

# ΜΕΡΟΣ Ι

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΙΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ



# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## ΒΑΣΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Joseph Loscalzo ■ Peter Libby ■ Eugene Braunwald

■ Αιμοφόρα αγγεία .....	2
Υπερμικροσκοπική δομή.....	2
Η καταγωγή των αγγειακών κυττάρων .....	2
Βιολογία των αγγειακών κυττάρων .....	3
Τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων .....	4
Αγγειακή αναγέννηση .....	7
Αγγειακή φαρμακογονιδιωματική.....	7
■ Κυτταρική βάση της καρδιακής συστολής .....	7
Υπερμικροσκοπική δομή της καρδιάς .....	7
■ Διαδικασία της συστολής .....	7
Η διέγερση της καρδιάς .....	9
■ Ρύθμιση της καρδιακής επιδοσήσκαι καρδιακή παροχή.....	10
Εκτιμηση της καρδιακής λειτουργίας .....	13
Διαστολική λειτουργία .....	13
Καρδιακός μεταβολισμός .....	14
Αναγέννηση των ιστών της καρδιάς .....	15
■ Βιβλιογραφία .....	15

### ΑΙΜΟΦΟΡΑ ΑΓΓΕΙΑ

#### ΥΠΕΡΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΔΟΜΗ

Τα αιμοφόρα αγγεία συμμετέχουν στην ομοιόσταση σε διαρκή βάση και συμβάλλουν στη φυσιοπαθολογία των παθήσεων όλων, πρακτικά, των οργανικών συστημάτων. Συνεπώς, η γνώση των βασικών αρχών της βιολογίας των αγγείων αποτελεί το θεμέλιο για την κατανόηση της φυσιολογικής λειτουργίας όλων των οργανικών συστημάτων και πολλών παθήσεων. Τα μικρότερα αιμοφόρα αγγεία, τα τριχοειδή, αποτελούνται από μία μονοστιβάδα επιθηλιακών κυττάρων και λίγων κυττάρων που ομοιάζουν προς τα λεία μυϊκά κύτταρα, τα οποία ονομάζονται **περικύτταρα** (Εικ. 1-1A). Σε αντίθεση με τα μεγαλύτερα αγγεία, τα περικύτταρα δεν περιβάλλουν πλήρως τα μικροσκοπικά αγγεία προς σχηματισμό συνεχούς χιτώνα. Οι φλέβες και οι αρτηρίες τυπικά διαθέτουν τρεις χιτώνες (Εικ. 1-1B-E). Ο έσω χιτώνας αποτελείται από μία μονοστιβάδα ενδιθηλιακών κυττάρων, η οποία συνέχεται με εκείνη των τριχοειδών αγγείων. Ο μέσος χιτώνας συνίσταται από στιβάδες λείων μυϊκών κυττάρων, στις φλέβες ο χιτώνας αυτός μπορεί να περιέχει λίγες μόνο στιβάδες λείων μυϊκών κυττάρων (Εικ. 1-1B). Ο έξω ή πρόσθετος χιτώνας συνίσταται από χαλαρή μεσοκυττάρια θεμέλια ουσία με μερικούς ινοβλαστες, σιτευτικά κύτταρα και τελικές νευρικές απολήξεις. Οι μεγαλύτερες αρτηρίες διαθέτουν δικά τους αγγεία, τα αγγεία των αγγείων (vasa vasorum), τα οποία διατρέφουν τις εξωτερικές στιβάδες του μέσου χιτώνα. Ο πρόσθετος χιτώνας πολλών φλεβών υπερέχει τού έσω χιτώνα σε πάχος.

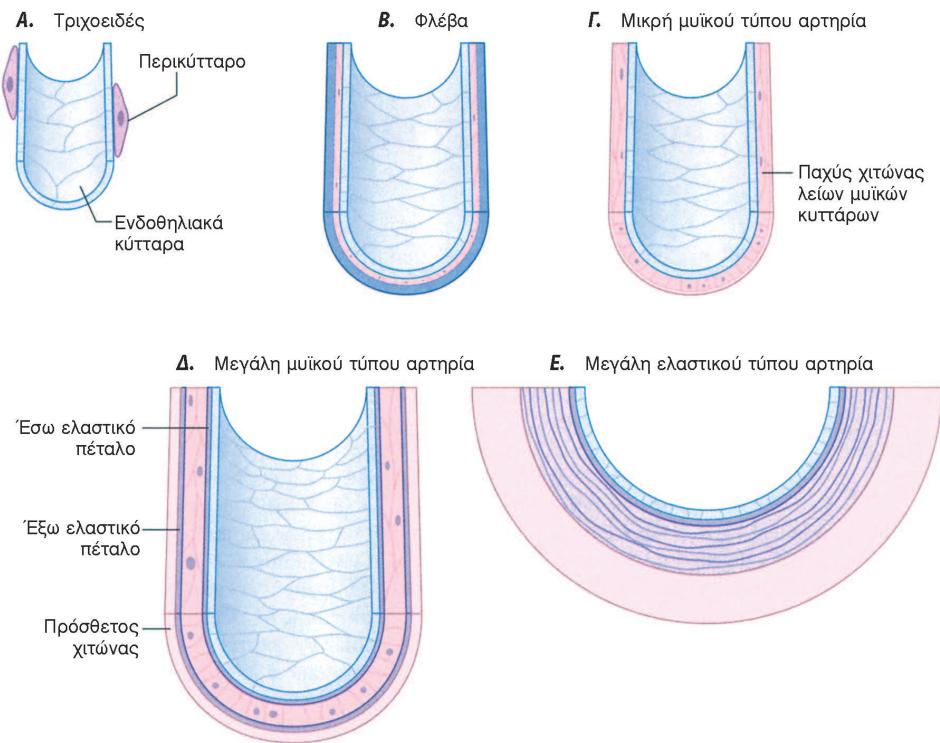
Ο τόνος των μυϊκού τύπου αρτηριδίων ρυθμίζει την αρτηριακή πίεση και τη ροή σε διάφορα αρτηριακά δίκτυα. Αυτές οι μικρότερες αρτηρίες διαθέτουν ένα παχύ μέσο χιτώνα σε σχέση με τον έξω χιτώνα (Εικ. 1-1F). Οι μεσαίου μεγέθους μυϊκού τύπου

αρτηρίες επίσης διαθέτουν ανεπτυγμένο μέσο χιτώνα (Εικ. 1-1D). Η αθηροσκλήρωση συνήθως προσβάλλει αυτόν τον τύπο μυϊκής αρτηρίας. Οι μεγαλύτερες ελαστικού τύπου αρτηρίες έχουν πιο δομημένο μέσο χιτώνα, που αποτελείται από συγκεντρικές στιβάδες λείων μυϊκών κυττάρων, εναλλασσόμενες με στιβάδες πλούσιας σε ελαστίνη εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας μεταξύ συνεχών στιβάδων λείων μυϊκών κυττάρων (Εικ. 1-1E). Οι μεγαλύτερες αρτηρίες έχουν σαφώς αφορισμένο έσω ελαστικό πέταλο, το οποίο σχηματίζει φραγμό μεταξύ τού έσω και του μέσου χιτώνα. Ένα ελαστικό πέταλο διαχωρίζει επίσης τον μέσο χιτώνα των αρτηριών από τον περιβάλλοντα πρόσθετο χιτώνα.

#### Η ΚΑΤΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Ο έσω χιτώνας των αρτηριών του ανθρώπου συχνά περιέχει ορισμένα μόνιμα λεία μυϊκά κύτταρα κάτω από τη μονοστιβάδα των ενδιθηλιακών κυττάρων.

Η εμβρυϊκή καταγωγή των λείων μυϊκών κυττάρων σε ποικίλους τύπους αρτηριών διαφέρει. Μερικά λεία μυϊκά κύτταρα αρτηριών του ανωτέρου τμήματος του σώματος προέρχονται από τη νευρική ακρολοφία, ενώ εκείνα των αρτηριών του κατωτέρου τμήματος του σώματος γενικά προέρχονται από γειτονικές μεσοδερμικές δομές, όπως οι σωμίτες. Πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι ο οστικός μυελός ενδέχεται να παράγει τόσο τα ενδιθηλιακά, όσο και τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, ιδιαίτερα υπό συνθήκες αποκατάστασης ή σχηματισμού αγγειακής βλάβης. Πραγματικά, η ικανότητα του οστικού μυελού να αποκαθιστά το έχον υποστεί βλάβη αγγειακό ενδιθήλιο μπορεί να συμβάλλει στη διατήρηση της υγείας των αγγείων, μπορεί όμως και να προάγει την αρτηριοπάθεια, όταν ο μηχανισμός της αποκατάστασης διαταράσσεται λόγω επιβλαβών ερεθισμάτων ή γήρανσης. Η ακριβής καταγωγή των ενδιθηλιακών και μεσεγχυματικών προγονικών κυττάρων ή



### ΕΙΚΟΝΑ 1-1

**Σχηματική απόδοση της δομής διαφόρων τύπων αιμοφόρων αγγείων.** **A.** Τα τριχοειδή αποτελούν σωλήνες με τοίχωμα από ενδοθήλιο και διάσπαρτα περικύτταρα. **B.** Οι φλέβες τυπικά έχουν λεπτό μέσο και παχύτερο πρόσθιτο χιτώνα. **Γ.** Οι μικρές μυϊκού τύπου αρτηρίες έχουν παχύ μέσο χιτώνα. **Δ.** Οι μεγαλύτερες μυϊκού τύπου αρτηρίες έχουν

παχύ μέσο χιτώνα με λεία μυϊκά κύτταρα ενσωματωμένα σε σύμπλοκη εξωκυττάρια θεμέλια ουσία. **E.** Οι μεγάλες ελαστικού τύπου αρτηρίες διαθέτουν κυκλοτερείς στιβάδες ελαστικού ιστού, εναλλασσόμενες με συγκεντρικούς δακτυλίους λειών μυϊκών κυττάρων.

τα βλαστικά κύτταρα από τα οποία αυτά προέρχονται αποτελεί πεδίο έντονης ερευνητικής δραστηριότητας (Κεφ. 66-68).

### ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΚΥΤΑΡΩΝ

#### Ενδοθηλιακά κύτταρα

Το κύριο κύτταρο τού ύσω χιτώνα των αγγείων, το ενδοθηλιακό κύτταρο, έχει πολλαπλές λειτουργίες στη φυσιολογική κατάσταση και σε νοσηρές καταστάσεις. Η προφανέστερη από αυτές είναι η διατήρηση της εσωτερικής επιφάνειας που διαχωρίζει τους ιστούς από το αίμα. Πρέπει, κατά συνέπεια, το ενδοθήλιο να ρυθμίζει την είσοδο μορίων και κυττάρων μέσα στους ιστούς με εκλεκτικό τρόπο. Η ικανότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων να χρησιμεύουν ως εκλεκτικός φραγμός διαταράσσεται σε πολλές αγγειακές διαταραχές, όπως η αθηροσκλήρωση και η υπέρταση. Η δυσλειτουργία της εκλεκτικής αυτής διαβατότητας συμβαίνει επίσης στο πνευμονικό οίδημα και σε άλλες καταστάσεις «τριχοειδικής διαρροΐς».

Το ενδοθήλιο επίσης μετέχει στην τοπική ρύθμιση της ροής του αίματος και του εύρους του αυλού των αγγείων. Ενδογενείς ουσίες που παράγονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, όπως η προστακυλίνη, ο προερχόμενος από το ενδοθήλιο υπερπολωτικός παράγων και το νιτρικό οξείδιο (NO), παρέχουν τονικά αγγειοδιασταλτικά ερεθίσματα υπό φυσιολογικές καταστάσεις *in vivo* (Πίνακας 1-1). Η μείωση της παραγωγής ή ο αυξημένος καταβολισμός του NO διαταράσσει την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιασταλτική λειτουργία και ενδέχεται να συμβάλλει στην έντονη αγγειοσύσπαση υπό παθολογικές συνθήκες. Αντιθέτως, τα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν επίσης ισχυρές αγγειοσυσπαστικές ουσίες, όπως η ενδοθηλίνη, με ρυθμιζόμενο τρόπο. Η υπέρμετρη παραγωγή αντιδραστικών ελευθέρων ριζών οξυγόνου, όπως το ανιόν υπεροξείδιο ( $O_2^-$ ), από τα ενδοθηλιακά ή τα λεία μυϊκά κύτταρα υπό παθολογικές συνθήκες (π.χ. υπέρμετρη έκθεση σε αγγειοτασίν II) μπορούν να αυξήσουν το τοπικό οξειδωτικό stress και να αδρανοποιήσουν το NO.

Η ενδοθηλιακή μονοστιβάδα συμβάλλει σημαντικότατα σε φλεγμονώδεις διεργασίες που αφορούν σε φυσιολογικές αντιστάσεις του ζενιστή και σε παθολογικές καταστάσεις. Το φυσιολογικό ενδοθήλιο ανθίσταται στην παρατεταμένη επαφή με τα λευκά αιμοσφαίρια: όταν όμως ενεργοποιηθεί από μικροβιακά προϊόντα, όπως οι ενδοτοξίνες ή οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες που εκλύονται σε περιπτώσεις φλεγμονής ή βλάβης, τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν μια σειρά από μόρια προσκόλλησης, τα οποία δεσμεύουν ποικιλά είδη λευκοκυττάρων σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Το φάσμα των μορίων προσκόλλησης και των χημειοκινών που παράγονται σε μικροβιακές φλεγμονές συνήθως προσελκύει τα κοκκιοκύτταρα. Σε χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα, όπως η φυματίωση ή η αθηροσκλήρωση, τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν μόρια προσκόλλησης που ευνοούν την προσέλκυση μονοπυρήνων λευκοκυττάρων, τα οποία χαρακτηριστικά συσσωρεύονται σε αυτές τις καταστάσεις.

Η ενδοθηλιακή μονοστιβάδα επίσης ρυθμίζει δυναμικά τη θρόμβωση και την αιμόσταση. Το NO, εκτός από τις αγγειοδιασταλτικές του ιδιότητες, μπορεί να περιορίσει την ενεργοποίηση και τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Όπως το NO, η προστακυλίνη που παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα υπό φυσιολογικές συνθήκες όχι μόνο αποτελεί αγγειοδιασταλτικό ερεθίσμα αλλά επίσης ανταγωνίζεται την ενεργοποίηση και τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Η θρομβομοδουλίνη, η οποία εκφράζεται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων σε χαμηλές συγκεντρώσεις και αναστέλλει την πήξη μέσω της ενεργοποίησης της οδού της πρωτεΐνης C, συνεπάγεται αύξηση του καταβολισμού των πηκτικών παραγόντων Va και VIIIa, παρεμποδίζοντας τον σχηματισμό θρόμβου. Στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων υπάρχουν γλυκοζαμινογλυκάνες θειικής ηπαράνης, οι οποίες δημιουργούν μια ενδογενή αντιθρομβινική επικάλυψη των αγγείων· τα ενδοθηλιακά κύτταρα επίσης μετέχουν στην ινδιάλυση και τη ρύθμιση της, εκφράζοντας υποδοχείς των ενεργοποιητών του πλασμινο-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1-1****ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ ΣΕ ΥΓΙΕΙΣ ΚΑΙ ΣΕ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ**

ΟΜΟΙΟΣΤΑΤΙΚΟΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ	ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ
Αγγειοδιασταλτική	Διαταραχή διαστολής,
Αντιθρομβωτική,	αγγειοσύσπαση
προϊνωδολυτική	Προθρομβωτική,
Αντιφλεγμονώδης	αντιινωδολυτική
Αντιυπερπλαστική	Προφλεγμονώδης
Αντιοξειδωτική	Προϋπερπλαστική
	Προοξειδωτική

γόνου και παράγοντας ιστικού τύπου ενεργοποιητή πλασμινογόνου. Μέσω της τοπικής παραγωγής πλασμίνης, η φυσιολογική ενδοθηλιακή μονοστιβάδα μπορεί να προάγει τη λύση θρόμβων εν τη γενέσει.

Όταν ενεργοποιηθούν από φλεγμονώδεις κυτοκίνες –για παράδειγμα μικροβιακή ενδοτοξίνη ή αγγειοτασίνη II–τα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορούν να παράγουν σημαντικές ποσότητες του μείζονος αναστολέα της ινωδόλυσης, του αναστολέα 1 του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1). Έτσι, υπό παθολογικές συνθήκες, τα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορούν να προάγουν τον τοπικό σχηματισμό θρόμβου αντί να τον αναστέλλουν. Τα φλεγμονώδη ερεθίσματα επίσης επάγουν την έκφραση του ισχυρού προπητικού ιστικού παράγοντα, ο οποίος συμβάλλει στη διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη σε σηπτικές καταστάσεις.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα επίσης συμμετέχουν στη φυσιοπαθολογία ποικίλων ανοσολογικών νοσημάτων. Η λύση των ενδοθηλιακών κυττάρων με τη μεσολάβηση του συμπληρώματος αποτελεί ένα παράδειγμα ιστικής βλάβης που γίνεται με τη μεσολάβηση ανοσολογικών παραγόντων. Η παρουσία αντιγόνων ένων συμπλεγμάτων ιστοσυμβατότητας από ενδοθηλιακά κύτταρα σε αλλομοσχέματα μπορεί να πυροδοτήσει ανοσολογική απόρριψη. Επιπλέον, η ενδοθηλιακή βλάβη με τη μεσολάβηση ανοσολογικών παραγόντων μπορεί να συμβάλει σε μερικούς ασθενείς στην εκδήλωση θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας ή αιμολυτικού ουραμικού συνδρόμου. Έτσι, εκτός από τη συμβολή σε ενδογενείς ανοσολογικές απαντήσεις, τα ενδοθηλιακά κύτταρα μετέχουν ενεργά τόσο στο χυμικό όσο και στο κυτταρικό σκέλος της ανοσολογικής απάντησης.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορούν ακόμα να ρυθμίσουν την αύξηση των υποκείμενων λείων μυϊκών κυττάρων. Οι γλυκοζαμινογλυκάνες θειικής ηπαράνης που παράγονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορούν να τηρήσουν υπό έλεγχο την αύξηση των λείων μυϊκών κυττάρων. Αντιθέτως, όταν εκτίθενται σε ποικίλα βλαπτικά ερεθίσματα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορούν να παράγουν εκλεπτυσμένους αυξητικούς παράγοντες και χημειοτακτικές ουσίες, όπως τον προερχόμενο από τα αιμοπετάλια αγγειακό παράγοντα, οι οποίοι μπορούν να προάγουν τη μετανάστευση και την αύξηση των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων. Η κακή ρύθμιση της παραγωγής αυτών των διεγειρόντων την αύξηση μορίων μπορεί να προκαλέσει τη συσσώρευση λείων μυϊκών κυττάρων σε υπερπλαστικά νοσήματα των αρτηριών, όπως η αθηροσκλήρωση και η στένωση ενδοπρόθεσης (stent).

**Κλινική εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας**

Η ενδοθηλιακή λειτουργία μπορεί να εκτιμηθεί μη επεμβατικά και επεμβατικά και τυπικά περιλαμβάνει την αξιολόγηση και την ποσοτική μέτρηση της αγγειακής συμπεριφοράς *in vivo*, δηλαδή τη μέτρηση της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής. Με τη χρησιμοποίηση είτε φαρμακευτικής είτε μηχανικής διέγερσης, το ενδοθήλιο προκαλεί οξεία έκλυση μοριακών τελεστών (effectors), οι οποίοι τροποποιούν τον υφιστάμενο αγγειακό τόνο. Επεμβατικά, η ενδοθηλιακή λειτουργία μπορεί να εκτιμηθεί με τη

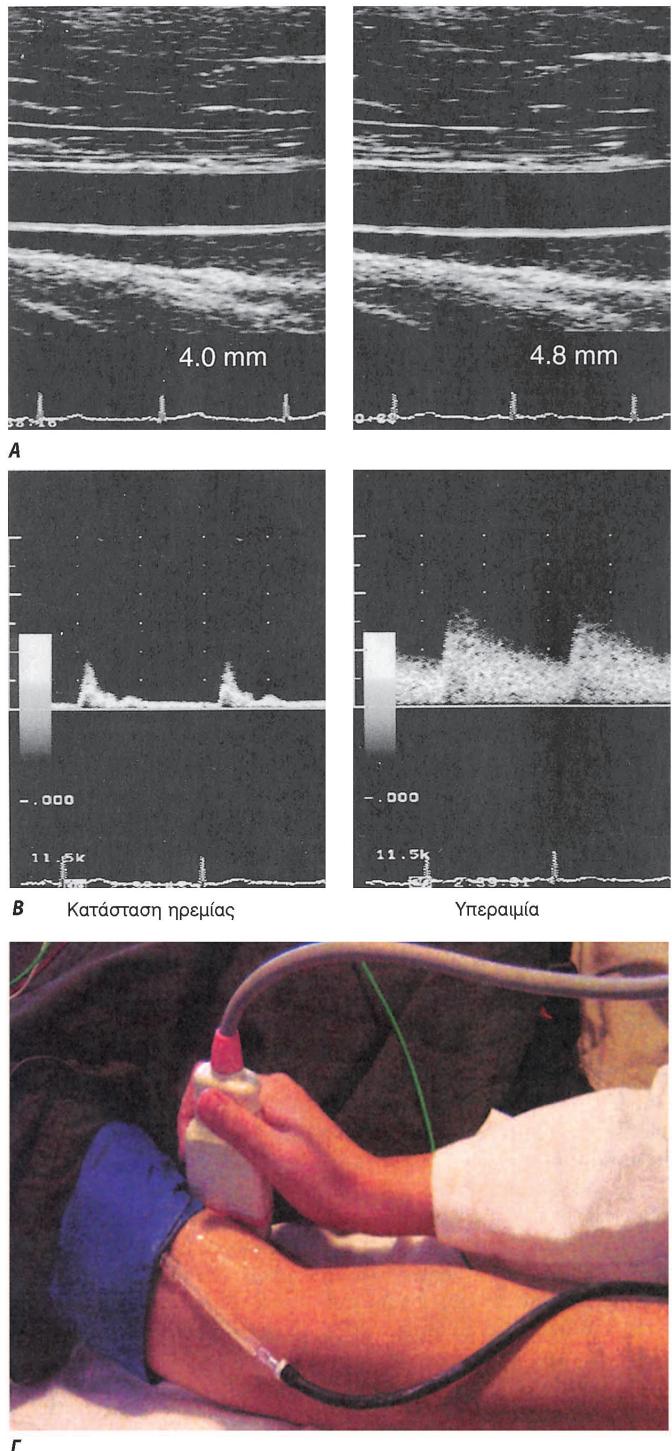
χρησιμοποίηση διεγερτών που προκαλούν την έκλυση ενδοθηλιακού NO, όπως είναι οι χολινεργικοί διεγέρτες ακετυλοχολίνη και μεταχολίνη. Η τυπική προσέγγιση περιλαμβάνει την ποσοτική μέτρηση της μεταβολής της διαμέτρου της στεφανιαίας αρτηρίας ως απάντηση σε ενδοστεφανιαία έγχυση αυτών των βραχείας ζωής, και ταχείας δράσης ουσιών. Μη επεμβατικά, η ενδοθηλιακή λειτουργία μπορεί να ελεγχθεί στην κυκλοφορία του αντιβραχίου με απόφραξη της ροής της βραχιονίου αρτηρίας με τη βοήθεια περιχειρίδας μανομέτρου, μετά από την οποία ξεφουσκώνεται η περιχειρίδα και γίνεται η μέτρηση της μεταβολής της ροής και της διαμέτρου της βραχιονίου αρτηρίας με τη βοήθεια συσκευής υπερήχων (Εικ. 1-2). Η προσέγγιση αυτή έχαρτάται από μεταβολές στην ενδοθηλιακή έκλυση NO, λόγω διατμητικής τάσης μετά την αποκατάσταση της ροής του αιμάτος, καθώς και από την επίδραση της (παροδικής) έκλυσης αδενοσίνης από τον ισχαιμικό ιστό του αντιβραχίου.

Τυπικά, η μεταβολή της διαμέτρου του αγγείου που ανιχνεύεται με αυτές τις επεμβατικές και μη επεμβατικές προσεγγίσεις πλησιάζει το ~10%. Σε ασθενείς με σαφή αθηροσκλήρωση ή με παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης (ειδικά με υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, σακχαρώδη διαβήτη και κάπνισμα), οι μελέτες αυτές μπορούν να αποκαλύψουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, χαρακτηριζόμενη από μικρότερη μεταβολή της διαμέτρου, και σε ακραίες περιπτώσεις από παράδοξη αγγειοσυσπαστική απάντηση, οφειλόμενη στην άμεση επίδραση των χολινεργικών διεγερτών στον τόνο των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων.

**ΤΑ ΛΕΙΑ ΜΥΪΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ**

Τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, τα κύτταρα δηλ. που επικρατούν αναλογικά στον μέσο χιτώνα των αγγείων, συμμετέχουν επίσης ενεργά στην παθοβιολογία των αγγείων. Η σύσπαση και η χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων στο επίπεδο των αρτηριών μυϊκού τύπου ρυθμίζει την αρτηριακή πίεση και κατά συνέπεια την τοπική ροή του αιμάτος, καθώς και το μεταφόρτιο της αριστερής κοιλίας (βλ. πιο κάτω). Ο αγγειοκινητικός τόνος των φλεβών, διεπόμενος από τον τόνο των λείων μυϊκών κυττάρων τους, ρυθμίζει τη χωρητικότητα του φλεβικού δικτύου και επηρεάζει το προφόρτιο και των δύο κοιλιών. Τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων στους ενήλικες σπάνια πολλαπλασιάζονται. Αυτή η ομοιοστατική απράξια των λείων μυϊκών κυττάρων μεταβάλλεται σε περιπτώσεις αρτηριακής βλάβης ή φλεγμονώδους διέγερσης. Ο πολλαπλασιασμός και η μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων των αρτηριών μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη στενώσεων των αρτηριών στην αθηροσκλήρωση, στην αναδιαμόρφωση των αρτηριδών, η οποία συντηρεί και προάγει την υπέρταση, και στην υπερπλαστική απάντηση των αρτηριών που υπέστησαν βλάβη κατά την αγγειοπλαστική ή την έκπτυξη ενδοπροθέσεων (stent). Στην πνευμονική κυκλοφορία η μετανάστευση και ο πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών κυττάρων συμβάλλει αποφασιστικά στην πνευμονική αγγειοπάθεια, η οποία λαμβάνει χώρα βαθμήδον ως απάντηση σε καταστάσεις μεγάλης αύξησης της ροής, όπως σε περιπτώσεις διαφυγής από αριστερά προς τα δεξιά. Η πνευμονική αγγειοπάθεια προβάλλει σημαντικό εμπόδιο στην αντιμετώπιση πολλών ασθενών με συγγενείς καρδιοπάθειες των ενηλίκων.

Τα λεία μυϊκά κύτταρα εκκρίνουν επίσης το μεγαλύτερο μέρος της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Η υπέρμετρη παραγωγή κολλαγόνου και γλυκοζαμινογλυκάνων συμβάλλει στην αναδιαμόρφωση των αρτηριών σε ασθενείς με υπέρταση ή αθηροσκλήρωση. Στις μεγαλύτερες ελαστικού τύπου αρτηρίες η ελαστίνη, η οποία συντίθεται από τα λεία μυϊκά κύτταρα, χρησιμεύει όχι μόνο για τη διατήρηση της φυσιολογικής δομής των αρτηριών, αλλά και για την αιμοδυναμική λειτουργία. Η ικανότητα των μεγάλων αρτηριών, όπως η αορτή, να αποθηκεύουν την κινητική ενέργεια της συστολής προάγει την αιμάτωση των ιστών κατά τη διαστολή. Η σκλήρυνση των αρτηριών που συνοδεύει τη γήρανση ή ορισμένες παθήσεις, η



## EIKONA 1-2

**Εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας *in vivo* με τη μέθοδο αποκλεισμού της αρτηριακής κυκλοφορίας και απελευθέρωσής της.** Με την ελευθέρωση της περιχειρίδας παρατηρείται μεταβολή της διαμέτρου (A) και της ροής αίματος (B) της βραχιονίου αρτηρίας, οι οποίες ελέγχονται με τη βοήθεια deflation (ξεφούσκωμα) μορφοτρόπεα υπερήχων (Γ). (Αναπαραγωγή κατόπιν αδείας, από J Vita, MD.)

οποία εκδηλώνεται με διεύρυνση της πίεσης σφυγμού, αυξάνει το μεταφόρτιο της αριστερής κοιλίας και είναι προμήνυμα δυσμενούς εξέλιξης.

Όπως τα ενδοθηλιακά κύτταρα, έτσι και τα λεία μυϊκά δεν αντιδρούν απλώς σε αγγειοκινητικά ή φλεγμονώδη ερεθίσματα που προέρχονται από άλλους τύπους κυττάρων, αλλά ενδέχεται να χρησιμεύουν και τα ίδια ως πηγή τέτοιων ερεθισμάτων. Για

παράδειγμα, όταν διεγείρονται από μικροβιακή ενδοτοξίνη, τα λεία μυϊκά κύτταρα μπορούν να παράγουν μεγάλες ποσότητες προφλεγμονώδων κυτοκινών, όπως ιντερλευκίνη-β, καθώς και μικρότερες ποσότητες πολλών άλλων προφλεγμονώδων μεσολαβητών. Όπως τα ενδοθηλιακά κύτταρα όταν ενεργοποιηθούν από τη φλεγμονή, τα λεία μυϊκά κύτταρα των αρτηριών μπορούν να παράγουν προθρομβωτικούς μεσολαβητές, όπως ο ιστικός παράγων, η αντιθρομβολυτική πρωτεΐνη PAL-1 και άλλα μόρια που τροποποιούν τη θρόμβωση και την ινωδόλυση. Τα λεία μυϊκά κύτταρα επίσης παράγουν αυτοκρινείς αυξητικούς παράγοντες, οι οποίοι μπορούν να επιτείνουν τις υπερπλαστικές απαντήσεις στην αρτηριακή βλάβη.

## Η λειτουργία των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων

Η κύρια λειτουργία των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων είναι η διατήρηση του αγγειακού τόνου. Τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων συσπώνται, όταν διεγείρονται από την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου κατόπιν εισόδου του ιόντος διά μέσου της πλασματικής μεμβράνης και έκλυσής του από τις ενδοκυττάριες αποθήκες (Εἰκ. 1-3). Στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, ηλεκτρικά ελεγχόμενοι τύπου-L δίαυλοι ασβεστίου διανοίγονται με την εκπόλωση της μεμβράνης, η οποία ρυθμίζεται από λειτουργούσες με κατανάλωση ενέργειας ιοντικές αντλίες, όπως η ATPάση- $Na^+,K^+$  και από ιοντικούς διαύλους, όπως ο ευαίσθητος στο  $Ca^{2+}$  δίαυλος  $K^+$ . Τοπικές μεταβολές της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου, αποκαλούμενες σπίθες ασβεστίου, προκαλούνται από την εισροή ασβεστίου διά μέσου των ηλεκτρικά ελεγχομένων διαύλων ασβεστίου και προκαλούνται από τη συντονισμένη διέγερση ενός ευαίσθητου στη ρυανοδίνη συμπλέγματος διαύλων έκλυσης ασβεστίου του σαρκοπλασματικού δικτύου (βλ. πιο κάτω). Οι σπίθες ασβεστίου προκαλούν περαιτέρω άμεση αύξηση της συγκέντρωσης του ενδοκυττάριου ασβεστίου και εμμέσως με ενεργοποίηση διαύλων χλωριούχων. Ακόμα, οι σπίθες ασβεστίου μειώνουν τη συσταλτικότητα ενεργοποιώντας τους μεγάλους, ευαίσθητους στην αγωγιμότητα, διαύλους  $K^+$ , υπερπολώνοντας την κυτταρική μεμβράνη και περιορίζοντας έτσι περαιτέρω τις ηλεκτρικά ελεγχόμενες αυξήσεις του ενδοκυττάριου ασβεστίου.

Ορισμένοι βιοχημικοί διεγέρτες αυξάνουν επίσης την ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου, μέσω της εξαρτώμενης από υποδοχέα ενεργοποίησης της φωσφολιπάσης C με υδρόλυση της 4,5-διφωσφορικής φωσφατιδυλικής ινοσιτόλης με παραγωγή διακυλογλυκερόλης (DAG) και 1,4,5-τριφωσφορικής ινοσιτόλης (IP<sub>3</sub>). Αυτά τα παράγωγα λιπιδίων της μεμβράνης, με τη σειρά τους, ενεργοποιούν την πρωτεΐνική κινάση C και αυξάνουν την ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου. Ακόμα, η IP<sub>3</sub> συνδέεται με τον ειδικό υποδοχέα της που βρίσκεται στη μεμβράνη του σαρκοπλασματικού δικτύου αυξάνοντας την εκροή ασβεστίου από την αποθηκευτική του δεξαμενή προς το κυττόπλασμα.

Η συστολή του λείου μυϊκού κυττάρου ρυθμίζεται κυρίως από τη φωσφορυλώση της ελαφράς αλύσου μυοσίνης, η οποία στη σταθερή κατάσταση εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ των δράσεων της κινάσης της μυοσίνης ελαφράς αλύσου και της φωσφατάσης της μυοσίνης ελαφράς αλύσου. Η κινάση της μυοσίνης ελαφράς αλύσου ενεργοποιείται από το ασβέστιο μέσω του σχηματισμού ενός συμπλέγματος ασβεστίου-καλμοδουλίνης, με τη φωσφορυλώση της ελαφράς αλύσου της μυοσίνης από αυτήν την κινάση, αυξάνεται η δραστηριότητα της ATPάσης της μυοσίνης και διατηρείται η συστολή. Η φωσφατάση της μυοσίνης ελαφράς αλύσου αποφωσφορυλώνει τη μυοσίνη ελαφράς αλύσου, μειώνοντας τη δραστηριότητα της ATPάσης και τη δύναμη συστολής. Η φωσφορυλώση της υπομονάδας σύνδεσης της μυοσίνης (thr695) της φωσφατάσης της μυοσίνης ελαφράς αλύσου από την Rho κινάση αναστέλλει τη δραστηριότητα της φωσφατάσης και προάγει την ευαισθητοποίηση της συσταλτικής συσκευής στο ασβέστιο. Η Rho κινάση εξάλλου ενεργοποιείται από τη μικρή GTPάση Rho, η