

## **Aterosklerozo**

### **Epidemiologio, evoluo**

S-ro Anthony LUCAS

Anthony.Lucas@netforspeed.com

**Resumé** :Etant parmi les premières causes de mortalité dans le monde, athérosclérose doit être bien étudiée pour pouvoir élaborer des plans de prévention et de soin des populations. Cette maladie inflammatoire, qui atteint des parois artérielle dès le stade fétal, est dûe à une accumulation de cholestérol dans le milieu sous endothéliale. Cet article présente de manière détaillée l'épidémiologie et l'évolution de la pathologie. Pour cela, après une première partie traitant de l'épidémiologie, l'article détaillera le fonctionnement normale de la paroi artérielle dont les concepts sont indispensables pour la bonne compréhension de la pathologie. Ensuite, la distribution dans l'organisme du cholestérol sera décrite puis finalement la pathologie proprement dite sera abordée.

**Resumo** :Unu el la ĉefaj mortkaŭzoj en la mondo, la aterosklerozo meritas profundan studadon cele antaŭpensi planojn pri antaŭhaltigo kaj sanigo de la popoloj. Tiu inflama patologio, kiu atingas la arteriajn parietojn ekde la feta fazo, kaŭzata de ĥolesterola akumulado en la subendotelia medio. Tiu artikolo detalmaniere prezentas la epidemiologion kaj la evoluon de la patologio. Pro tio, post la unua parto pri epidemiologio, la artikolo detalias la normalan funkciadon de la arteria parieto, kies koncepto havendas por bona kompreno de la patologio. Poste, ni detalias la ĥolesterolan disdonigon kaj laste, la patologion ni detale prezentos.

**Ŝlosilvortoj**: aterosklerozo, arterio, ĥolesterolo.

La aterosklerozo estas arterparieta patologio kiu kreskas sur privilegiaj lokoj ĉie en la arteria arbo, ekde feta fazo. Poste, ĝi malrapide evoluas dum pluraj dekjaroj por ĝenerale ekesti simptoma nur al la fino de la plenkeskaĝo (Napoli et al. 1997). En la industriaj landoj, la plimulto el la plenkeskuloj vivas kun koronaj aterosklerozaj lezoj nesimptomaj. La malsimpligoj de tiu patologio estas la unua kaŭzo de morto en tiuj landoj (OMS 2003). La ĉefa malsimpligo de la aterosklerozo estas la iĥemia kormalsano kaŭzita de korona aterosklerozo. La korona malsano ofte atingas personojn dum iliaj plej produktivaj jaroj kaj la prizorga kosto kiu sekvas estas ekonomie kaj socie gravegaj (Ross 1999). Ĉar la antaŭhaltigo kaj kuraco estas farendaj, dum lasta dekjaroj, sciencistoj faris esplorojn kiuj ŝanĝegas niajn sciojn de la ateroskeroza fiziopatologio (Fuster, Fayad, et Badimon 1999 ; Ross 1999).

Por kompreni tiun patologion, oni kreis tri teoriojn: La teorio de la infektado, la teorio de la detruo de la endotelia parieto kaj la teorio de la imflamo. Ĉar tiu lasta estas la plej akceptita, tiu artikolo prezentas la trian kies centra ideo ke la lipida akumulado en la vaskula parieto induktas inflamon. Efektive, la trafikon kaj la disdonon de la ĥolesterolo kaj grasaj acidoj en la organismo faras la akvosolveblaj lipoproteinaj kompleksaĵoj, la MDL<sup>19</sup> (MalDensa Lipoproteino) kiu alhistigas la ĥolesterolon. Estas fiziologia fluo de MDL al subendotelia spaco kie ili povas esti oksidataj. La akumulo kaj oksido de MDL en la intimo de la arterioj estas la rezulto de inflama reakcio de la vascula vando kiu povas kaŭzi ateromplakan kreskon (Wiltztum et D Steinberg 1991 ; Berliner et al. 1995). Une, ni prezentas la epidemiologion de la patologio sekve de sintezo de la vaskulparita funkciado kaj la rolo de la lipidoj. Trie, ni prezentas la patologian evoluon.

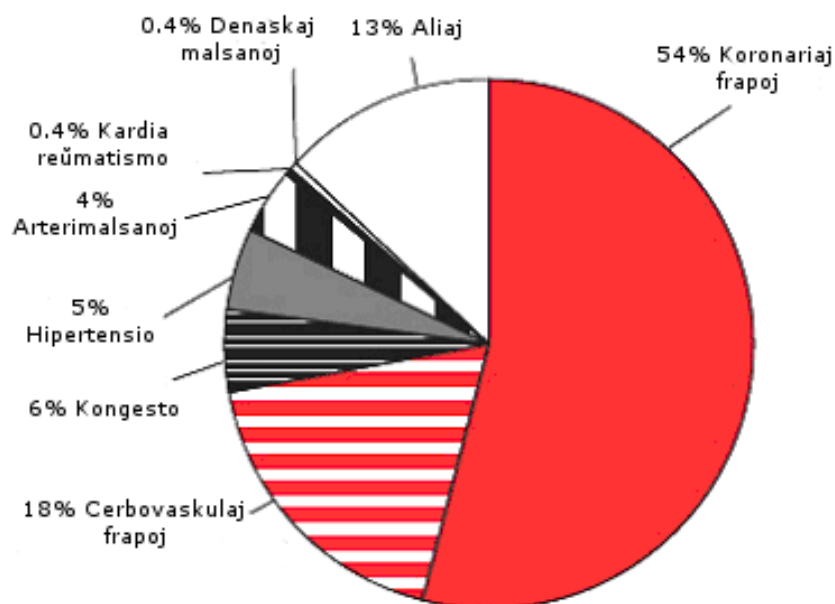
### ***Ateroskleroza epidemiologio***

Laŭ la Monda Oganizaĵo pri Sano (OMS 2003), la kardiovaskulaj patologioj kaŭzas 16.7 milionojn da mortintoj ĉiujare en 2002. Tio estas la triono de la mortintoj en la okcidenta mondo.

---

<sup>19</sup> MDL por MalDensa Lipoproteino (Angle : LDL por Low Density Lipoproteino)

Tiuj kardiovaskulaj patologioj grupigas la koronajn patologiojn, la cerbovaskulajn patologiojn, konjestojn, hipertension, arteriajn malsanojn, kardia reŭmaton kaj la densakajn patologiojn (Figuro 1). Tiuj patologioj estas gravaj kaj postulas ĝenerale kronikajn terapiojn. Tiuj, kiuj alte kostas por illiaj saniĝoj. Inter tiuj kardiovaskulaj patologioj, la kardia isĥemio kaŭzas la plimulton da mortintoj, sekve de la cerbovaskula patologio. En Usono, laŭ la Prizorgeca Centro pri Kardiovaskulaj Patologioj de OMS, la kardiovaskulaj patologioj kaŭzas 41% de la mortintoj kaj pli ol duono el tiuj estas koronariaj patologioj. Diagnostiko kaj kuraco de la ateroskleroza malsano respondecaj pro tiuj koronariaj misfunkcioj estas gravegaj klinikaj celoj.



**Figuro 1 : Mortoj ligitaj kun la kardiovaskulaj patologioj en Usono dum 2001 (AHA 2004).**

Se la koronaria malsano estas la unua inter la mortokaŭzoj en la mondo, ĝia graveco varias inter la landoj. Ekzemple, el 100.000 loĝantoj, oni observas nombron da mortintoj ligitaj kun kardiaj malsanoj je (Chassignole 1999) :

- 51 en japanio
- 95 en francio
- 255 en usono
- 363 en skotlando

## **hazardfaktoroj**

La pariza prospekta enketo (7.434 parizaj policistoj inter 43 kaj 53 jaroj medicin-kontrolitaj dum 5 jaroj) la Framingham-a studo (medicin-kontrolita popolo de iu usona urbo ekde 1948) kaj la MONICA-o studo (ekde 1985) estas la plej gravaj enketoj celantaj rekoni la hazardfaktoroj. Ekzistas du gravaj kategorioj da hazardfaktoroj: ŝanĝeblaj kaj neŝanĝeblaj faktoroj. La ŝanĝeblaj permesas antaŭhaltigajn zorgojn cele malaperigi aŭ almenaŭ malkreskigi ilin (Scott 2004).

## **Neŝanĝeblaj faktoroj**

- Aĝo kaj Sekso: la korona ateromo aperas pli malfrue ĉe virinoj ol viroj kaj mezkvante, 8-10 jaroj post menstruĉeso. La incidento estas simila por ambaŭ seksoj ekde 65 jaroj;
- La familia antedecendo: ekzisto de vaskula akcidento en familiano kiu aĝas malpli ol 50 jaroj;
- Le etno.

## **Ŝanĝeblaj faktoroj**

La kondukta faktoroj

- Nutrokielo favoranta altan kvocenton da plasma ĥolesterolo kaj oksidanta streĉo:
  - riĉa ĥolesterolo el saturaj grasoj
  - malriĉa frukta, legoma kaj grajna dietotrodikeco
- tabakismo
- sensporta vivo, malmovemo
- konstanta emocia streĉo

Plasmaj lipidoj

La efektoj de la plasmaj lipidoj sur la kardiovaskulaj malsanoj dependas de ilia naturo. La MDL estas proateromiga dum la ADL havas protektajn efektojn kontraŭ tiuj malsanoj (Glass et JL Witztum 2001). Tiuj lipoproteinoj, kaŭzantaj ĥolresteran trafikon en la organismo, estas nomitaj koncerne la malbonan kaj bonan ĥolesterolon. Estas unu alia klaso da tre ateromigaj lipoproteinoj, la lipoproteino (a) kies plasmaj kvociento estas genetike determinita (Berglund et Ramakrishnan 2004).

Arteria hipertensio

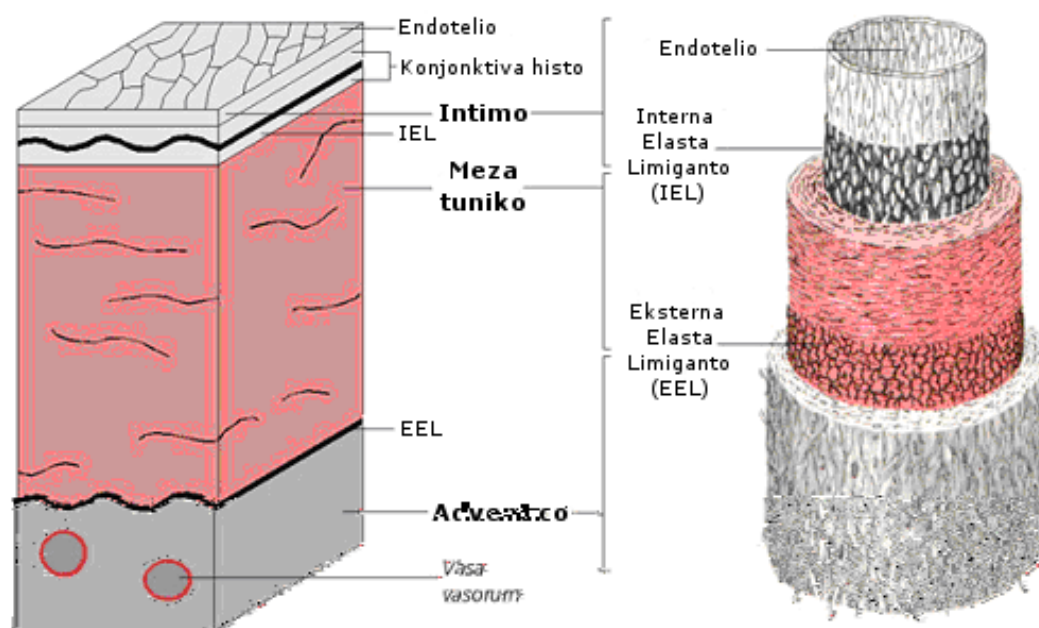
Diabeto

Aliaj hazardfaktoroj:

- hiperhomocisteinemia
- disfunkciigo de la inflamaj mediacoj
- disfunkciigo de koaguliga faktoroj.

### *Arterioparieta strukturo*

La arteria parieto estas kunmetita de tri samcentraj tunikoj kiuj estas la adventico, la meztuniko kaj la intimo.



Figuro 2 : Arteria Strukturo (Steven et Lowe 1997).

## **La adventico**

La adventico estas la eksterna tuniko. Ĝi estas farita de malmulte aranĝita konjunktiva histo, riĉa je kolageno kaj elastaj fibroj kaj enhavanta fibroblastojn kaj grasĉelojn. Ĝi permesas ankradon de la arterio kun la najbaraj strukturoj. Vaskulmoviga ne mijelintegita kunigas la ebenajn musklajn fibrojn de la meztuniko. La adventico estas irigacita de vaso vasorum kiu iras ĝis la eksterna parto de la meztuniko (Toussaint et al. 2003) (Figuro 2).

## **La meztuniko**

Ĝi estas la plej dika tuniko. Ĝi estas precipe farita de ebenaj musklaj ĉeloj, rotonigitaj samcentre kiel tavoloj nomitaj « lamenetaj unuoj ». La nombro da tavoloj ŝanĝas laŭ la arteria tipo : de unu tavolo por la arterietoj ĝis pluraj tavoloj por la elastaj arterioj. Ĉiu lameneta unuo estas farita de ebenaj musklaj ĉeloj kovritaj de eksterĉela matrico da fibraj kaj elastaj proteinoj kaj mukopolisahariduroj. En ĝia eksterna parto, la meztuniko ricevas irigacion de la *vaso vasorum adventica*. La eksterna elasta limiganto farita de unu lameno da elastino debaras la meztunikon kaj la adventicon (Figuro 2).

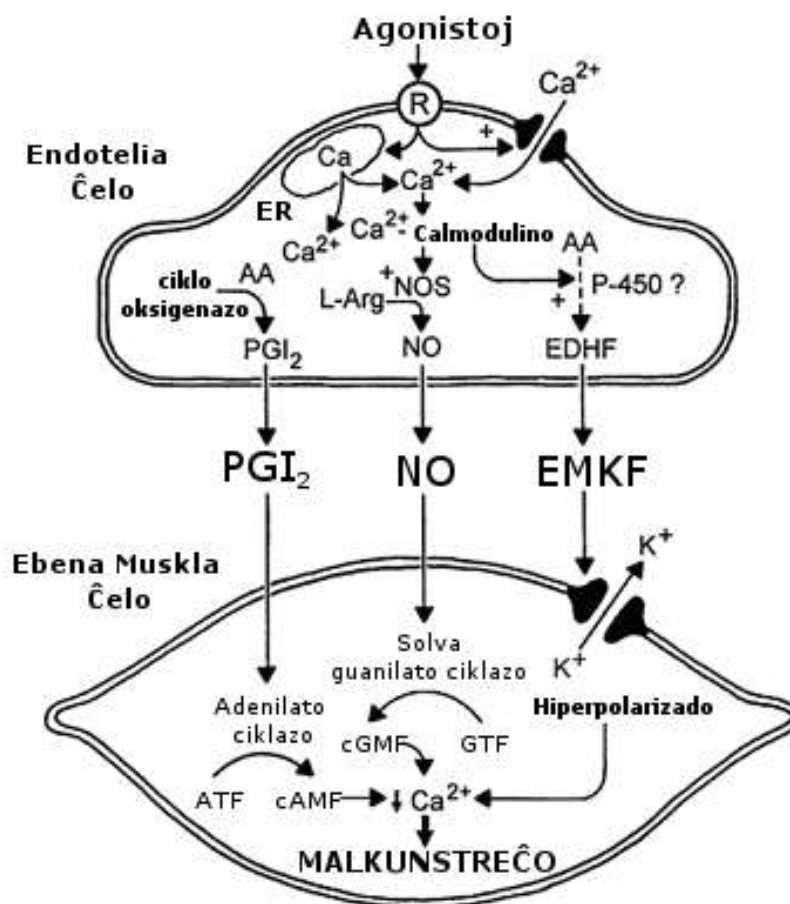
## **La intimo**

Tiu tuniko estas la plej interna kaj la plej maldika. Ĝi estas farita (Figuro 1) el unu sola lameno da endoteliaj ĉeloj faranta senturan kovaĵon : la vaskula endotelio.

La subendotelio estas farita el konjunktiva histo ĉefe farita el kolagenaj fibroj, kelkaj elastaj fibroj, ebenaj musklaj fibroj kaj fibroblastoj. La fibroblastoj produktas proteoglikanojn kaj glikosaminoglikanojn. La subendotelia tavolo enhavas ankaŭ heparano-sulfatojn, glikogenon, elastinon kaj la lamininon kaj multa da imunossistemajn ĉelojn (Munsch et al. 1995). Estas ĉi-tie ke formiĝas ateromaj plakoj. La interna elasta baro, lameno de elastaj fibroj, barias la intimo kaj la meztuniko.

## *Meĥanismoj de vaskulkunstreĉa regulado*

### La regulado de la vaskula malkunstreĉiĝo



Figuro 3 : Vojo de la endoteli-dependanta malkunstreĉiĝo en la arterioj (PM Vanhoutte 2003)

AA, Arahidonika Acido ; L-Arg; L-Arginino; NOS, NO-Sintazo ; PGI<sub>2</sub>, Prostaglandino I<sub>2</sub>; R, receptoro ; ER , Ebena Retikulo

La endoteliaj ĉeloj ludas precipan rolon dum arteria endoteli-dependanta malkunstreĉiĝo (Furchgott et Zawadzki 1980). La kontrolo de tiu dilato eblas per sekretado de diversaj substancoj kies sintezo dependas de enzimoj kies aktivo estas regulata per citosola kalcio.

Dum ripozaj kondicioj, la koncentriteco de la citosola  $Ca^{2+}$  de la endoteliaj ĉeloj estas daurigita je tre malaltaj niveloj dank'al aktivaj transportiloj kiuj pompas la  $Ca^{2+}$  al la eksterĉelan medion aŭ en la endoplasmikan retikulon, kiu enhavas la plejmulton de la enĉela  $Ca^{2+}$  (Alberts et al. 1994). Kiam iu aŭtokoido ligiĝas kun sia membrana receptoro, ĝi kaŭzas la aktivon de iu G-proteino. Tiu-ĉi stimulas la produktadon de dua meŝaĝilo : La inozitolo<sup>20</sup> trifosfato (IF3<sup>21</sup>). La IF3, ligante al  $Ca^{+}$  kanalo de la endoplasmika retikulo permesas la malfermon de la kanaloj kaj la altiĝo de la citosola  $Ca^{2+a}$  koncentreco (Tran et al. 2002). La kalciojono liberigita en la citosolo aktivigas diversajn vojojn implikitajn en la produktado de EMKF<sup>22</sup> (Endotelioprodukitaj MalKunstreĉigaj Faktoroj) (Figuro 3).

### **La vojo de aktivo de la endotelia NO-sintazo (eNOs)**

Furchgott kaj aliaj montris en 1980 la estecon de iu EMKF kiu poste estis rekonita kiel azota monooksido (Furchgott et Zawadzki 1980 ; Palmer, Ferrige, et Moncada 1987 ; Ignarro 1990).

La eNOs estas enzimo konstituita el multaj zonoj kaŭzante la produkton de NO el L-arginino en la endoteliaj ĉeloj. Ĝi enhavas unu N-finan oksigenazolokon enhavantan ligaĵolokojn por hemo, la L-arginino kaj la Tetrahidrobiopterino (BH4) kaj reduktazolokon enhavantan ligaĵolokon por la FMN, la FAD kaj la NADFH<sup>23</sup> kaj la kalmodulino. La eNOs funkcianta estas dimero konstituita je du subunuoj similaj miristotitaj kal palmititaj. La BH4 implikigus en la dimeriĝo de la enzimo.

Dum la NO-sintezo, elektroj el NADFH trapasas la flavinojn de la reduktazoloko antaŭ ol esti translokita al hemo de la oksigenazo. La hemo tiumaniere ŝargita povas tiam reagi kun la dioksigeno por katalizi la sintezon de NO el la L'arginino. La kalmodulino, ligita kun  $Ca^{2+}$ , agigas la eNOS-n. Efektive, ĝia fiksiĝo sur la enzimo permesas la transferon de la

---

<sup>20</sup> El la reta vortaro : « Lexique et dictionnaire médical français-espéranto », <http://vortareto.free.fr/index.htm>

<sup>21</sup> IF3 por Inozitolo trifosfato (Angle IP3 por inositol triphosphate)

<sup>22</sup> EMKF por Endotelia MalKunstreĉiga Factoro (Angle EDRF por Endotelium-dependant Relaxing factor)

<sup>23</sup> NADFH : Nicotinamida Adénino Dinucléotido Fosfato (Angle ; NADPH por nicotinamide adénine dinucléotide phosphate)

elektrtoj de la reduktazoloko ĝis la oksigenazoloko (Abu-Soud et al. 1997 ; Chen, Tsai, et Wu 1997 ; List et al. 1997).

La regulo de la agivo de la eNOs estas kompleksa kaj tre diskutata. Efektive ĝia interago kun la Kalveolino-1 kaj la koreleco inter ĝia dissituo enĉela kaj la intenso de ĝia agivo estas ankoraŭ klarigota. Ŝajnas ke la kalveolino-1 fiksiĝata sur oksigenazo-loko de la eNOs, malpermesas la ligadon de la kalveolino-Ca<sup>2+</sup> kompleksaĵo kaj la ago de la enzimo (Couet et al. ; Garcia-Cardena et al. 1997 ; JB Michel et al. 1997 ; Okamoto et al. 1998). Kvankam la loko por fiksado de la kalveolino sur la enzimo estas trovita, la meĥanismoj de interago inter la du proteinoj estas ankoraŭ klarigota (Raman et al. 1998). Kiam la enzimo estas ligota kun la plasma membrano per la kalveolinoj, ĝi eble estas neaktiva kaj ĝi aktiviĝus kiam ĝi estas liberata en la citosolo. Plie, multaj ebloj de fosforilado kaj malfosforilado malsimpligas la reguladvojojn de tiu enzimo. Alivoje, la enĉela situo de la eNOs kaj la graveco de la NO por vaskula dilato ŝanĝas laŭ la vaskula zono (Andries, Brutsaert, et Sys 1998).

La NO tiel produktita, tiam liberita trans la membranoj ĝis la musklaj ĉeloj, malaltniveligas la kacijonan koncentrecon en la citosolo de la ebenaj musklaj ĉeloj dank'al agivo de la guanilata ciklazo kaŭzante ilian malstreĉiĝon (Figuro 3).

## **La vojo de la ciklooksigenazoj**

La agivo de kelkaj receptoroj endoteliaj kondukas ĝis la agivo de la FLC<sup>24</sup>, la liberado de inizitolo trifosfato kaj de la diacilglicerolo. La IF3 stimulas la liberigon de Ca<sup>2+</sup> el la sarkoplama retikulumo kaj la DAG aktivigas la FKC<sup>25</sup> kiu fosforizas la fosfolipazo A2. La FLA2<sup>26</sup> tiel fosforizita, estas relokita al la membrano plasma kie ĝi aktivigas ĝian lipasan agon sur la fosfolipidoj kaj liberas arakidonikan acidon. Tiu-ĉi povas esti transformita per COXa ago en la musklaj ebenaj ĉeloj (Vanhoutte 2003). Tiel la GMFc, la AMFc induktas la malkreskadon de ilia citosolika koncentreco de la Ca<sup>2+</sup> kaj tial ilian malstreĉiĝon. Ĝi

---

<sup>24</sup> FLC : Fosfolipazo C (Angle : Phospholipase C [PLC])

<sup>25</sup> FKC : FosfoKinazo C (Angle : PhosphoKinase C)

<sup>26</sup> FLA2 : Fosfolipazo A2 (Angle : Phospholipase A2)

inhibas trombocitan kunluigon de kaj per tio havus disigan efekton. Ĝi inhibas la kunluigon de la leŭkocitoj kaj ilian gluon sur la vaskula endotelio (Jones et Hurley 1984).

### **La derivaĵoj el monooksigenoj**

La endotelio produktas epoksieikozatrienoikaj acidoj (EETj) kaj hidroksieikozatetraenoikaj acidoj (HETEj). Tiuj elementoj estis trovitaj en diversaj vaskulaj lokoj. La endoteliaj ĉeloj de koronaj bovinaj arterioj produktas malplimulte etan kvanton da 14,15 EETj dum la endoteliaj ĉeloj de bova aorto produktas egale de la 8,9-,11,12-,14,15-EETjn. La EETj kaŭzas membranan depolarizadon de la endoteliaj ĉeloj kaj hiperpolarizadon de la ebenaj musklaj ĉeloj. Tiel, ili estis proponitaj al la titolo de hiperpolarzantaj faktoroj derivitaj el la endotelio, aktivanto de la malfermo de la kalcijondependantaj potasikaj kanaloj estantaj sur la ebenaj musklaj ĉeloj (Hu et Kim 1993 ; Campbell et al. 1996 ; PM Vanhoutte 2003) (Figuro 2). Plie la EETj havus regulajn ecojn de la kalcicitosola koncentreco kaj induktus tirozinkinazan agon en tiuj ĉeloj el artoj kaj porkaj koronaj arterioj (Hoebel, Steyrer, et Graier 1998 ; Fleming et al. 2001).

Kontraue, la HETEj ŝajnas inhibi la K<sup>+</sup>-ajn kanalojn kalcijodependantajn per vojo implikanta la FKCa (Obara, Koide, et Nakayama 2002).

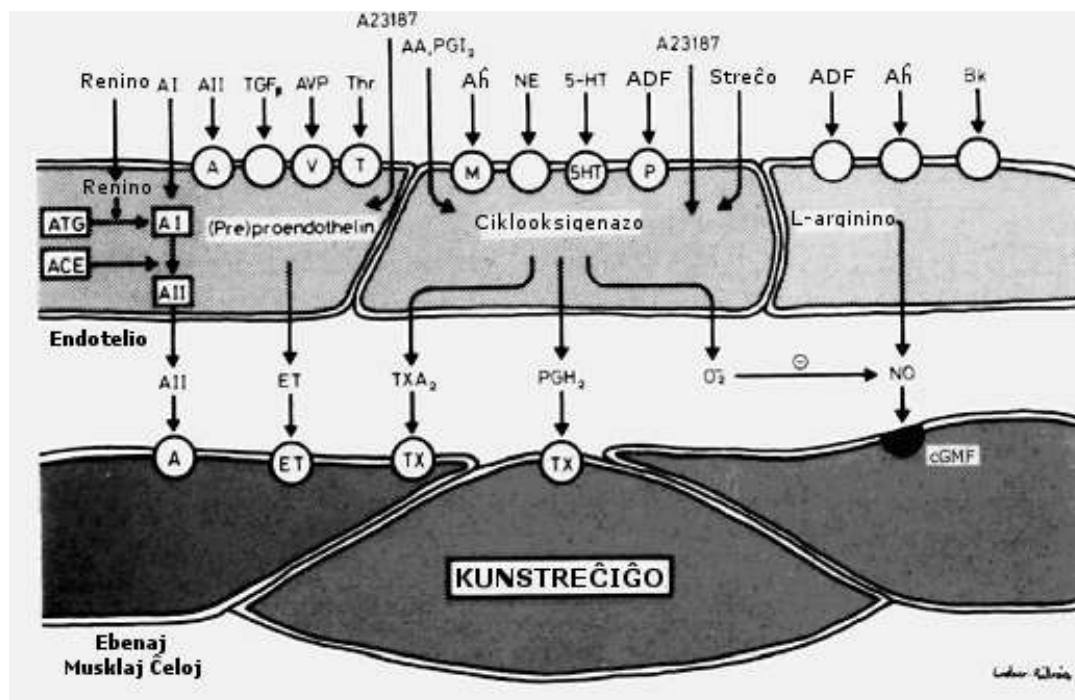
### **La endotelia regulado de la vaskula streĉo**

La endotelio sintezas ankaŭ faktorojn vasostreĉigajn. La libero de tiuj faktoroj el la endotelio estas kaŭzita de stimuloj, tia ke hipoksio, arteria aŭ ankaŭ la aktivigo de membranaj receptoroj (Rubanyi et PM Vanhoutte 1985).

### **La ciklooksigenazaj vojoj**

Diversaj studoj elmontris la ekziston de endoteliaj vazostreĉigaj faktoroj derivitaj de la ciklooksigenazoj. Ekzemple, sur veinoj kaj arterioj izolitaj el hundo (Miller et P M Vanhoutte 1985), aŭ sur aortoj de kuniklo (Singer et Peach 1983), estas montrita ke la eksterdevena enmeto de arakidonika acido kaŭzas endoteliodependantan streĉon inhibitan de nespecifa inhibilo de la ciklooksigenazo, la indometacino. Plie, en diversaj vaskulaj

lokoj en la rato, la hundo aŭ la kuniklo, muskarinikaj agonistoj kaŭzas la endoteliodependantan streĉon inhibitan per la indometacino (Yang et al. 1991).



**Figuro 4 : Kunstreĉaj faktoroj devenantaj de la endotelio (EDCF) produktataj en la vaskula pareto.**

La vojo de la ciklooksigenazoj, post stimulado de receptoroj aŭ de fizikaj fortoj, via la tromboksano A<sub>2</sub>, la prostaglandino H<sub>2</sub> au iones superoksidaj. La hormonoj tiaj ke la angiotensino 2, la epinefrino kaj la arginino vazopresino kaj la faktoroj de koagulado tia la trombino kaj la TGF beta povus stimuli la produktadon je endotelino (ET) (Lüscher et al. 1992)

La tromboksano A<sub>2</sub> estas la plej grava vasostreĉilo el la vojo de la ciklooksigenazoj. Ĝia sintezo estas katalizita de la tromboksansintetazo (Moncada et Vane 1979). En la kuniklaj pulmonaj arterioj, la inhibitoroj de la tromboksansintetazo malaltigas la faciligon de la streĉo endoteliodependenta per acetilholino (Añ) (Altiere, Olson, et Gillespie 1986). Plie, la inhibitoro de la tromboksansintazo plibonigas sammaniere ol la indometacino la malstreĉon endoteliodependentan kaŭzita de la homa safenveina acetilholino (Yang et al. 1991).

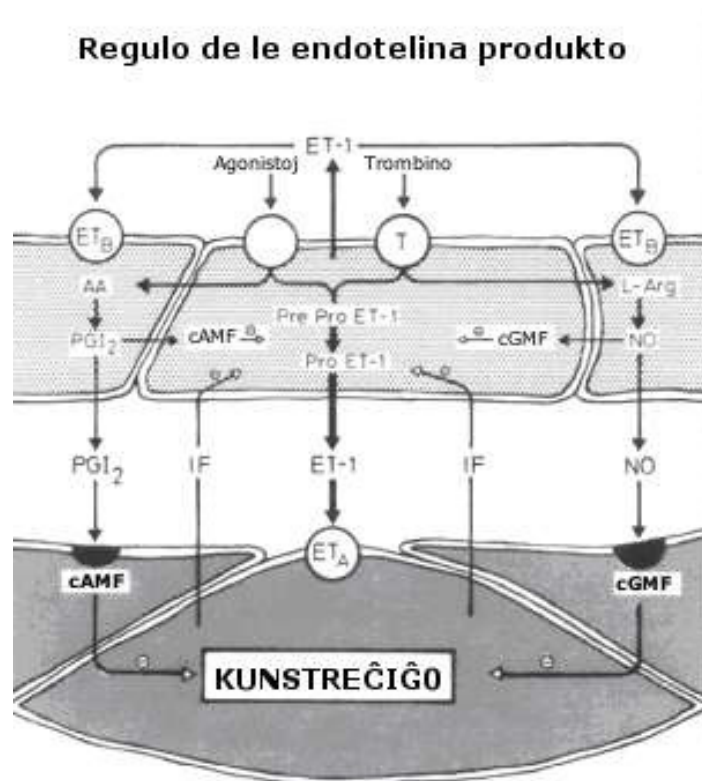
La tromboksano A<sub>2</sub> ne estas la sola faktoro por la endoteliodependanta streĉo el la vojo de la ciklooksigenazoj. La prostaglandino H<sub>2</sub>, produktita el arakidinka acido estas streĉfaktoro kiu ligiĝas sur la sama receptoro ol la tromboksano ĉe la plasma membrano de la musklaj ebenaj ĉeloj. Alivoje, la aktivigo de la ciklooksigenazoj kreas jonojn

superoksidajn kiuj malaktivigas la nitrikaj oksidoj (Moncada et Vane 1979 ; Kukreja et al. 1986 ; Escalante et al. 1989)(Figuro 4).

## La endotelino

La endotelino estas vasostreĉiĝaĵo produktita el prekursoro : la pre pra endotelino. La pre pra endotelino, peptido je 203 amniaj acidoj estas disigita je pra endotelino, peptido je 92 aminaj acidoj (Yanagisawa et al. 1988). La transformado de la pra endotelino aŭ big endotelino-1 je 21 aminaj acidaj peptido estas tre grava por ĝia agada iĝo (Kimura et al. 1988). Tiu transformo estas katalazita de la enzimo porkonverta endotelino.

Ekzistas almenaŭ tri izoformoj malsimilaj de endotelinoj. La esprimo de la ARNm de la pre pra endotelion estas stimilita de peptidoj aŭ hormonoj vasopremantaj tial adrenalino, angiotensinoII kaj la vasopresino (Yoshizumi et al. 1990 ; Yanagisawa et al. 1988). La endotelinaj efikoj dependas de la agigo de specifaj receptoroj, precipe ETA pare kun FLC sur la ebenaj musklaj ĉeloj kaj ETB aktivanto de la libero de NO sur la ĉeloj endoteliaj. Kiam ĝi estas ensangita in vivo en la besto aŭ homo, ĝi kaŭzas longan kaj daŭran malaltigon de la sanga fluo kaj altigon de la arteria primo (Figuro 5).



**Figuro 5 : Interago inter la endotelino (ET-1), la nitrata oksido(NO) kaj la prostaciclino I2, en la endotelio kaj la ebena musklo.**

La produktado de ET-1 estas stimilita de trombino kaj aliaj agonistoj. La libero je ET-1 aktivigas receptorojn sur la vaskula ebena musklo, induktante la kunstreĉon kaj sur la endoteliaj stamĉeloj, liberante je NO(Lüscher et al. 1992)

## ***Lipoproteinoj***

La lipidoj estas definitaj per ilia nesolvebleco en akvo. Tiu nesolveblo limigas ilian metabolon. Ili estas emulsitaj por hidrolizigo per la digestivaj enzimoj akvosolveblaj. Ili estas enigitaj, dank'al ilia formiĝo je miĉeloj kaj ilia sanga transporto per la lipoproteinoj (Bernadette Hecketsweiler et Philippe Hecketsweiler 2004).

La lipoproteinoj estas miĉelaj strukturoj rezultante de kunigo de lipidoj kaj proteinoj. Ili havas senpolusan centran nukleon kun trigliceridoj kaj esterita ĥolesterolo. La amfifila kovraĵo estas farita de fosfolipidoj (fosfatidilĥolino aŭ lecitino), de libera ĥolesterolo (neesterita) kaj de proteinoj : la apolipoproteinoj.

La alto de la lipoproteinoj varias de 10 nm por la ADL ĝis 1000nm por la ĥilomikronok. La diversaj ratioj je lipidoj kaj proteinoj difinas la denson de la lipoproteinoj kiuj estas la bazo de ilia rangigo. Kvin grandaj klasoj da lipoproteinoj estis definitaj per altiĝanta rango de denso :

- ĥilomikronoj
- Tre maldensa lipoproteinoj (TMDL)
- Interdensa lipoproteinoj (IDL)
- Maldensa lipoproteinoj (MDL)
- Altdensa lipoproteinoj (ADL)

**Tabelo 1 : Fizikaj kaj ĥemiaj karakterizoj de la homaj plasmaj lipoproteinoj (Toussaint et al. 2003)**

La lipoproteinoj malsimilas unu la alian laŭ la apolipoproteina naturo kiuj ili enhavas. Ekzistas diversaj klasoj da apolipoproteinoj nomitaj per letroj A, B, C, D kaj E. Ĉiame, ĉiu

klaso estas karakterizitaj per pluraj apolipoproteinoj. La apolipoproteinoj kontribuas je gluiĝemo kaj solvebleco de la lipoproteinoj kaj havas gravan funkcion por ilia metabolo (Tabelo 1).

Eksistas unu lipoproteino, kun similaj ecoj ol la MDL, enhavanta unun tipon da apoproteino notata Lp(a) kaj ekzistanta sole en la homoj kaj la afrikanaj grandaj simioj. La plasma koncentro de la Lp(a) estas inverse proporcia kun la longo de la apoproteino (a) kiu estas genetike determini. Oni montris ke ekzistas korelacio inter la plasma kvanto de la Lp(a) kaj la okazo de kardiovaskulaj malsanoj (Berglund et Ramakrishnan 2004).

La hepato faras grandparte la sintezon de la lipoproteinoj kaj de la apolipoproteinoj, la kromaj lipoproteinoj estas sintezataj de la intesto (Bernadette Hecketsweiler et Philippe Hecketsweiler 2004).



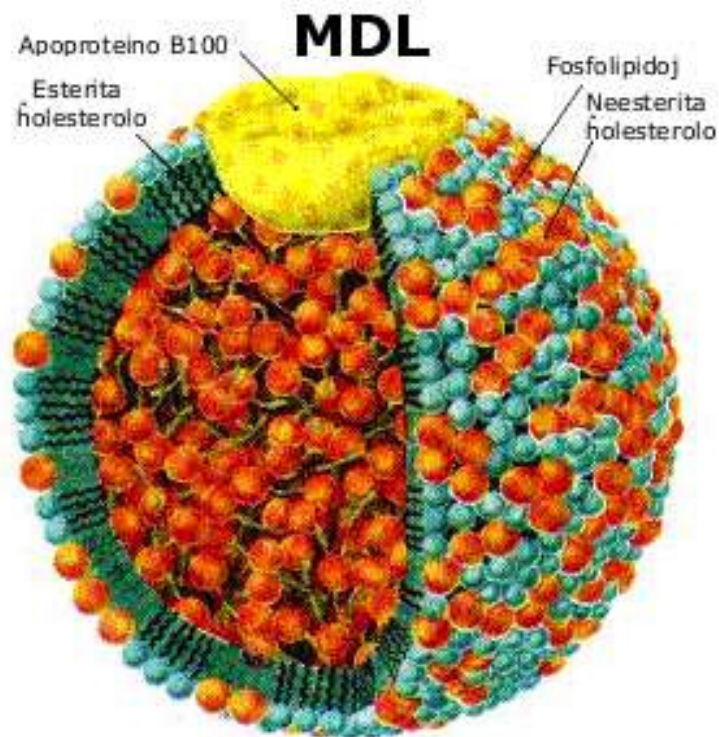
Tiuj restaj partikloj malriĉigitaj je trigliceridoj kaj relative riĉigitaj je ĥolesterolo estas kaptitaj en la hepato per endocitozo dank'al specifaj receptoroj de la apo E. Tie, ili estas transformataj je TMDL, malgajnante ĥolesterolon.

La TMDL transportas trigliceridojn ĝis periferiaj histoj. La specifa apolipoproteino de TMDL estas la Apo B100. La TMDL antaue pliriĉiĝas je apo E kaj apo C-II venantaj el ALD. Poste, same kiel en la ĥilomikonoj, la trigliceridoj de la TMDL estas hidrolizitaj je gliceridoj kaj grasaj acidoj per la endotelia lipoproteino kaj la hepata triglicerida lipazo por liberi la IDLn. Ili estas partikloj malriĉigitaj je trigliceridoj kaj riĉigitaj relative je ĥolesterolo. La IDLj estas kaptitaj de la hepato dank'al ĝia receptoro por la IDLj, kie ili estas transformitaj je MDL per malgajno de apo E kaj per interŝanĝo kun la ADLj. La MDL transportas ĥolesterolon al histojn (Figuro 6).

La ADL formas popolon tre heterogenan de diversdevenaj eroj. Ili estas sintezitaj de la hepato kaj intesto aŭ derivi el superaĵaj kunmetatoj liberitaj dum la katabolo de la ĥilomikronoj kaj de la TMDL. Tiuj antaŭa Beta-ADLj estas tre malgrandaj kaj diskformaj kaj faritaj de ,precipe, fosfolipidoj. Libra ĥolesterolo, Apo AI kaj Apo AII (cirkaŭ 90% el la tutaj proteinoj). La ĥolesterolo estas esterita de la lecitino-ĥolesterolaciltransferazo. Tiu almeto permesas formadon de pligrandaj eroj kaj pliriĉaj je esterita ĥolesterolo kaj nomataj ADL 2. Tiuj sub-popoloj da ADL estas ĉiama interŝanĝi kun la aliaj eroj iliajn lipidojn kaj proteinojn aŭ kun la histoj. Ilia precipa rulo estas transferi la troan ĥolesterolon de la periferiaj histoj ĝis la hepato por ke ili estu detruotaj aŭ reciklotaj (Figuro 6).

## **La MDLa strukturo**

La MDL estas sfera partiklo je granda diametro transportataj de la hepato ĝis la histoj kies la precipa lipida kunmetato estas la ĥolesterolo (ĉirkaŭ 50% de la proteina tuta maso). La aliaj lipidaj kombinaĵoj estas fosfolipidoj kaj trigliceridoj. La apolipoproteinoj B100 estas la plejmultaj apolipoproteinoj en MDLj. Ili kontribuas je 90% al la MDLaj proteinoj, la ceteraj 10% disiĝas inter apo C D kaj E. La MDL ankaŭ enhavas multajn lipofilajn nanti-oksiantojn kies vitamino E estas kvante la plej grava (Figuro 7).



**Figuro 7 : Strukturo de maldensa lipoproteino (Retter)**

## Metabolo de la MDL

La cirkulanta duona vivo de la apo B, ĉeestanta en la MDLj, estas proksimume je 2 tagojn kaj duonon. Dum tiu periodo, la MDL estas la precipaj transportantoj de la ĥolesterolo en la plasma je la fiziologia stato.

- Triene, la MDL estas kaptita, en la periferiaj histoj per endocitozo dank'al specifa receptoro liganta la apo B100n kaj la Apo En . La hidrolizo de la ĥolesterolesteroj per lizozoma ĥolesterolesterazo liberas ĥolesterolon kiu estas utilizata aŭ enĉelmembranigata aŭ fariĝas metabola estontaĵo. Troo da ĥolesterolo estas esterata per acil coenzimo A-ĥolesterolaciltransferazo (AĤAT).

- Trione, ili reiras hepate aŭ illi estas kaptitaj per endocitozo dank'al specifaj receptoroj de la MDL ; la liberata ĥolesterolo suferas la saman sorton ol tiu devenanta el la remnantoj.
- Trione, ili estas kaptitaj de la makrofaĝoj (Moussard 2006).

## Aterogenezo

Laŭ la OMS, « la ateroskleroza estas asocio variebla de aliformoj de la intimo de dikaj kaj mezaj arterioj, kiuj estas fokusaj akumulaĵoj da lipidoj, da kompleksaj glucidoj, da sango kaj sangaj produktaĵoj, da fibraj histoj kaj kelkaj delasaĵoj, ĉiuj kunigataj kun aliigaĵoj en la medio. »

## Ekkomenco

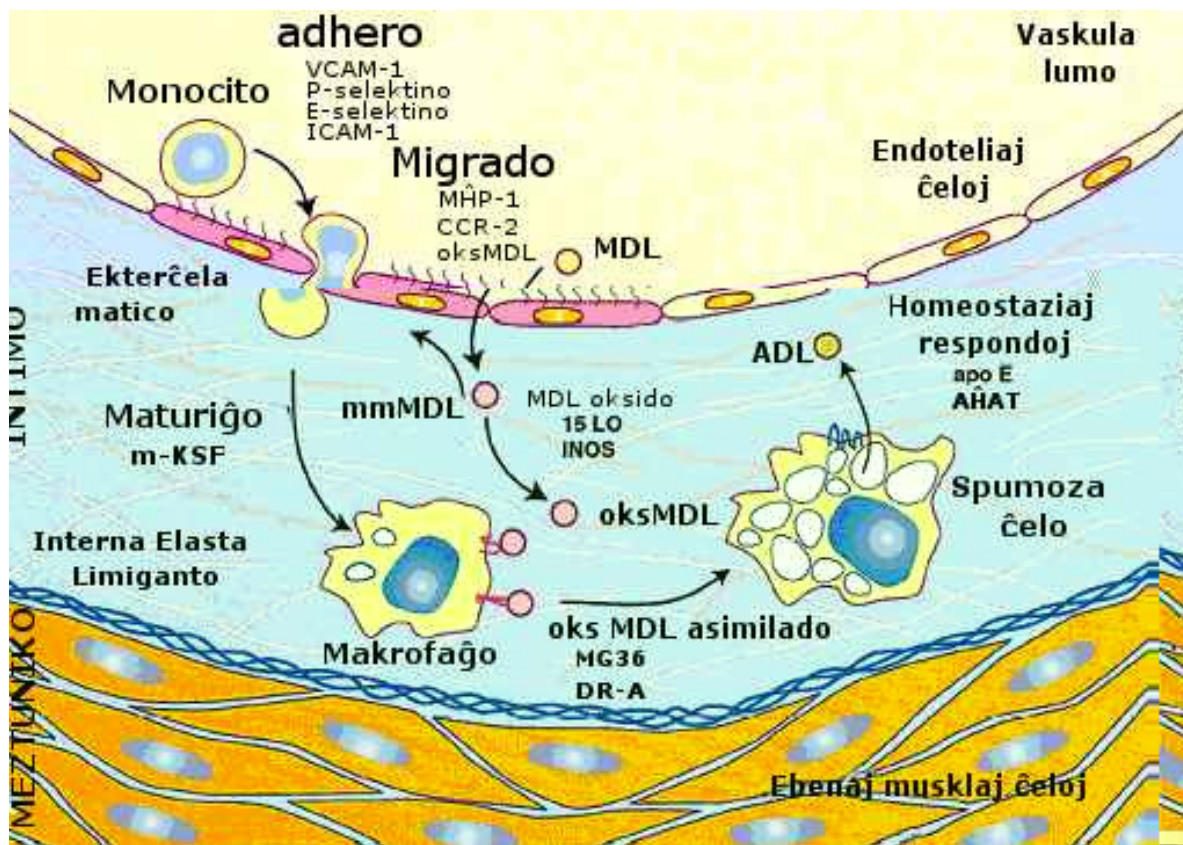
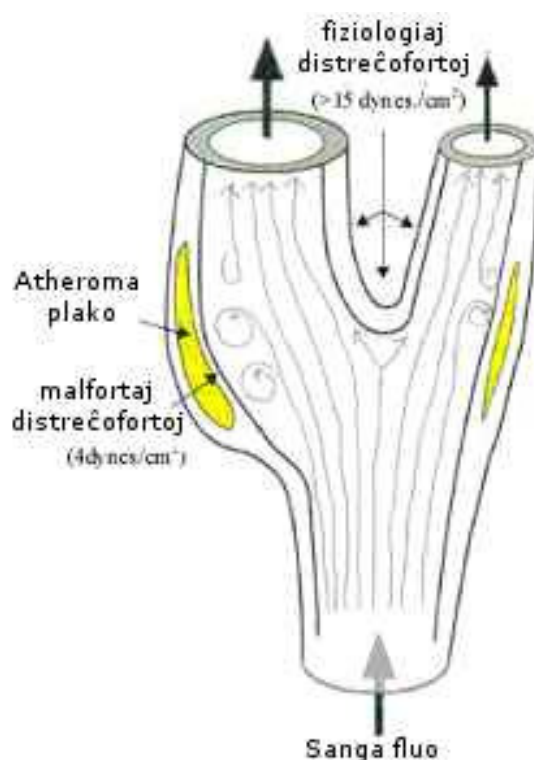


Figure 8 : Ekkomenciĝo de la ateroskleroza (Glass et JL Witztum 2001)

Dum fiziologiaj kondiĉoj de sana arterio, la fluo de MDL eniranta en la subendotelia spaco samas ol la eliranta fluo. Kvankam la funkcio de la kapila endotelio estas la transporto de la lipoproteinoj de la arterioj ĝis la subendoteliaj histoj, la sana arteriendotelia strukturo estas baro relative maltralasema al partikloj dudekkvindiometraj tiel la MDL. Laŭ la uzata modelo kaj la studata arterio, la eniro de la MDL estas estimita inter 5 kaj 100 nl/cm<sup>2</sup>/k je premo da 75 mmHg. Kompare, la akvotralasemeco je tiu premo estas tre pli alta kun 1000nl/cm<sup>2</sup>/h) (Nielsen 1996)



**Figuro 9:** La malkresko de la distreĉaj fortoj estas korelita kun la pligrandiĝo de la ateroma plako (Malek, Alper, et Izumo 1999)

Tamen ; ekzistas arterre difektiĝemaj regionoj, kiuj emas endoteliajn misfunkciojn. Do, arterforkoj estas karakterizataj per maltrankviligo de la sanga fluo kaj distreĉaj fortoj kiuj induktas aliiĝojn de la genetica esprimo kaj de la metabolo de la endoteliaj ĉeloj. Tiuj aliiĝoj kaŭzas la tralasigon de la endotelia parieto kaj rezultante, altigo de la enira fluo de

MDL. Aliaj korovaskulaj hazardfaktoroj tiaj, kiaj tabakismo kaj alta arteripremo pliŝancigas la troan kaj akumuligon de la MDL en subendotelia spaco. Trairinte la endotelian baron, la MDL fiksiĝas en la eksterĉela medio. Iu parto estos fagocitata de la makrofaĝoj, alia parto estos oksidata (Toussaint et al. 2003) (Figuro 8&9).

## Oksidado de la MDL

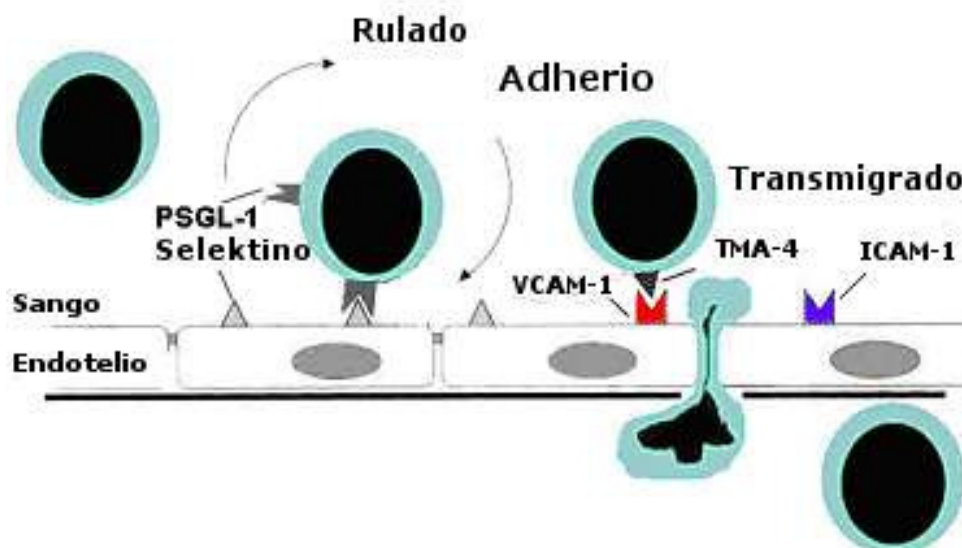
Kvankam oni ne tute neas la hipotezon de oksido de la MDL ekster la arteria parieto, la MDL ŝajnas relative protektata kontraŭ la oksido kiam ili estas en la plasmato (Chisolm et D Steinberg 2000). Alimaniere kiam ili alvenas en la subendotelia medio de la arterioj. Tamen, la oksidmodo de la MDL *in vivo* estas nekonata ĝis nun. Ŝajnas ke en tiu histo, ili kontaktus diversajn oksidantajn molekulojn sekretatajn de diversaj ĉeltipoj. Nu, la endotelia eNOs agado kaj induktebla makrofaga Nos , tiuj de la 15- lipoksigenazo kaj de la mieloperoksidazo estus implikitaj dum la oksidado de la arteriparieta MDL (Chisolm et D Steinberg 2000 ; Glass et JL Witztum 2001). Alie, la pO<sub>2</sub> de la subendotelia matrico estas tiel alta kiel tiu de la sango, eblas ke la senmovigitaj MDLj oksidigus kiam ilia tempo en la intimo daŭriĝas.

La oksidorapideco de la MDL dependas de ilia enhavo. Dum tiu periodo, nomita 'latenta fazo' , la antioksidantoj estas la unuaj oksidatoj. Dum tiu periodo, la kvalito de la lipidoj kaj de la proteinoj ne estas malaltigitaj. Sekve, alvenas la oksidadon de la diversaj lipidaj kombinantoj. La ĥolesterolo, la fosfatidilĥolino estas oksidataj je oksisteroloj kaj lizofosfatidilĥolino (LFC) dum AGPI transformigas je diversaj oksidadoproduktoj tia, kia kombinitaj aldehidoj kaj dienoj aŭ peroksidoj.

La proteina parto ne estas ignorata de la oksido. La apolipoproteinoj malgajnas iliajn amidajn grupojn, estas disigitaj aŭ reorganizigitaj (Toussaint et al. 2003). Tiuj transformadoj kaŭzas diversajn signalajn, funkciajn kaj metabolajn ŝanĝojn kiuj ekigas aterosklerozon.

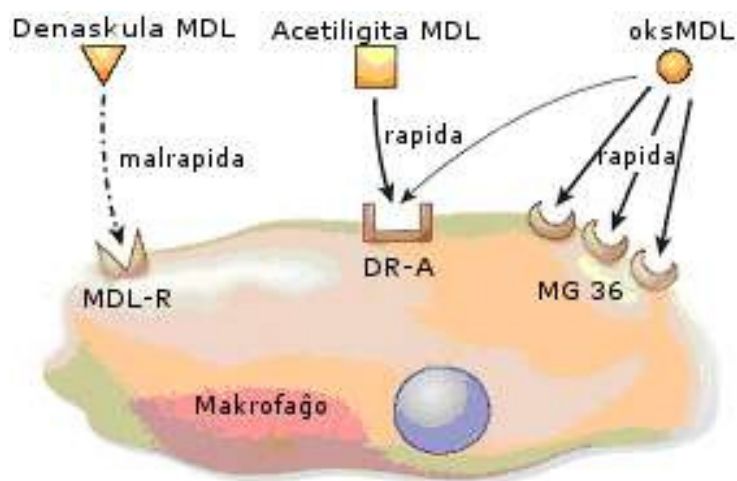
## Varbado de la makrofagoj kaj la formado je spumozaj ĉeloj

La akumulado de oksiditaj MDL en la subendotelia spaco daŭrigas la endotelian esprimon de adherigaj molekuloj (Selektino, Vaskulĉelaj adherigaj molekuloj-1 VCAM-1) kiuj partoprenas al varbo de cirkulantaj monocitoj.



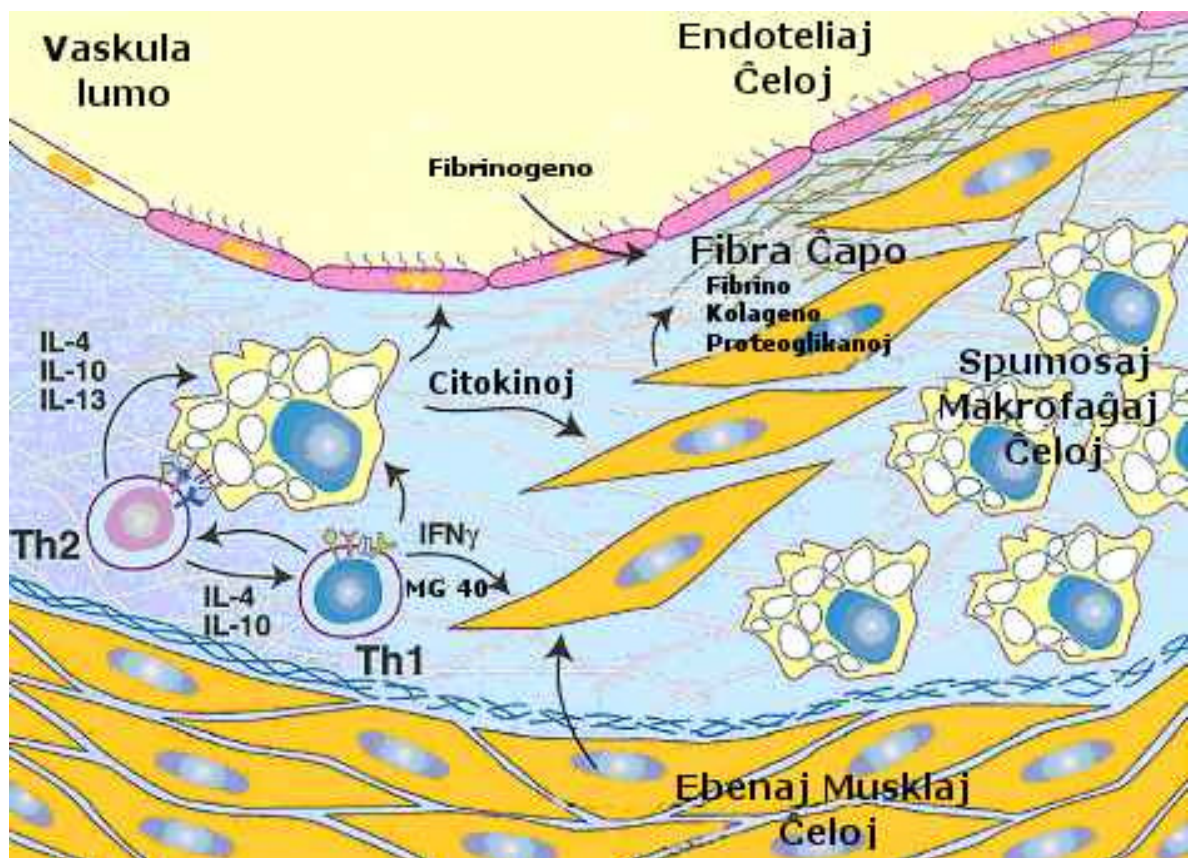
Figuro 10 : leŭkocita varbado en la arterparieto (Huo et Ley 2001)

La ligo de la selektinoj kun ilia monocita receptoro kaŭzas ruliĝantan fenomenon. Pro malforteco de la ligo, la monocitoj rulas de la endotelio ĝis kiam ili forte adheras sur la surfaco antaŭ la transmigrado per diapedezo (Figuro 10).



Figuro 11 : oksMDL kaj receptoroj "dekotigantoj"  
(Daniel Steinberg 2002)

Tiam en la subendotelia spaco la monocitoj maturiĝas je makrofaĝoj. La MDL ĉeestanta en tiu spaco fiksiĝas sur la makrofaĝaj receptoroj specifaj por la apolipoproteinoj B ; Tiukondiĉe, ili estas fagocataj, detruataj kaj okazigas negativan kontrolon de la esprimo de a MDL-R (Daniel Steinberg 2002). Kiam la MDL estas oksidataj en la arteriparito, la apolipoproteinoj B estas denaturataj. Tiukondiĉe, la oksiditaj MDL estas rekonataj de la dekotigaj receptoroj (DR-A<sup>27</sup> kaj MG-36<sup>28</sup>) kaj fagocitataj de la makrofaĝoj. La oksidita MDLa fiksado al la dekotigaj receptoroj ne okazigas negativan kontrolon sur la receptora esprimo kaj la MDL akumuliĝegas en la makrofaĝa citoplasmo. Tiu akumulado kaŭzas transformadon el makrofaĝoj je spumozaj ĉeloj (Figuro 11).



Figuro 12 : Pligrandigo de la ateroma plako (Glass et JL Witztum 2001)

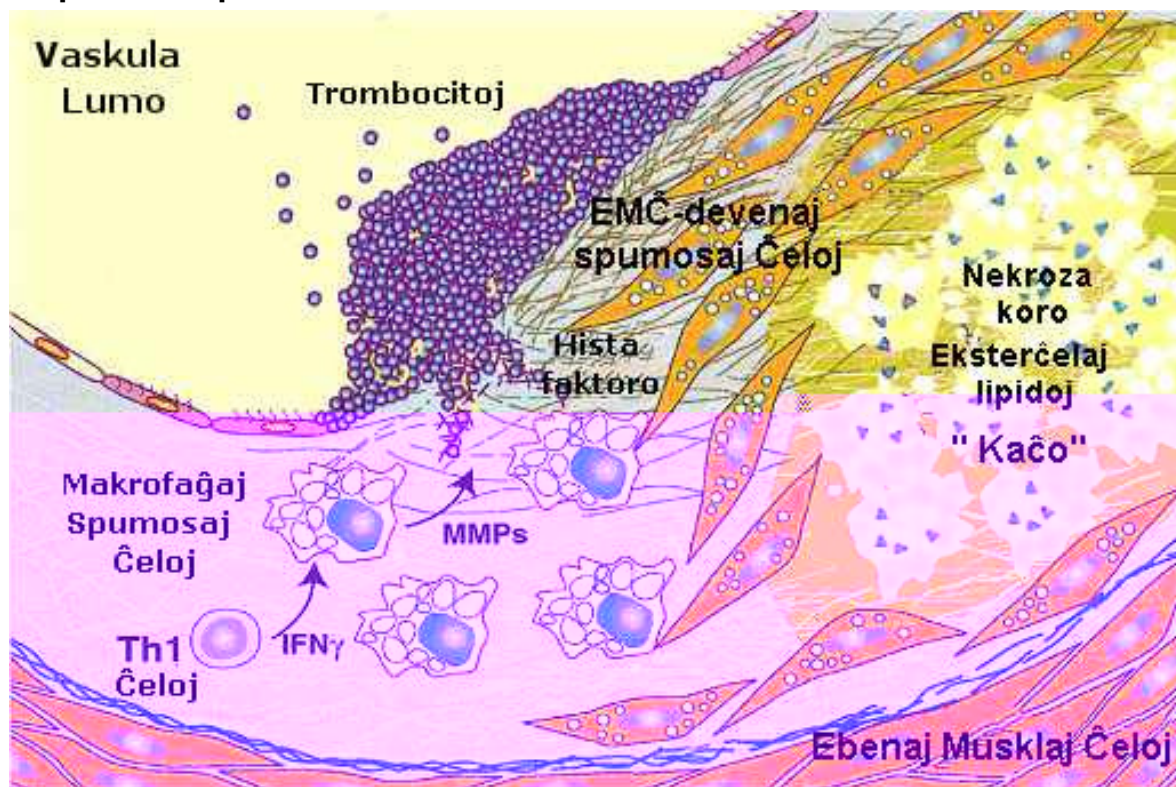
<sup>27</sup> DR-A : Dekotiga Receptoro, (Angle, SR-A por Scavenger receptor A

<sup>28</sup> MG 36 : maturaĝa gabo (Angle : CD 36 por cluster of differentiation

La makrofaĝoj havas surface antigenojn devenantajn el apreturo je la kaptitaj MDLj. Tiu elmeto je la antigenoj induktas varbadon kaj la T-limfoĉela aktivado (Ross 1999).

La aktivigitaj limfoĉeloj tiam protuktas multajn diversajn citokinojn por kaj kontraŭ-inflamajn enpariete. Tiuj molekuloj interalie stimulas la obliĝon de la ebenaj musklaj ĉeloj kaj ilia migrado de la medio al la intimo. Tiuj ebenaj musklaj ĉeloj unavice detruas la eksterĉelan matricon por povi multobliĝi kaj kapti la MDLjn tiel partoprenantan al spumoza ĉela formado. Dum ilia multobliĝo en la intima matrico, ili perdas ilian kunstreĉan fenotipon kaj akiras sekretan fenotipon kiu rolas tiam stabiligantan rolon por la plako per sintezo je proteinoj por la eksterĉela matrico (fibrinogeno, kolageno kaj proteoglikanoj.) Tiuj proteinoj kovras la ateroman plakon kiel fibra kapsulo (Ross 1999 ; Glass et JL Witztum 2001). Alimaniere, la T-limfoĉeloj, la endoteliaj ĉeloj, la makrofaĝoj kaj la ebenaj musklaj ĉeloj, ĉiuj esprimas MG40n kaj MG40Ln. La interago ĉelo-ĉelo per ligo de la proteino MG40L kun ĝia receptoro MG40 ankaŭ grave rolas por la plaka pligrandiĝo ĉar ĝi induktas la sintezon je multaj molekuloj aterogenemaj. Tiuj ateroskerozigemaj faktoroj inkludas inflamajn citokinojn, metaloproteinazojn (MMPs) kiuj detruas la eksterĉelan matricon kaj malstabilas la plakon kaj la hista trombosiga faktoro (Mach, Schönbeck, et Libby 1998). Nu, la varbo kaj la aktivado je la limfoĉeloj Th1 kaj Th2 plifortigas la inflamon kaj stimulas la multobliĝon kaj la migron de la ebenaj musklaj ĉeloj (Figuro 12).

## La plaka rompo



**Figuro 13 : Malstabiligo kaj rompo de la ateroma plako (Glass et JL Witztum 2001)**

La spumozaj ĉeloj devenante el makrofaĝoj kaj ebenaj musklaj ĉeloj ekapoptozas kaj formas lipidon kaj nekrozan plakon nestabila. La metaloproteinasoj (MMPj) produktitaj de la makrofaĝoj detruas la eksterĉelan matricon (Galis et al., 1994). Dum la plaka rompo, la pro-trombozaj faktoroj kiel la histia faktoroj (HT) induktas la formadon de la trombuso (IFN $\gamma$  : interferono  $\gamma$ ).

La plaka rompo kaŭzitas de malekvilibro inter hemodinamikaj fortoj kies plako estas submetita kaj ĝia propra solideco.

La ateromaj plakoj eblus esti la sidejo por intensaj apoptosaj procezoj (Alain Tedgui et Ziad Mallat 2004). La apoptozo ekaperas en ĉiaj ĉeloj. Ĉefe la makrofaĝoj kaj la T-limfoĉeloj viktimas sed la endoteliaj ĉeloj kaj la musklaj povus ankaŭ esti trafitaj (Tricot et al. 2000). La kaŭzantaj faktoroj de la ĉela apoptozo estas diversaj. La programa ĉela morto povas esti induktata ĉu per rektaj ĉelaj interagoj ĉu per citokinagoj ĉu ankaŭ pro venena akumulado je MDL oksiditaj en la spumozaj ĉeloj (makrofaĝoj kaj ebenaj musklaj ĉeloj)(Glass et JL Witztum 2001)(Figuro 13).

En la arterio de plenkeskulo, renovigo, la apoptozo kaj la mitozo de la ebenaj musklaj ĉeloj normale estas malfortaj. Ateromplake, komplementaj faktoroj ĉeestas tia, kia inflamaj citokinoj kiuj degradas la racion inter la ĉela multobliĝo kaj apoptozo.

La konsekvanco je la EMCa apoptozo estas diskutataj. La EMCa multobliĝo estas rekonata kiel fundamenta etapo dum la pligrandigo de la plako, la apoptozo je tiuj ĉeloj tiuetape povus havi benefikan efekton, limitante ilian multobliĝon. Tamen, dum plimalfruaj stadoj, kiam la lipida korpo estas pligrava, ilia apoptozo povus malpliigota la produkton da tipo-I-kolageno, malfortigante kaj malstabiligante la plakon, redikante la fibrokovraĵan dikecon. Plie, la apoptozaj korpoj akumuliĝus kaj estus la origino de la plaka calciĝado. Alie, le apoptozante EMC kaj la apoptozaj korpoj, montrante ilian membranajn fosfatidilserinojn en la eksterĉela medio, akiras fortan produktan eblon je trombino kaj tiel plialtigus la trombozan hazardon (Kockx et Herman 2000 ; Rössig, Dimmeler, et Zeiher 2001).

La rolo je la makrofaĝa apoptozo dum la pligrandigo kaj la rompo de la ateroma plako estas tre diskutata. La makrofaĝa apoptozo povus redukti la metaloproteazan aktivan kaj do, reduktinta la kolaĝenan detruon, favorante plakostabilon, plifortante la fibrokovraĵon. Dum fiziologiajn kondiciojn, la apoptozaj korpoj estas fagocititaj de la najboraj ĉeloj. Tamen, studo « in vivo » sugestas la estanton de nenormaloj dum la forestiga procezo de la apoptozaj ĉeloj el la ateromajn plakojn. La oksiditaj fosfolipidoj kaj la antikorpoj direktitaj kontraŭ ilin, inhibus per konkuro la rekonon kaj la fagocitoson je la apoptozaj ĉeloj de la makrofaĝoj (Chang et al. 1999).

Alimaniere, la apoptozo de la makrofaĝoj transformigitaj spumozajn ĉelojn pro akumulado de libera ĥolesterolo, reduktus la kapton de apoptozaj korpoj tiu, kiu partprenus al pliigo de la tromba hazardo (Kockx et Herman 2000). La apoptozaj korpoj ne absorbitaj ekiĝas duan nekrosan liberante en la medio ilian enhavon, pliigante la plakan trombozemecon (Stoneman et Bennett 2004).

Do, eblus ke la apoptozo de la makrofaĝoj kaŭzas pozitivajn aŭ negativajn konsekvencojn kiu okazas frue aŭ malfrue dum la plaka pligrandiĝo. Ĉiutempe ke la eksterĉelaj kondicioj permesas bonan klirencan per fagocitozo, la apoptozo je makrofaĝoj estas positiva ĉar ĝi plibonigas la plakostabilon, kontraue, ekde la klirencan nesufiĉas, la apoptozo de makrofaĝoj havas negativan kaj gravan rolon por la plakmalforteco, pliige la diko de la lipida kaj nekrosa korpo (Toussaint et al. 2003)(Tabas 2004).

Tiufaze, kiam la fibrokovraĵo estas redikita kaj ke la lipida korpo estas granda, la rompohazardo estas gravega. Kiam la rompo ekk okazas, la protrombika enhavo de la lesio sange kontaktas la faktoron kaj ekigas koagulĉenreakcion/ sekvas simptoma iĥemio aŭ ne antaŭe.

La plakorompo, tamen, ne estas la unika fina vojo kondukante al trombozo. La surfaca erozio de la luma endotelio de la plako estus la kaŭzo je 40% de la arteria trombozo (Virmani et al. 2000)

## **Konkludoj**

La ateroskleroza estas kompleksa inflama patologio kiu iĝos pli kaj pli grava kaj mortega dum la oksidentiĝo de la manĝo ĉie en la mondo. Tiu-ĉi patologio estas kunligita kun la ne malpli grava malsano nomata diabeto. Pro la sociaj kaj ekonomiaj konsekvencoj, la antaŭhaltigo de tiuj malsanoj estas gravega. La unuaj kieloj por antaŭhaltigi la malsanojn, estas ŝanĝi la manĝkielon kaj sportemigi la popolojn. Kiam estas tro malfrue, eblas prizorgi la patologion per ĥirurgio ĉu korona pontvojo por la koro ĉu per stento.

## **Bibliografio**

Abu-Soud, Husam M, Ratan Gachhui, Frank M Raushel, et Dennis J Stuehr. 1997. The ferrous-dioxy complex of neuronal nitric oxide synthase. Divergent effects of L-arginine and tetrahydrobiopterin on its stability. *Journal of Biological Chemistry* 272, no. 28 (Juillet): 17349-53.

Alberts, B, D Bray, J Lewis, M Raff, K Roberts, et J.D Watson. 1994. *Molecular biology of the cell*. 3<sup>ed</sup>. Garland publishing. <http://www.pdf-searcher.com/pdf/alberts-bray-download.html>.

Altieri, R J, J W Olson, et M N Gillespie. 1986. Altered pulmonary vascular smooth muscle responsiveness in monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 236, no. 2 (Février): 390-395.

Andries, LJ, DL Brutsaert, et SU Sys. 1998. Nonuniformity of endothelial constitutive nitric oxide synthase distribution in cardiac endothelium. *Circulation research* 82, no. 2 (Février): 195-203.

Berglund, L, et Ramakrishnan. 2004. Lipoprotein(a): an elusive cardiovascular risk factor. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 24, no. 12 (Décembre): 2219-26.

Berliner, JA, M Navab, AM Fogelman, JS Frank, LL Demer, PA Edwards, AD Weston, et AJ Lusis. 1995. Atherosclerosis : Basic Mechanisms. *Circulation* 91, no. 9 (Mai): 2488-96.

Campbell, WB, DD Gebremedhin, Pf Pratt, et Dr Harder. 1996. Identification of epoxyeicosatrienoic acids as endothelium-derived hyperpolarizing factors. *Circulation research* 78, no. 3 (Mars): 415-23.

Chang, M K, C Bergmark, A Laurila, S Hörkkö, K H Han, P Friedman, E A Dennis, et J L Witztum. 1999. Monoclonal antibodies against oxidized low-density lipoprotein bind to apoptotic cells and inhibit their phagocytosis by elicited macrophages: evidence that oxidation-specific epitopes mediate macrophage recognition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96, no. 11 (Mai 25): 6353-6358.

Chassignole, J. 1999. *En finir avec l'infarctus*. Stock, Paris.

Chen, PF, AL Tsai, et KK Wu. 1997. Mutation of Glu-361 in human endothelial nitric oxide synthase selectively abolishes l-arginine binding without perturbing the behavior of heme and other redox centers. *Journal of Biological Chemistry* 272, no. 10 (Mars): 6114-8.

Chisolm, G M, et D Steinberg. 2000. The oxidative modification hypothesis of atherogenesis: an overview. *Free Radical Biology & Medicine* 28, no. 12 (Juin 15): 1815-1826.

Couet, J, T Okamoto, T Ikezu, et MP Lisanti. Identification of peptide and protein ligands for the caveolin-scaffolding domain. Implications for the interaction of caveolin with caveolae-associated proteins. *Journal of Biological Chemistry* 272, no. 10: 6525-33.

Escalante, B, W C Sessa, J R Falck, P Yadagiri, et M L Schwartzman. 1989. Vasoactivity of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid is dependent on metabolism by cyclooxygenase. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 248, no. 1 (Janvier): 229-232.

Fleming, I, UR Michaelis, D Bredenkötter, B Fisslthaler, F Dehghani, RP Brandes, et R Busse. 2001. Endothelium-derived hyperpolarizing factor synthase (Cytochrome P450 2C9) is a functionally significant source of reactive oxygen species in coronary arteries. *Circulation research* 88, no. 1 (Janvier): 44-51.

Furchgott, RF, et JV Zawadzki. 1980. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288, no. 5789 (Novembre): 373-6.

Fuster, V, ZA Fayad, et JJ Badimon. 1999. Acute coronary syndromes: biology. *Lancet* 353, no. Suppl 2 (Juin): SII5-9.

Garcia-Cardena, G, P Martasek, BS Masters, PM Skidd, J Couet, MP Lisanti, et WC Sessa. 1997. Dissecting the interaction between nitric oxide synthase (NOS) and caveolin. Functional significance of the nos caveolin binding domain in vivo. *Journal of Biological Chemistry* 272, no. 41 (Octobre): 25437-40.

Glass, CK, et JL Witztum. 2001. Atherosclerosis. the road ahead. *Cell* 104, no. 4 (Février): 503-16.

Hecketsweiler, Bernadette, et Philippe Hecketsweiler. 2004. *Voyage en biochimie: Circuits en biochimie humaine, nutritionnelle et métabolique*. Elsevier Masson.

Hoebel, BG, E Steyrer, et WF Graier. 1998. Origin and function of epoxyeicosatrienoic acids in vascular endothelial cells: more than just endothelium-derived hyperpolarizing factor? *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 25, no. 10 (Octobre): 826-30.

Hu, S, et HS Kim. 1993. Activation of K<sup>+</sup> channel in vascular smooth muscles by cytochrome P450 metabolites of arachidonic acid. *European journal of pharmacology* 230, no. 2 (Janvier): 215-21.

Huo, Y, et K Ley. 2001. Adhesion molecules and atherogenesis. *Acta Physiologica Scandinavica* 173, no. 1 (Septembre): 35-43.

Ignarro, LJ. 1990. Nitric oxide. A novel signal transduction mechanism for transcellular communication. *Hypertension* 16, no. 5 (Novembre): 477-83.

Jones, G, et JV Hurley. 1984. The effect of prostacyclin on the adhesion of leucocytes to injured vascular endothelium. *The Journal of pathology* 142, no. 1 (Janvier): 51-9.

Kimura, S, Y Kasuya, T Sawamura, O Shinmi, Y Sugita, M Yanagisawa, K Goto, et T Masaki. 1988. Structure-activity relationships of endothelin: importance of the C-terminal moiety. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 156, no. 3 (Novembre 15): 1182-1186.

Kockx, M M, et A G Herman. 2000. Apoptosis in atherosclerosis: beneficial or detrimental? *Cardiovascular Research* 45, no. 3 (Février): 736-746.

Kukreja, R C, H A Kontos, M L Hess, et E F Ellis. 1986. PGH synthase and lipoxygenase generate superoxide in the presence of NADH or NADPH. *Circulation Research* 59, no. 6 (Décembre): 612-619.

List, BM, B Klösch, C Völker, AC Gorren, WC Sessa, ER Werner, WR Kukovetz, K Schmidt, et B Mayer. 1997. Characterization of bovine endothelial nitric oxide synthase as a homodimer with down-regulated uncoupled NADPH oxidase activity. Tetrahydrobiopterin binding kinetics and role of heme in dimerization. *The Biochemical journal* 323, no. Pt 1 (Avril): 159-65.

Lüscher, T F, C M Boulanger, Y Dohi, et Z H Yang. 1992. Endothelium-derived contracting factors. *Hypertension* 19, no. 2 (Février): 117-130.

Mach, F, U Schönbeck, et P Libby. 1998. CD40 signaling in vascular cells: a key role in atherosclerosis? *Atherosclerosis* 137 Suppl (Avril): S89-95.

Malek, A M, S L Alper, et S Izumo. 1999. Hemodynamic shear stress and its role in

atherosclerosis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 282, no. 21 (Décembre 1): 2035-2042.

Michel, JB, O Feron, K Sase, P Pradhakar, et T Michel. 1997. Caveolin versus calmodulin: Counterbalancing allosteric modulators of endothelial nitric oxide synthase. *Journal of Biological Chemistry* 272, no. 41 (Octobre): 25907-12.

Miller, V M, et P M Vanhoutte. 1985. Endothelium-dependent contractions to arachidonic acid are mediated by products of cyclooxygenase. *The American Journal of Physiology* 248, no. 4 Pt 2 (Avril): H432-437.

Moncada, S, et J R Vane. 1979. Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood-vessel walls. *The New England Journal of Medicine* 300, no. 20 (Mai 17): 1142-1147. doi:10.1056/NEJM197905173002006.

Moussard, Christian. 2006. *Biochimie structurale et métabolique*. De Boeck Université.  
Munsch, B, G Lizard, S Gueldry, et P Gambert. 1995. Agents inducing cell death of the vascular wall. *Annales de biologie clinique* 53, no. 9: 473-80.

Napoli, C, FP D'Armiento, FP Mancini, A Postiglione, JL Witztum, G Palumbo, et W Palinski. 1997. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *The Journal of Clinical Investigation* 100, no. 11 (Décembre): 2680-2690.

Nielsen, L B. 1996. Transfer of low density lipoprotein into the arterial wall and risk of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 123, no. 1-2 (Juin): 1-15.

Obara, K, M Koide, et K Nakayama. 2002. 20-Hydroxyeicosatetraenoic acid potentiates stretch-induced contraction of canine basilar artery via PKC alpha-mediated inhibition of KCa channel. *British journal of pharmacology* 137, no. 8 (Décembre): 1362-70.

Okamoto, T, A Schlegel, PE Scherer, et MP Lisanti. 1998. Caveolins, a family of scaffolding proteins for organizing "preassembled signaling complexes" at the plasma membrane. *Journal of Biological Chemistry* 273, no. 10 (Mars): 5419-22.

OMS. 2003. OMS | Publications rapport annuel 2003. <http://www.who.int/publications/fr/>.  
Palmer, RM, AG Ferrige, et S Moncada. 1987. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327, no. 6122 (Juin): 524-6.

Raman, CS, P Martasek, V Kral, BS Masters, et TL Poulos. 1998. Crystal structure of constitutive endothelial nitric oxide synthase: a paradigm for pterin function involving a novel metal center. *Cell* 95, no. 7 (Décembre): 939-50.

Retter, Susanne. Vergleich von Quantitativen Messmethoden zur Bestimmung von High-Density-Lipoprotein-Cholesterin und Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin im Serum. Text.Thesis.Doctoral. <http://ub-ed.ub.uni-greifswald.de/opus/volltexte/2008/472/>.

Ross, R. 1999. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *American Heart Journal* 138, no. 5 Pt 2 (Novembre): S419-20.

Rössig, L, S Dimmeler, et A M Zeiher. 2001. Apoptosis in the vascular wall and atherosclerosis. *Basic Research in Cardiology* 96, no. 1 (Février): 11-22.

Rubanyi, GM, et PM Vanhoutte. 1985. Hypoxia releases a vasoconstrictor substance from the canine vascular endothelium. *Journal de physiologie*

Vanhoutte, PM. 2003. Endothelial control of vasomotor function: from health to coronary disease. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 67, no. 7 (Juillet): 572-5.

Virmani, R, F D Kolodgie, A P Burke, A Farb, et S M Schwartz. 2000. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 20, no. 5 (Mai): 1262-1275.

Wiltzum, JL, et D Steinberg. 1991. Role of oxidized low lipoprotein in atherogenesis. *The Journal of Clinical Investigation* 88, no. 6 (Décembre): 1785-92.

Yanagisawa, M, H Kurihara, S Kimura, K Goto, et T Masaki. 1988. A novel peptide vasoconstrictor, endothelin, is produced by vascular endothelium and modulates smooth muscle Ca<sup>2+</sup> channels. *Journal of Hypertension. Supplement: Official Journal of the International Society of Hypertension* 6, no. 4 (Décembre): S188-191.

Yang, Z H, L von Segesser, E Bauer, P Stulz, M Turina, et T F Lüscher. 1991. Different activation of the endothelial L-arginine and cyclooxygenase pathway in the human internal mammary artery and saphenous vein. *Circulation Research* 68, no. 1 (Janvier): 52-60.

Yoshizumi, M, H Kurihara, T Morita, T Yamashita, Y Oh-hashii, T Sugiyama, F Takaku, M Yanagisawa, T Masaki, et Y Yazaki. 1990. Interleukin 1 increases the production of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 166, no. 1 (Janvier 15): 324-329.