction. *Circulation Journal*. 2014; 159–169, doi: [10.1253/circj.cj-13-0329](https://doi.org/10.1253/circj.cj-13-0329).
28. Guo R, Li Y, Wen J, et al. Elevated plasma level of pentraxin-3 predicts in-hospital and 30-day clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction who have undergone percutaneous coronary intervention. *Cardiology*. 2014; 129(3): 178–188, doi: [10.1159/000364996](https://doi.org/10.1159/000364996), indexed in Pubmed: [25323314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25323314/).
 29. Miyazaki T, Chiue S, Sacks F et al. Plasma pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J* 2008; 155: 75–81, doi: [10.1371/journal.pone.0094073](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094073).
 30. Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, et al. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(7): 861–869, doi: [10.1016/j.jacc.2010.10.018](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.10.018), indexed in Pubmed: [21310324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21310324/).
 31. Napoleone E, di Santo A, Peri G, et al. The long pentraxin PTX3 up-regulates tissue factor in activated monocytes: another link between inflammation and clotting activation. *J Leukoc Biol*. 2004; 76(1): 203–209, doi: [10.1189/jlb.1003528](https://doi.org/10.1189/jlb.1003528), indexed in Pubmed: [15226367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15226367/).
 32. Norata GD, Marchesi P, Pulakazhi Venu VK, et al. Deficiency of the long pentraxin PTX3 promotes vascular inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2009; 120(8): 699–708, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.806547](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.806547), indexed in Pubmed: [19667236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19667236/).
 33. Slusher AL, Mischo AB, Acevedo EO. Pentraxin 3 is an anti-inflammatory protein associated with lipid-induced interleukin 10 in vitro. *Cytokine*. 2016; 86: 36–40, doi: [10.1016/j.cyto.2016.07.012](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.07.012), indexed in Pubmed: [27450429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27450429/).
 34. Camozzi M, Zacchigna S, Rusnati M, et al. Pentraxin 3 inhibits fibroblast growth factor 2-dependent activation of smooth muscle cells in vitro and neointima formation in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25(9): 1837–1842, doi: [10.1161/01.ATV.0000177807.54959.7d](https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000177807.54959.7d), indexed in Pubmed: [16020751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16020751/).