

Rola układu CD40/CD40L w patogenezie procesu miażdżycowego

Jarosław Wasilewski i Lech Poloński

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Streszczenie

W komórkach uczestniczących w procesie miażdżycowym (płytki krwi, komórki śródbłonna, mięśnie gładkie naczyń, fibroblasty, monocyty, limfocyty) wykazano aktywność prozapalnego i prozakrzepowego układu receptor CD40–ligand CD40 (CD40/CD40L). Poprzez pobudzenie wytwarzania białek adhezyjnych, cytokin, chemokin, czynników wzrostu, metaloproteinaz, wolnych rodników tlenowych, CD40/CD40L uczestniczy w procesie miażdżycowym. Za aktywację CD/CD40L mogą odpowiadać zaburzenia w laminarnym przepływie krwi oraz oksydowana frakcja cholesterolu LDL. W badaniach doświadczalnych wykazano, że blokowanie CD40/CD40L hamuje powstawanie blaszek miażdżycowych oraz zmienia ich fenotyp na odpowiadający stabilnym zmianom.

Aktywacja CD40/CD40L stanowi wspólny element, w którym liczne czynniki ryzyka (hipercholesteolemia, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, otyłość, nikotynizm) sprzyjają przewlekłemu procesowi aterosclerozy. Pobudzenie układu CD40/CD40L towarzyszy ostrym zespołom wieńcowym oraz udarom niedokrwiennym mózgu. Stanowi czynnik ryzyka nawrotu zwężenia po zabiegu angioplastyki wieńcowej lub wystąpienia pierwszego incydentu wieńcowego u pozornie zdrowych kobiet. Hamowanie interakcji komórkowych wywołanych przez CD40/D40L jest wspólnym elementem przeciwmiażdżycowego działania takich leków, jak: klopidogrel, kwas acetylosalicylowy, statyny, a także niektórych doustnych preparatów hipoglikemizujących. (Folia Cardiologica Excerpta 2006; 1: 10–19)

układ CD40/CD40L, płytki krwi, proces miażdżycowy

Prozapalna aktywność układu CD40/CD40L

Rola płytek krwi w chorobach układu sercowo-naczyniowego nie ogranicza się do powikłań zakrzepowych miażdżycy. Coraz więcej wiadomo o ich aktywności w inicjowaniu i rozwoju zmian miażdży-

cowych oraz w procesie restenozy. Dowiedziano, że lokalne zmiany hemodynamiczne, zwłaszcza w miejscach turbulentnego przepływu krwi, do których należą rozgałęzienia i rozwidlenia tętnic, mogą bezpośrednio wpływać na ekspresję śródbłonkowych cząsteczek adhezyjnych [1]. Wyniki wielu obserwacji wskazują, że w procesie aterosclerozy uczestniczy coraz lepiej poznany — z powodu wszechstronnej aktywności prozapalnej — układ CD40/CD40L.

Między ścianą naczynia a krwią istnieje stała interakcja zarówno humoralna, jak i mechaniczna [2]. Inny niż laminarny przepływ krwi (turbulentny, pulsacyjny i wsteczny) przyczynia się do dysfunkcji śródbłonna. Zmienia się kształt oraz orientacja położenia komórek wyściełających światło

Adres do korespondencji: Dr med. Jarosław Wasilewski
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii
Śląskie Centrum Chorób Serca
ul. Szpitalna 2, 41–800 Zabrze
tel. (0 32) 273 23 16
e-mail: jaroslaw-wasilewski@wp.pl
Nadesłano: 2.09.2005 r. Przyjęto do druku: 16.05.2006 r.

tętnic. Przerwanie ciągłości śródbłonkowych połączeń międzykomórkowych ułatwia adhezję płytek, limfocytów T i monocytów do ściany naczynia [2–6]. Przepływ laminarny stanowi hemodynamiczny czynnik ochronny; w hodowli komórkowej hamuje on proliferację śródbłonka i przeciwdziała powstawaniu zmian miażdżycowych [7, 8].

Można przypuszczać, że za zapoczątkowanie procesu miażdżycowego, jego przebieg i powikłania odpowiadają zaburzenia prowadzące do innego przepływu krwi niż laminarny. Lokalizacja miażdżycy nie jest przypadkowa i można wyróżnić miejsca zwiększonego ryzyka jej występowania (aorta, tętnice udowe, początkowe odcinki tętnic wieńcowych, tętnic szyjnych i nerkowych, odcinki innych dużych gałęzi tętniczych) [3, 9–11]. Wzrost zmiany miażdżycowej najczęściej ma charakter ekscentryczny, a typowa lokalizacja w aorcie to krzywizna mniejsza łuku — miejsce przepływu turbulentnego. Sabbah i wsp. [13, 14] wykazali, że zmiany miażdżycowe zazwyczaj tworzą się w ścianie tętnic wieńcowych przylegających do powierzchni serca. W aorcie piersiowej nacieczenia tłuszczowe najczęściej występują na tylnej ścianie, zwłaszcza w odcinkach między odcinkami tętnic międzybrowowych [11].

Mimo że tradycyjne czynniki ryzyka mają charakter ogólnoustrojowy (cukrzyca, hipercholesterolemia, tachykardia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość itp.), to zmiany miażdżycowe lokalizują się w ściśle określony sposób, w tym w tętnicach o odpowiednio dużej średnicy, w których według równania Reynoldsa istnieją warunki dla innego przepływu krwi niż laminarny. Oznacza to, że w powstawaniu miażdżycy konieczny jest mechanizm miejscowy, nie jest nim jednak duża siła ścinania [15, 16]. Korelacja pomiędzy siłą ścinania a lokalizacją blaszek miażdżycowych jest bowiem ujemna, co nie znaczy, że przyspieszenie przepływu przez zmianę stenotyczną nie stanowi czynnika aktywującego płytki [17–21]. W obserwacjach tych dowiedziono, że za zapoczątkowanie i progresję zmian miażdżycowych nie odpowiada duża siła ścinania, lecz być może przeciwnie — zwolnienie przepływu i przedłużenie czasu interakcji między płytkami a śródbłonkiem naczyniowym, umożliwiające prozapalną komunikację wszechstronnego układu przekąźnikowego, jakim jest CD40/CD40L, zwłaszcza że licznym czynnikiem ryzyka i miażdżycy towarzyszy wzrost lepkości osocza.

Paradoksalnie, w miejscach dysfunkcyjnego śródbłonka czynnik naczyniorozkurczowy powoduje skurcz naczynia, co sprzyja lokalnemu, innemu niż laminarny przepływowi krwi [22]. Aktywacja płytek w wyniku przepływu turbulentnego prowadzi do

uwalniania z nich lub za ich pośrednictwem z komórek naczyniowych — białek adhezyjnych, chemokin, cytokin, czynników wzrostu. Następuje rolowanie oraz zatrzymanie elementów morfotycznych krwi na powierzchni uszkodzonego śródbłonka, co zapoczątkowuje i podtrzymuje przewlekły proces aterosklerozy [23]. Z powodu swojej wielofunkcyjności najważniejszym mediatorem odczynu zapalnego pochodzenia płytkowego jest CD40L.

Płytki krwi, mimo że są pozbawione jądra, wykazują dużą aktywność biologiczną, a interleukina-1 β może być syntetyzowana *de novo* za pośrednictwem płytkowego mRNA [24]. Ligand CD40L (CD154) jest trimeryczną glikoproteiną (39 kDa), należąca do rodziny cytokin związanych z czynnikiem martwicy nowotworów (TNF, *tumor necrosis factor*) i stanowi element układu przekąźnikowego CD40/CD40L. Receptor CD40 jest przezłonową glikoproteiną (50 kDa), pośredniczącą w przekazywaniu informacji między komórkami.

Obecność receptorów CD40 wykazano na powierzchni wielu komórek układu immunologicznego i naczyniowego, takich jak: monocyty, makrofagi, śródbłonek, mięśnie gładkie naczyń, aktywowane limfocyty T, a przede wszystkim na płytkach krwi [25–27] (tab. 1). Głównym źródłem ligandu CD40 i jego rozpuszczalnej formy sCD40L (18 kDa) są krwinki płytkowe (10⁸ płytek zawiera około 2,5 ng CD40L), choć może on pochodzić również ze śródbłonka, monocytów i pobudzonych limfocytów T [27–36].

W cytoplazmie niepobudzonych płytek znajduje się CD40L. Po ich aktywacji przemieszcza się na powierzchnię krwinek płytkowych, a następnie ulega hydrolizie [26, 31]. Podobnie jak selektyna płytkowa (sP-selektyna) i agregaty płytkowo-monocyto- również sCD40L uznaje się za marker aktywacji płytek [35–37].

Interakcja między CD40 a CD40L polega na wiązaniu ligandu prezentowanego na powierzchni

Tabela 1. Komórki, w których wykazano obecność układu CD40/CD40L [34]

Limfocyty T, B
Granulocyty wielojądrzaste (bazofile/eozynofile)
Jednojądrzaste komórki fagocytyczne (monocyty/makrofagi)
Komórki dendrytyczne
Komórki śródbłonka naczyń
Komórki mięśni gładkich naczyń
Fibroblasty
Płytki krwi

platek, limfocytów T, monocytów z białkiem receptorowym CD40 komórek efektorowych (komórki śródbłonna, mięśni gładkich naczyń, fibroblasty) [38]. Wiązanie CD40L pobudza syntezę cząsteczek adhezyjnych, chemokin, cytokin, licznych metaloproteinaz, czynnika tkankowego, wolnych rodników tlenowych, czynników wzrostu i innych mediatorów odczynu zapalnego [39]. Aktywowane płytki i leukocyty tworzą agregaty, które łatwiej przylegają do ściany naczynia [40]. Komórki aktywnie zaangażowane w proces miażdżycowy wykazują wzmożoną ekspresję receptorów CD40. *In vitro* pobudza je rekombinowany CD40L lub limfocyty T prezentujące go na swojej powierzchni [41]. Przekazywanie sygnałów za pośrednictwem CD40 odgrywa istotną rolę w zapoczątkowaniu, rozwoju i powikłaniach trombotycznych miażdżycy. Przyłączenie CD40L do śródbłonna nasila ekspresję cząsteczek adhezyjnych [selektyny, VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*), ICAM-1 (*anti-intercellular adhesion molecule-1*)] [26, 42–46] oraz stymuluje uwalnianie chemokin (IL-8, RANTES MCP-1, MIP-1 α) [47–51]. Pobudzenie *in vitro* CD40/CD40L w komórkach śródbłonna, w mięśniach gładkich i monocytach nasila syntezę cytokin aterogennych (IL-1, IL-6, IL-12, IFN- γ , TNF- α) oraz czynników wzrostu (tab. 2) [38, 52].

Istotną rolę białek adhezyjnych w aterogenezie wykazano w modelu doświadczalnym (myszy ApoE^{-/-}), w którym ich hamowanie zmniejsza powstawanie zmian miażdżycowych i ich naciekanie komórkami immunokompetencyjnymi [53–55]. U myszy ApoE^{-/-} pozbawionych dodatkowo genu CD40L^{-/-} lub po zablokowaniu układu CD40/CD40L za pomocą przeciwciał monoklonalnych (anty-CD40L) aterogeneza ulega zahamowaniu, a istniejące już zmiany stabilizują się. Modyfikacja fenotypu blaszek miażdżycowych polega na zmniejszeniu w nich liczby makrofagów, limfocytów T, zawarto-

ści estrów cholesterolu, wzrasta natomiast liczba komórek mięśni gładkich i wytwarzanego przez nie kolagenu. Zahamowaniu ulega ekspresja VCAM-1 oraz aktywność metaloproteinaz [56–58].

U myszy po przeszczepie serca blokada CD40L (anty-CD40L) hamuje ostry odrzut i spowalnia proces przyspieszonej miażdżycy [59]. Dzieje się tak w wyniku zmniejszenia ekspresji receptorów adhezji w ścianie naczyń wieńcowych.

Prozakrzepowa aktywność CD40/CD40L

W wielu etapach procesu miażdżycowego, w tym w jego powikłaniach zakrzepowych, uczestniczy układ CD40/CD40L. Poprzez nasilenie aktywności metaloproteinaz przyczynia się do destabilizacji blaszek miażdżycowych, a wywołane za pośrednictwem receptorów CD40 wytwarzanie przez makrofagi i komórki śródbłonna czynnika tkankowego stwarza warunki sprzyjające zakrzepicy [60, 61]. Niezależnie od faktu, że sCD40L jest mediatorem odczynu zapalnego, sekwencja lizyna–arginina–kwas glutaminowy w cząsteczce CD40L ma znaczenie czynnościowe w procesie krzepnięcia. Ligand CD40L jest ligandem dla receptorów $\alpha_{IIb}\beta_3$ (GP IIb/IIIa), przez co ułatwia stabilizację czopu płytkowego [62]. U myszy z delecją genu CD40L^{-/-} upośledzone krzepnięcie normalizuje wlew rekombinowanego sCD40L [62].

Pobudzenie śródbłonkowych receptorów CD40 zwiększa wytwarzanie wolnych rodników tlenowych i hamuje migrację komórek śródbłonna, co w przypadku powierzchniowej erozji zmiany miażdżycowej lub w wyniku uszkodzenia towarzyszącego angioplastyce utrudnia proces naprawczy oraz stanowi o istotnym udziale CD40L w występowaniu powikłań zakrzepowych i w procesie restenozji [63].

Tabela 2. Wybrane czynniki aterogenne, których ekspresja zwiększa się w wyniku wiązania CD40L przez komórki efektorowe układu naczyniowego [34]

Cytokiny: IL-1 α/β , IL-2, IL-5, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, TNF- α/β , INF- γ

Białka adhezyjne: P-selektyna, E-selektyna, ICAM-1, VCAM-1

Czynniki wzrostu: VEGF, FGF, M-CSF, GM-CSF

Chemokiny: IL-8, MCP-1, RANTES, MIP-1 α/β

Metaloproteinazy: MMP 1–13

Czynnik prozakrzepowy: TF

IL — interleukina; TNF (*tumor necrosis factor*) — czynnik martwicy nowotworów; INF (*interferon*) — interferon; ICAM (*intercellular adhesion molecule*) — wewnątrzkomórkowa cząsteczka adhezyjna; VCAM (*vascular cell adhesion molecule*) — cząsteczka adhezyjna komórek naczyniowych; VEGF (*vascular endothelial growth factor*) — cząsteczka adhezyjna komórek śródbłonna; FGF (*fibroblast growth factor*) — czynnik wzrostu fibroblastów; M-CSF (*macrophage colony stimulating factor*) — czynnik stymulujący kolonię makrofagów; GM-CSF (*granulocyte/macrophage colony stimulating factor*) — czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytarno-makrofagalnych; MCP (*monocyte chemotactic protein*) — czynnik chemotaktyczny monocytów; RANTES (*regulated on activation normal T-cell expressed and secreted*) — beta-chemokina stymulująca chemotaksję i adhezję limfocytów T (CCL5); MIP (*macrophage inflammatory protein*) — makrofagowe białko zapalne; MMP (*metalloproteinases*) — metaloproteinazy; TF (*tissue factor*) — czynnik tkankowy

Układ CD40/CD40L a markery odczynu zapalnego

Czynniki ryzyka miażdżycy to obciążenia występujące znamienne częściej u chorych w porównaniu z osobami zdrowymi, co oznacza, że zależność między nimi a rozwojem miażdżycy nie jest przyczynowa, lecz jedynie statystyczna. Dwukrotnie ryzyko zachorowania zwiększają: nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia i palenie tytoniu. W porównaniu z osobami bez cukrzycy prawdopodobieństwo zawału serca u chorych na cukrzycę jest 2–3-krotnie większe. Towarzyszące cukrzycy nadciśnienie i hipercholesterolemia z wielokrotniąją ryzyko. Można więc przypuszczać, że tradycyjne czynniki ryzyka wiążą się ze sobą jakimś wspólnym mechanizmem sprawczym, co może tłumaczyć, dlaczego ich skojarzenie potęguje niekorzystne oddziaływanie, a nie stanowi jedynie ich sumy.

Jedynie u części chorych tradycyjne czynniki ryzyka uzasadniają występowanie incydentów sercowo-naczyniowych [64, 65]. Spostrzeżenie to wskazuje na złożoność mechanizmów zaangażowanych w proces aterosklerozy, w tym udział niedawno rozpoznanych markerów odczynu zapalnego (opad krwi, leukocytoza, fibrynogen, CRP, interleukina-6, amyloid A, ICAM-1) [66–71]. Do powyższej listy dołączono ostatnio układ CD40/CD40L. W prospektywnym badaniu przeprowadzonym wśród zdrowych kobiet (w ramach obserwacji *Women's Health Study*) wysokie stężenie sCD40L miało dużą wartość predykcyjną wystąpienia pierwszego incydentu sercowo-naczyniowego [72].

Choć dowody epidemiologiczne potwierdzają statystyczny związek między wskaźnikami stanu zapalnego a powikłaniami miażdżycy, nie jest pewne, czy odzwierciedla on zależność przyczynową, czy skutkową. Wzrost markerów zapalnych może być miarą intensywności procesu miażdżycowego lub stanowić jedynie ogniwo w błędnym kole procesu zapalnego [73].

Układ CD40/CD40L a tradycyjne czynniki ryzyka miażdżycy

W cukrzycy typu 2 białka C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) oraz interleukina-6 dodatnio korelują z glikemią i insulinoopornością [74, 75]. Wzrasta osoczowe stężenie TNF, inhibitora aktywatora plazminogenu 1 oraz nasila się aktywacja płytek, czego wyrazem jest m.in. wysokie stężenie sCD40L [76–80]. Varo i wsp. [80] wykazali, że w cukrzycy typu 1 i 2 stężenia sCD40L są wyższe w porównaniu z grupami kontrolnymi oraz dodatnio korelują

z IL-6 i czynnikiem tkankowym (TF, *tissue factor*) oraz stopniem wyrównania cukrzycy (HbA_{1c}) [81]. Aktywacja CD40/CD40L przejawia się nie tylko wzrostem stężenia sCD40L, ale również nasileniem ekspresji receptorów CD40 oraz liganda CD40 na powierzchni płytek [81].

W hipercholesterolemii, podobnie jak w cukrzycy, zwiększa się produkcja cytokin, chemokin, białek adhezyjnych oraz wzrasta aktywacja płytek. Płytkowa ekspresja P-selektyny oraz liganda CD40 dodatnio korelują ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL [82–85]. Stężenie sCD40L jest tym większe, im mniejsze są wartości cholesterolu frakcji HDL, natomiast koreluje dodatnio z sICAM, apolipoproteina B oraz prozakrzepowymi właściwościami krwi [86–90]. Schönbeck i wsp. wykazali, że mediatorem ekspresji CD40 oraz CD40L na komórkach uczestniczących w tworzeniu blaszek miażdżycowych może być oksydowana frakcja LDL [91].

Niewiele danych wskazuje na związek nadciśnienia tętniczego z odczynem zapalnym. W badaniu, w którym u chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym oceniano aktywność układu CD40/CD40L, wykazano jego istotne pobudzenie [92]. Płytkowa ekspresja receptorów CD40, liganda CD40 i frakcji rozpuszczalnej (sCD40L) były istotnie większe u pacjentów z nadciśnieniem w porównaniu z grupą kontrolną [92].

Pobudzenie CD40/CD40L stanowi potencjalną wspólną płaszczyznę aterosklerozy, wpływu także innych czynników ryzyka — nikotynizmu [93] i otyłości [94, 95]. U palaczy tytoniu wzrasta ekspresja receptorów CD40 na monocytach i CD40L na powierzchni płytek, co sprzyja tworzeniu się agregatów płytkowo-monocytowych zaangażowanych w proces zapalno-zakrzepowy [96]. Wysokie stężenie sCD40L, ale także cząsteczek adhezyjnych (sICAM-1, sVCAM-1, sE-selektyna, sP-selektyna) wykazano u otyłych dzieci w okresie rozwojowym [95].

Pobudzenie układu CD40/CD40L towarzyszy miażdżycy niezależnie od jej lokalizacji w układzie naczyniowym [97]. Wyraźne zwiększenie aktywności CD40/CD40L występuje w powikłaniach trombotycznych (niestabilna choroba wieńcowa, zawał serca, udar niedokrwieny mózgu) [61, 73, 80, 98], po przezskórnych interwencjach naczyniowych [73, 99, 100], a także u chorych operowanych w krążeniu pozaustrojowym [29]. W kardiomiopatii pozawałowej stężenie sCD40L dodatnio koreluje z nasileniem objawów niewydolności serca, stopniem pobudzenia układu neurohormonalnego oraz uszkodzeniem lewej komory [101]. W pierwotnym nadciśnieniu płucnym wysokie stężenie sCD40L, IL-6 oraz MCP-1, wskazuje na udział CD40L

w chemokinowym mechanizmie remodelingu krążenia płucnego [102].

Układ CD40/CD40L uczestniczy w patogenezie schorzeń innych niż związanych z miażdżycą, takich jak: choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zapalenie tętnic w chorobie Kawasaki [32, 103]. Pobudzenie CD40/CD40L towarzyszące toczniowi trzewnemu oraz reumatoidalnemu zapaleniu stawów stanowi potencjalny patomechanizm odpowiedzialny za statystycznie częste występowanie w tych schorzeniach przedwczesnej miażdżycy, zawłaszcza u osób bez tradycyjnych czynników ryzyka [104–109].

Układ CD40/CD40L a ostre zespoły wieńcowe

Płytki krwi pobrane od chorych z niestabilną chorobą wieńcową charakteryzują się mniejszą zawartością CD40L oraz słabszym uwalnianiem sCD40L po ich aktywacji, co wskazuje, że wysokie osoczowe stężenie sCD40L towarzyszące ostrym zespołom wieńcowym jest pochodzenia płytkowego [73]. Aktywację układu CD40/CD40L potwierdza nie tylko zwiększone stężenie sCD40L, lecz także nasilenie ekspresji receptorów CD40 i ligandu CD40 na powierzchni płytek oraz CD40L na monocytach [61, 98, 99]. Wzrostowi sCD40L towarzyszy nasilenie tworzenia się agregatów płytkowo-monocytarnych [110]. Osoczowe stężenie metaloproteinaz (MMP-3 i MMP-9) koreluje z płytkową prezentacją CD40L oraz stężeniem sCD40L [61]. W odróżnieniu od zawału serca w niestabilnej chorobie wieńcowej bardziej wzrasta płytkowa ekspresja CD40L niż frakcja sCD40L, natomiast w zawale zależność ta jest odwrotna, co świadczy, że powstawaniu zakrzepu towarzyszy hydroliza CD40L, a wzrost powierzchniowej ekspresji CD40L odzwierciedla proces zapalny w niestabilnej blaszce miażdżycowej [98].

W badaniach *Orbofiban in Patients with Unstable coronary syndromes* (OPUS-TIMI 16) [110] oraz *Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment* (CAPTURE) [111] potwierdzono prognostyczne znaczenie aktywacji CD40/CD40L w ostrych zespołach wieńcowych. Stężenie sCD40L stanowi czynnik prognostyczny zagrożenia zgonem, zawałem serca, nawrotem dławicy, konieczności ponownej rewaskularyzacji lub rozwoju niewydolności serca [112]. Przy prawidłowym stężeniu troponiny zwiększone stężenie sCD40L oznacza duże ryzyko wystąpienia powikłań (zawał, zgon) i umożliwia identyfikację chorych z niestabilną chorobą wieńcową, którzy odnoszą największą

korzyść z leczenia antyagregacyjnego abciksymbem [110].

Układ CD40/CD40L a interwencje wieńcowe i restenoza

Przezkórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) towarzyszy nasilenie aktywacji płytek i pobudzenie układu CD40/CD40L, któremu częściowo przeciwdziała wcześniejsze stosowanie przez pacjenta kłopidogrelu [73, 99, 113]. Po zabiegu angioplastyki wzrastają stężenia IL-6, CRP oraz sCD40L [114]. Na powierzchni śródbłonna i w komórkach mięśni gładkich naczyń nasila się ekspresja białek adhezyjnych (VCAM-1, ICAM-1, E-selektyny), przy czym wzrost osoczowego czynnika chemotaktycznego dla monocytów (MCP-1, *monocyte chemotactic protein*) stanowi niezależny czynnik ryzyka późnej restenozy [115, 116]. Ekspresja białek adhezyjnych koreluje z przedproceduralnym stężeniem sCD40L oraz wartością stężenia w kolejnych dniach po angioplastyce wieńcowej [117]. Wyjściowo wysokie stężenie sCD40L i brak jego normalizacji po procedurze są czynnikami prognostycznymi nawrotu zwężenia [117]. *In vitro* sCD40L pobudza wytwarzanie w monocytach MCP-1 i wolnych rodników tlenowych, co hamuje migrację komórek śródbłonna i stanowi potencjalny mechanizm, w jakim układ CD40/CD40L uczestniczy w nawrocie zwężenia [63, 117].

Leki hamujące aktywność układu CD40/CD40L

Przez wiele lat w leczeniu przeciwplateletowym koncentrowano się na hamowaniu agregacji płytek, lecz wyniki coraz liczniejszych obserwacji dowodzą, że równie ważnym lub nawet ważniejszym aspektem zapobiegania powikłaniom miażdżycy jest działanie zmniejszające aktywację płytek. Zablokowanie układu CD40/CD40L poprzez zastosowanie kłopidogrelu powoduje nie tylko efekt przeciwzapalny, lecz także przeciwzakrzepowy, na co wskazują wyniki takich badań, jak *Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events* (CAPRIE) oraz *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events* (CURE) [118, 119].

Leki przeciwdziałające uwalnianiu z płytek czynników zapalnych, w tym hamujące aktywność CD40/CD40L, to: kłopidogrel, kwas acetylosalicylowy, statyny, a nawet niektóre doustne preparaty hipoglikemizujące [31, 79, 91, 120, 121].

Dożylnie blokery GP IIb/IIIa zmniejszają hydrolizę CD40L z powierzchni krwinek płytkowych, lecz

nie zapobiegają powierzchniowej ekspresji CD40L [63, 64]. W badaniu CAPTURE, które dotyczyło chorych z ostrym zespołem wieńcowym, największą korzyść z podania abciksymbabu przed PCI odnieśli pacjenci z wyjściowo wysokim stężeniem sCD40 [110].

Efekt działania dożylnych blokerów GP IIb/IIIa zależy jednak od stopnia zahamowania agregacji płytek i — gdy jest on niedostateczny — nasilają one hydrolizę CD40L [121, 122]. Blokery GP IIb/IIIa, mimo że najsilniej hamują agregację płytek, nie zapobiegają ich degranulacji pod wpływem licznych agonistów [123].

Stosowanie w obawie przed ryzykiem powikłań krwotocznych zbyt małych dawek doustnych blokerów GP IIb/IIIa było zapewne powodem rozczarowania tą grupą leków, gdyż u osób nieotrzymujących kwasu acetylosalicylowego spowodowały one 16-procentowy wzrost śmiertelności przy równoczesnym istotnym zwiększeniu powikłań krwotocznych [124, 125]. Trombastenia Glantzmana, w której defekt receptorów α_{IIb} (GPIIb) lub β_3 (GP IIIa) znacząco upośledza agregację płytek, nie stanowi czynnika ochronnego przed rozwojem zmian miażdżycowych [126]. Obserwacje te wskazują na potrzebę weryfikacji poglądu dotyczącego najważniejszego celu przewlekłego leczenia przeciwplatekowego, które, jak się wydaje, powinno być skierowane nie tylko na hamowanie agregacji, lecz przede wszystkim na zmniejszenie aktywacji płytek. W aspekcie tym dożylny GP IIb/IIIa znalazły miejsce w profilaktyce powikłań zakrzepowych (leczenie detrombotyczne) bezpośrednio przed interwencją wieńcową lub jako leczenie ratunkowe przy ich wystąpieniu.

Wielu agonistów (ADP, kolagen, trombina) stymuluje ekspresję płytkową CD40L [31]. Ze względu na cytoplazmatyczną lokalizację CD40L nawet słaby agonista może aktywować układ CD40/CD40L, a proces ten nie musi powodować degranulacji płytek [26, 38]. Klopidoogrel poprzez blokadę receptorów P2Y₁₂ hamuje ADP-zależne pobudzenie płytek, natomiast kwas acetylosalicylowy — powodowane kolagenem [121, 127, 128].

Blokada receptorów P2Y₁₂ osłabia interakcję między płytkami a monocytami, powodując efekt przeciwzakrzepowy i przeciwzapalny. Zmniejsza się liczba krążących kompleksów płytkowo-leukocytarnych, maleje wytwarzanie przez monocyty czynnika tkankowego oraz ekspresja CD40L, P-selektyny, receptorów GP IIb/IIIa na powierzchni płytek [63, 129]. Kwas acetylosalicylowy redukuje o połowę uwalnianie sCD40L z płytek po stymulacji kolagenem [121].

Hamowanie płytkowego uwalniania czynników prozapalnych i prozakrzepowych, a także interakcji płytek z innymi komórkami naczyniowymi i lim-

focytami przez klopidoogrel i kwas acetylosalicylowy można tłumaczyć większą skuteczność w zapobieganiu zakrzepicy w stencie terapii skojarzonej kwasem acetylosalicylowym z tienopirtydyną niż kwasem acetylosalicylowym z warfaryną [130]. Efekt włączenia klopidoogrelu do standardowej terapii chorych z zawałem serca był przedmiotem badań *CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial/Second Chinese Cardiac Study (COMMIT/CCS-2)* oraz *Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (CLARITY-TIMI 28)*, w których dowiedziono przewagi terapii skojarzonej bez zwiększenia ryzyka powikłań krwotocznych [131, 132].

Leczenie hipolipemizujące zmniejsza ekspresję CD40L w zmianach miażdżycowych [133], a stosowanie statyn, nawet krótkotrwale, hamuje aktywność CD40/CD40L w monocytach, komórkach śródbłonna, mięśniach gładkich naczyń oraz obniża stężenie MCP-1 w surowicy krwi [84, 91]. Długotrwała terapia prowadzi do zmniejszenia stężenia sCD40L [88]. Efekt plejotropowy polegający na hamowaniu CD40/CD40L może być istotnym elementem przeciwzapalnego działania statyn, prowadzącego do stabilizacji zmian miażdżycowych, zwłaszcza u osób z wyjściowo wysokim stężeniem sCD40L [120].

Piśmiennictwo

1. Zapolska-Downar D., Naruszewicz M. Czynniki indukujące miejscową ekspresję VCAM-1 w miejscach predysponowanych do miażdżycy. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. red. Nadciśnienie tętnicze. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005; 361.
2. Davies P.F. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol. Rev.* 1995; 75: 519–560.
3. Ravensbergen J., Ravensbergen J.W., Krijger J.K.B. Localizing role of hemodynamics in atherosclerosis in several human vertebrobasilar junction geometries. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18: 708–716.
4. Nagel T., Resnik N., Dewey C.F. Jr i wsp. Vascular endothelial cells respond to spatial gradients in fluid shear stress by enhanced activation of transcription factors. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 1825–1834.
5. Reidy M.A., Bowyer D.E. Scanning electron microscopy of arteries. The morphology of aortic endothelium in haemodynamically stressed areas associated with branches. *Atherosclerosis* 1977; 26: 181–194.
6. Anderson T.J., Gerhard M.D., Meredith I.T. i wsp. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.* 1995; 75 (supl.): 71B–74B.
7. Yamamoto T., Ogasawara Y., Kimura A. i wsp. Blood velocity profiles in the human renal artery by Doppler ultrasound and their relationship to atherosclerosis. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 1996; 16: 172–177.
8. Levesque M.J., Nerem R.M., Sprague E.A. Vascular endothelial cell proliferation in culture and the influence of flow. *Biomaterials* 1990; 11: 702–707.

9. Montenegro M.R., Eggen D.A. Topography of atherosclerosis in the coronary arteries. *Lab. Invest.* 1968; 18: 586–593.
10. Asakura T., Karino T. Flow patterns and spatial distribution of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. *Circ. Res.* 1990; 66: 1045–1066.
11. Strong J.P., Malcom G.T., McMahan C.A. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and youths. Implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth study. *JAMA* 1999; 281: 727–735.
12. Krams R., Wentzel J.J., Oomen J.F.A. i wsp. Evaluation of endothelial shear stress and 3D geometry as factors determining the development of atherosclerosis and remodeling in human coronary arteries *in vivo*. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 2061–2065.
13. Sabbah H.N., Khaja F., Hawkins E.T. i wsp. Relation of atherosclerosis to arterial wall shear in the left anterior descending coronary artery of man. *Am. Heart J.* 1986; 112: 453–458.
14. Sabbah H.N., Khaja B.S.F., Brymer J.F. i wsp. Blood velocity in the right coronary artery: relation to the distribution of atherosclerotic lesions. *Am. J. Cardiol.* 1984; 53: 1008–1012.
15. Fry D.L. Acute vascular endothelial changes associated with increased blood velocity gradients. *Circ. Res.* 1968; 23: 165–197.
16. Lutz R.J., Cannon J.N., Bischoff K.B. i wsp. Wall shear stress distribution in a model canine artery during steady flow. *Circ. Res.* 1977; 41: 391–399.
17. Kohler T.R., Kirkman T.R., Kraiss L.W. i wsp. Increased blood flow inhibits neointimal hyperplasia in endothelialized vascular grafts. *Circ. Res.* 1991; 69: 1157–1565.
18. Wentzel J.J., Krams R., Schuurbier J.C.H. i wsp. Relationship between neointimal thickening and shear stress after wallstent implantation in human coronary arteries. *Circulation* 2001; 103: 1740–1745.
19. Ku D.N., Giddens D.P., Zarins C.K. i wsp. Pulsatile flow and atherosclerosis in human carotid bifurcation: positive correlation between plaque location and low and oscillating shear stress. *Atherosclerosis* 1985; 5: 293–302.
20. Zarins C.K., Giddens D.P., Bharadvaj B.K. i wsp. Carotid bifurcation atherosclerosis: quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. *Circ. Res.* 1983; 53: 502–514.
21. Cricot O., Mallat Z., Hermes C. i wsp. Relation between endothelial cell apoptosis and blood flow direction in human atherosclerotic plaques. *Circulation* 2000; 101: 2450–2453.
22. McLenachan J.M., Vita J., Fish D. Early evidence of endothelial vasodilator dysfunction at coronary branch points. *Circulation* 1990; 82: 1169–1173.
23. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115–126.
24. Lindemann S., Tolley N.D., Dixon D.A. i wsp. Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin-1 β synthesis. *J. Cell. Biol.* 2001; 154: 485–490.
25. Graf D., Korthauer U., Mages H.W. i wsp. Cloning of TRAP, a ligand for CD40 on human T cells. *Eur. J. Immunol.* 1992; 22: 3191–3194.
26. Henn V., Slupsky J., Grafe M. i wsp. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 1998; 391: 591–594.
27. Henn V., Steinbach S., Buchner K. i wsp. The inflammatory action of CD40 ligand (CD154) expressed on activated human platelets is temporally limited by coexpressed CD40. *Blood* 2001; 98: 1047–1054.
28. Andre P., Nannizzi-Alaimo L., Prasad S.K. i wsp. Platelet-derived CD40L: the switch-hitting player of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 896–899.
29. Nannizzi-Alaimo L., Rubenstein M. H., Alves V.L. i wsp. Cardiopulmonary bypass induces release of soluble CD40 ligand. *Circulation* 2002; 105: 2849–2854.
30. Viallard J.F., Solanilla A., Gauthier B. i wsp. Increased soluble and platelet-associated CD40 ligand in essential thrombocythemia and reactive thrombocytosis. *Blood* 2002; 99: 2612–2614.
31. Hermann A., Rauch B.H., Braun M. i wsp. Platelet CD40 ligand (CD40L): subcellular localization, regulation of expression, and inhibition by clopidogrel. *Platelets* 2001; 12: 74–82.
32. Danese S., Katz J.A., Saibeni S. i wsp. Activated platelets are the source of elevated levels of soluble CD40 ligand in the circulation of inflammatory bowel disease. *Gut* 2003; 52: 1435–1441.
33. Schönbeck U., Libby P. The CD40/CD154 receptor/ligand dyad. *Cell Mol. Life Sci.* 2001; 58: 4–43.
34. Schönbeck U., Libby P. CD40 signaling and plaque instability. *Circ. Res.* 2001; 89: 1092–1103.
35. Graf D., Muller S., Korthauer U. i wsp. A soluble form of TRAP (CD40 ligand) is rapidly released after T cell activation. *Eur. J. Immunol.* 1995; 25: 1749–1754.
36. Ludewig B., Henn V., Schroder J.M. i wsp. Induction, regulation, and function of soluble TRAP (CD40 ligand) during interaction of primary CD4+ CD45RA+ T cells with dendritic cells. *Eur. J. Immunol.* 1996; 26: 3137–3143.
37. Pietravalle F., Lecoanet-Henchoz S., Blasey H. i wsp. Human native soluble CD40L is a biologically active trimer, processed inside microsomes. *J. Biol. Chem.* 1996; 271: 5965–5967.
38. Mach F., Schönbeck U., Bourcier T. Functional CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for CD40-CD40L ligand signaling in atherosclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997; 94: 1931–1936.
39. Mach F., Schönbeck U., Bonnefoy J.Y. i wsp. Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40. Induction of collagenase, stromelysin, and tissue factor. *Circulation* 1997; 96: 396–399.
40. Theilmeyer G., Lenaerts T., Remacie C. i wsp. Circulating activated platelets assist THP-1 monocytoid/endothelial cell interaction under shear stress. *Blood* 1999; 94: 2725–2734.
41. Jonasson L., Holm J., Skalli O. i wsp. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 131–138.
42. Hollenbaugh D., Mischel-Petty N., Edwards C.P. i wsp. Expression of functional CD40 by vascular endothelial cells. *J. Exp. Med.* 1995; 182: 33–40.
43. Karmann K., Hughes C.C., Schechner J. i wsp. CD40 on human endothelial cells: inducibility by cytokines and functional regulation of adhesion molecule expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92: 4342–4346.
44. Yellin M.J., Brett J., Baum D. i wsp. Functional interactions of T cells with endothelial cells: the role of CD40L-CD40-mediated signals. *J. Exp. Med.* 1995; 182: 1857–1864.

45. Hakonarson H., Kim C., Whelan R. i wsp. Bi-directional activation between human airway smooth muscle cells and T lymphocytes: role in induction of altered airway responsiveness. *J. Immunol.* 2001; 166: 293–303.
46. Kiener P.A., Moran-Davis P., Rankin B.M. i wsp. Stimulation of CD40 with purified soluble gp39 induces proinflammatory responses in human monocytes. *J. Immunol.* 1995; 155: 4917–4925.
47. Kornbluth R.S., Kee K., Richman D.D. CD40 ligand (CD154) stimulation of macrophages to produce HIV-1-suppressive β -chemokines. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 5205–5210.
48. Denger S., Jahn L., Wende P. i wsp. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 cDNA in vascular smooth muscle cells: induction of the synthetic phenotype: a possible clue to SMC differentiation in the process of atherogenesis. *Atherosclerosis* 1999; 144: 15–23.
49. Abi-Younes S., Sauty A., Mach F. i wsp. The stromal cell-derived factor-1 chemokine is a potent platelet agonist highly expressed in atherosclerotic plaques. *Circ. Res.* 2000; 86: 131–138.
50. Nanki T., Hayashida K., El-Gabalawy H.S. Stromal cell-derived factor-1-CXC chemokine receptor 4 interactions play a central role in CD4+ T cell accumulation in rheumatoid arthritis synovium. *J. Immunol.* 2000; 165: 6590–6598.
51. Thienel U., Loike J., Yellin M.J. CD154 (CD40L) induces human endothelial cell chemokine production and migration of leukocyte subsets. *Cell Immunol.* 1999; 198: 87–98.
52. Lienenluke B., Germann T., Kroczyk R.A. i wsp. CD 154 stimulation of interleukin-12 synthesis in human endothelial cells. *Eur. J. Immunol.* 2000; 30: 2864–2870.
53. Patel S.S., Thiagarajan R., Willerson J.T. i wsp. Inhibition of α 4 integrin and ICAM-1 markedly attenuate macrophage homing to atherosclerotic plaques in ApoE-deficient mice. *Circulation* 1998; 97: 75–81.
54. Cybulsky M.I., Iiyama K., Li H. i wsp. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J. Clin. Invest.* 2001; 107: 1255–1262.
55. Collins R.G., Velji R., Guevara N.V. i wsp. P-Selectin or intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 deficiency substantially protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J. Exp. Med.* 2000; 191: 189–194.
56. Lutgens E., Goreli L., Daemen M.J. Requirement for CD154 in the progression of atherosclerosis. *Nat. Med.* 1999; 5: 1313–1316.
57. Mach F., Schönbeck U., Sukhova G.K. i wsp. Reducing of atherosclerosis in mice by inhibition of D40 signaling. *Nature* 1998; 394: 200–203.
58. Schönbeck U., Sukhova G. K., Shimizu K. i wsp. Inhibition of CD40 signaling limits evolution of established atherosclerosis in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97: 7458–7463.
59. Wang C.Y., Mazer S.P., Minamoto K. i wsp. Suppression of murine cardiac allograft arteriopathy by long-term blockade of CD40-CD154 interactions. *Circulation* 2002; 105: 1609–1614.
60. Slupsky J.R., Kalbas M., Willuweit A. i wsp. Activated platelets induce tissue factor expression on human umbilical vein endothelial cells by ligation of CD40. *Thromb. Haemost.* 1998; 80: 1008–1014.
61. Yan J.C., Wu Z.G., Li L. i wsp. Relation between upregulation of CD40 system and complex stenosis morphology in patients with acute coronary syndrome. *Act. Pharmacol. Sin.* 2004; 25: 251–256.
62. Andre P., Prasad K.S., Denis C.V. i wsp. CD40L stabilizes arterial thrombi by a β 3 integrin-dependent mechanism. *Nat. Med.* 2002; 8: 247–252.
63. Urbich C., Dernbach E., Aicher A. i wsp. CD40 ligand inhibits endothelial cell migration by increasing production of endothelial reactive oxygen species. *Circulation* 2002; 106: 981–986.
64. Heller R.F., Chinn S., Pedoe H.D. i wsp. How well can we predict coronary heart disease? Findings in the United Kingdom heart disease prevention project. *Br. Med. J.* 1984; 288: 1409–1411.
65. Wald N.J., Low M., Watt H.C. i wsp. Apolipoproteins and ischaemic heart disease: implications for screening. *Lancet* 1994; 343: 75–79.
66. Erikssen G., Kiestøl K., Bjørnholt J.V. i wsp. Erythrocyte sedimentation rate: a possible marker of atherosclerosis and a strong predictor of coronary heart disease mortality. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1614–1620.
67. Liuzzo G., Biasucci L.M., Gallimore J.R. i wsp. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina pectoris. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 417–424.
68. Biasucci L.M., Vitelli A., Liuzzo G. i wsp. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996; 5: 874–877.
69. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E. i wsp. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 836–843.
70. Ridker P.M., Rafii N., Stumpfer M.J. i wsp. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101: 1767–1772.
71. Ridker P.M., Buring J.E., Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2001; 103: 491–495.
72. Schönbeck U., Varo N., Libby P. i wsp. Soluble CDL and cardiovascular risk in women. *Circulation* 2001; 104: 2266–2268.
73. Aukrust P., Müller F., Ueland T. i wsp. Enhanced levels of soluble and membrane-bound CD40 ligand in patients with unstable angina: possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation* 1999; 100: 614–620.
74. Frohlich M., Imhof A., Berg G. i wsp. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabet. Care* 2000; 23: 1835–1839.
75. Pickup J.C., Mattock M.B., Chusney G.D. i wsp. NID-DM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997; 40: 1286–1292.
76. Kern P.A., Ranganathan S., Li C. i wsp. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001; 280: E745–E751.
77. Panahloo A., Yudkin J.S. Diminished fibrinolysis in diabetes mellitus and its implication for diabetic vascular disease. *Coron. Artery Dis.* 1996; 7: 723–731.
78. Vinik A.I., Erbas T., Park T.S. i wsp. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabet. Care* 2001; 24: 1476–1485.
79. Marx N., Imhof A., Froehlich J. i wsp. Effect of risiglitazone treatment on soluble CD40L in patients with type-2 diabetes and coronary artery disease. *Circulation* 2003; 107: 1954–1957.

80. Varo N., Vicent D., Libby P. Elevated plasma levels of the atherogenic mediator soluble CD40 ligand in diabetic patients. A novel target of thiazolidinediones. *Circulation* 2003; 107: 2664–2669.
81. Lim H.S., Blann A.D., Lip G.Y.H. Soluble CD ligand, soluble P-selectin, interleukin-6, and tissue factor in diabetes mellitus. Relationship to cardiovascular disease and risk factor intervention. *Circulation* 2004; 109: 2524–2528.
82. Ferroni P., Basili S., Vieri M. i wsp. Soluble P-selectin and proinflammatory cytokines in patients with polygenic type IIa hypercholesterolemia. *Haemostasis* 1999; 29: 277–285.
83. Davi G., Gresele P., Violi F. wsp. Diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent platelet activation in vivo: evidence derived from the study of peripheral arterial disease. *Circulation* 1997; 96: 69–75.
84. Garlachs C.D., John S., Schmeißer A. i wsp. Upregulation of CD40 and CD40 ligand (CD154) in patients with moderate hypercholesterolemia. *Circulation* 2001; 104: 2395–2400.
85. Paris D., Town T., Humphrey J. i wsp. Cholesterol modulates vascular reactivity to endothelin-1 by stimulating a pro-inflammatory pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 274: 553–558.
86. Cipollone F., Mezzetti A., Porreca E. i wsp. Association between enhanced, soluble CD40L and prothrombotic state in hypercholesterolemia: effects of statin therapy. *Circulation* 2002; 106: 399–402.
87. Sanguigni V., Ferro D., Pignatelli P. i wsp. CD40 ligand enhances monocyte tissue factor expression and thrombin generation via oxidative stress in patients with hypercholesterolemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 35–42.
88. Semb A.G., van-Wissen S., Ueland T. i wsp. Raised serum levels of soluble CD40 ligand in patients with familial hypercholesterolemia: downregulatory effect of statin therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 275–279.
89. Sanguigni V., Pignatelli P., Lenti L. i wsp. Short-term treatment with atorvastatin reduces platelet CD40 ligand and thrombin generation in hypercholesterolemic patients. *Circulation* 2005; 111: 412–419.
90. Peng D.Q., Zhao S.P., Li Y.F. i wsp. Elevated soluble CD40 ligand is related to the endothelial adhesion molecules in patients with acute coronary syndrome. *Clin. Chim. Acta* 2002; 319: 19–26.
91. Schönbeck U., Gerdes N., Varo N. i wsp. Oxidized low-density lipoprotein augments and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors limit CD40 and CD40L expression in human vascular cells. *Circulation* 2002; 106: 2888–2893.
92. Yan J.C., Ma G.S., Wu Z.G. i wsp. Increase levels of CD40-CD40 ligand system in patients with essential hypertension. *Clin. Chim. Acta* 2005; 355: 191–196.
93. Harding S.A., Sarma J., Josephs D.H. i wsp. Upregulation of the CD40/CD40 ligand dyad and platelet-monocyte aggregation in cigarette smokers. *Circulation* 2004; 109: 1926–1929.
94. Desideri G., Ferri C. Effects of obesity and weight loss on soluble CD40L levels. *JAMA* 2003; 289: 1781–1782.
95. Desideri G., De Simone M., Iughetti L. Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005 (published March 8, as doi: 10.1210/jc.2004–1741).
96. Michelson A.D., Barnard M.R., Kruger L.A. i wsp. Circulating monocyte-platelet aggregates are a more sensitive marker of in vivo platelet activation than platelet surface P-selectin. Studies in baboons, human coronary intervention, and human acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 1533–1537.
97. Tsakiris D.A., Tschopl M., Wolf F. i wsp. Platelets and cytokines in concert with endothelial activation in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2000; 11: 165–173.
98. Garlachs C.D., Eskafi S., Raaz D. i wsp. Patients with acute coronary syndromes express enhanced CD40 ligand/CD154 on platelets. *Heart* 2001; 86: 649–655.
99. Yan J., Wu Z., Huang Z. i wsp. Clinical implications of increased expression of CD40L in patients with acute coronary syndromes. *Chin. Med. J.* 2002; 155: 491–493.
100. Garlachs C.D., Kozina S., Fattah-Moghadam S. i wsp. Upregulation of CD40-CD40 ligand (CD154) in patients with acute cerebral ischemia. *Stroke* 2003; 34: 1412–1418.
101. Ueland T., Aukrust P., Yndestad A. i wsp. Soluble CD40 ligand in acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2005; 11: 1101–1107.
102. Damås J.K., Otterdal K., Yndestad A. i wsp. Soluble CD40 ligand in pulmonary arterial hypertension. Possible pathogenic role of the interaction between platelets and endothelial cells. *Circulation* 2004; 110: 999–1005.
103. Wang C.L., Wu Y.T., Liu C.A. i wsp. Expression of CD40 ligand on CD4+ T-cells and platelets correlated to the coronary artery lesion and disease progress in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2003; 111: E140–E147.
104. Kato K., Santana-Sahagun E., Rassenti L.Z. i wsp. The soluble CD40 ligand sCD154 in systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.* 1999; 104: 947–955.
105. Vakkalanka R.K., Woo C., Kirou K.A. i wsp. Elevated levels and functional capacity of soluble CD40 ligand in systemic lupus erythematosus sera. *Arthritis. Rheum.* 1999; 42: 871–881.
106. Tamura N., Kobayashi S., Kato K. i wsp. Soluble CD154 in rheumatoid arthritis: elevated plasma levels in cases with vasculitis. *J. Rheumatol.* 2001; 28: 2583–2590.
107. Asanuma Y., Oeser A., Shintani A. i wsp. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 2407–2415.
108. Stattar N., McCerey D.W., Capell H. i wsp. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 108: 2957–2963.
109. Dessein P.H., Joffe B.L., Veller M.G. i wsp. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2005; 32: 435–442.
110. Varo N., de-Lemos J.A., Libby P. i wsp. Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 108: 1049–1052.
111. Heeschen C., Dimmeler S., Hamm C.W. i wsp. Soluble CD40L ligand in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1104–1111.
112. Yan J.C., Zhu J., Gao L. i wsp. The effect of elevated serum soluble CD40 ligand on the prognostic value in patients with acute coronary syndrome. *Clin. Chim. Acta* 2004; 343: 155–159.
113. Quin M.J., Bhatt D.L., Zadar F. i wsp. Effect of clopidogrel pretreatment on inflammatory marker expression in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 679–684.

114. Azar R.R., Badaoui G., Srakis A. i wsp. Effects of tirofiban and statins on high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, and soluble CD40 ligand following percutaneous coronary interventions in patients with stable coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 236–240.
115. Libby P., Ganz P. Restenosis revisited: new targets, new therapies. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 418–419.
116. Cipollone F., Marini M., Fazio M. i wsp. Elevated circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with restenosis after coronary angioplasty. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21: 327–344.
117. Cipollone F., Ferri C., Desideri G. i wsp. Preprocedural level of soluble CD40L is predictive of enhanced inflammatory response and restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 2003; 108: 2776–2782.
118. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blind, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1239.
119. Yusuf S., Aha F., Mehta S.R. i wsp. For the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 494–502.
120. Kinlay S., Schwarz G.G., Olsson A.G. i wsp. Effect of atorvastatin on risk of recurrent cardiovascular events after an acute coronary syndrome associated with high soluble CD40 ligand in the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study. *Circulation* 2004; 110: 386–391.
121. Nannizzi-Alaimo L., Alves V.L., Philips D.R. Inhibitory effects of glycoprotein IIb/IIIa antagonists and aspirin on the release of soluble CD40 ligand during platelet stimulation. *Circulation* 2003; 107: 1123–1128.
122. Nannizzi-Alaimo L., Alves V.L., Prasad K.S. i wsp. GP IIb-IIIa antagonists demonstrate a dose-dependent inhibition and potentiation of soluble CD40L (CD154) release during platelet stimulation. *Circulation* 2001; 104 (supl. II): II-318 (streszczenie).
123. Dickfeld T., Ruf A., Pogasta-Murray G. i wsp. Differential anti-platelet effects of various glycoprotein IIb-IIIa antagonists. *Thromb. Res.* 2001; 101: 53–64.
124. Chew D.P., Bhatt D.L., Sapp S. i wsp. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter randomized trials. *Circulation* 2001; 103: 201–206.
125. Chew D.P., Bhatt D.L., Topol E.J. Oral glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: why don't they work? *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2001; 1: 421–428.
126. Shpilberg O., Rabi I., Schiller K. i wsp. Patients with Glanzmann thrombasthenia lacking platelet glycoprotein $\alpha_{IIb}\beta_3$ (GPIIb/IIIa) and $\alpha_v\beta_3$ receptors are not protected from atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1044–1048.
127. Hollopeter G., Janatzen H-M, Vincent D. i wsp. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 2001; 409: 202–206.
128. McCulloch R.K., Summers J., Vandongen R. i wsp. Role of thromboxane A2 as a mediator of platelet-activating-factor-induced aggregation of human platelets. *Clin. Sci. (Lond.)* 1989; 77: 99–103.
129. Leon C., Alex M., Klocke A. i wsp. Platelet ADP receptors contribute to the initiation of intravascular coagulation. *Blood* 2003; 2003–2005.
130. Leon M.B., Baim D.S., Popma J.J. i wsp. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1998; 336: 1665–1671.
131. Murphy S.A. Randomized, placebo-controlled trial of early metoprolol in 46 000 acute myocardial infarction patients (COMMIT/CCS-2—Metoprolol). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: CS7–CS8.
132. Sabatine M., Cannon C.P., Gibson M. i wsp. For the CLARITY-TIMI 28 investigators. Additional of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1179–1189.
133. Aikawa M., Voglic S.J., Sugiyama S. i wsp. Dietary lipid lowering reduces tissue factor expression in rabbit atheroma. *Circulation* 1999; 100: 1215–1222.