

گردآورنده: علمازاده

التهاب، تصلب شریان و بیماری انسداد شریان اکلیلی قلب

تحقیق اخیر نشان داده که التهاب نقشی کلیدی در بیماری انسداد شریان کرونری قلب (CAD) و دیگر حالات تصلب شریان، ایفا میکند. سلول های ایمن بر ضایعه های اولیه ی تصلب شریان چیره میشوند، مولکول های تاثیر گذار آنها میزان پیشرفت آسیب های مربوطه را شتاب می دهند، و فعال شدن التهاب میتواند باعث سندرون های انسداد شریان کرونری قلب حاد باشد. این پیش زمینه نقش انسداد را در آسیب شناسی

CAD

مربوط به تصلب شریان بارزتر و مشخص تر میگردد. دلایل این گونه برشمرده می شوند که، تصلب شریان، دلیل اصلی

وقوع

CAD

، یک بیماری التهابی است که در آن مکانیزیم های ایمن با عوامل خطر متابولیکی که باعث شروع، گسترش و فعال سازی ضایعه ها در رگ های شریانی هستند، فعل و انفعال واکنش می دهند.

یک دهه پیش از این، با درمان چربی خون مفرط و فشار خون بالا انتظار میرفت که تا پایان قرن بیستم، آثار مخرب CAD را از بین ببرد. به هر حال، اخیراً پیش بینی خوش بینانه نیاز به بازبینی مجدد داشته است. این گونه انتظار می رود که بیماری های قلبی عروقی دلیل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان طی 15 سال اخیر باشند و نیز باعث افزایش شیوع در کشورهای پیشرفته و اروپای شرقی بشوند و وقوع چاقی و دیابت را جهان غرب افزایش دهند.

بیماری های قلبی عروقی باعث 38 درصد از همه ی مرگ و میرها در امریکای شمالی می باشند و رایج ترین دلیل مرگ و میر در مردان اروپایی زیر 65 سال و دومین دلیل رایج مرگ و میر در زنان هستند. این حقایق ما را مجبور میکند که، دوباره بیماری های قلبی عروقی را بررسی کنیم و استراتژی های جدیدی برای پیش بینی، پیشگیری و درمان در نظر بگیریم.

خصوصیات اصلی آسیب های تصلب شریان:

آسیب های مربوط به تصلب شریان وضخیم شدگیهای مرضی نامتقارن مربوط به داخلی ترین لایه ی ورید، یعنی همان

ابنتیما، هستند. آنها، شامل، سلول ها، عناصر مربوط به غشاء اتصال، چربی ها، دپریس (آخال) می شوند. یافته های ایمن و التهابی BLOOD-BOME بخش مهمی از آتروم را تشکیل می دهند: پس مانده ای که، سلول ماهیچه ای نرم و آندوتلیال عروقی می باشد. آتروم توسط یک رگه ی چرب یعنی انبار شدن سلول های مملو از چربی در زیر آندوتلیال ایجاد میشود. بیشتر این سلولهای موجود در رگه چرب، با بعضی از سلول های T، درشت خوار هستند. رگه های چربی که در افراد جوان رایج هستند، هرگز باعث علائم بیماری نمی شوند و ممکن است به سمت آتروم پیشرفت کنند و سرانجام محو شوند. در مرکز آتروم سلول های فوم و قطره های کوچک چربی برون سلولی یک ناحیه مرکزی را شکل می دهند که توسط کلاهکی از سلول های ماهیچه ای نرم و یک ماتریکس غنی از کلاژن احاطه میشود.

سلول های T درشت خوارها، ماستوسیت ها مخصوصاً در ناحیه شانه جایی که آتروم رشد میکند، فراوان هستند بسیاری از سلولهای ایمن نشانه هائی از فعال بودن و تولید سیتوکین های التهابی را به نمایش میگذارند. انفارکتوس میوکارد وفتی اتفاق می افتد که، فرآیند آتروماتوس از طریق انسداد شریان اکلیلی قلب مانع جریان خون بشود. قبلاً این گونه تصور میشد که، باریک شدن لومینال پیشرونده از طرف رشد سلول های عضله ای نرم موجود در پلاک، دلیل اصلی انفارکتوس باشد. مطالعات آنژیوگرافیک ضایعه های کالپویت را معین کرده که، باعث انسداد مجرائی بارز و عمده نمی شدند و اکنون مشخص است که، فعال بودن پلاک بیشتر از حالت تنگی، خون است و انفارکتوس را سرعت می بخشد. اسپاسم انسداد شریان اکلیلی قلب ممکن است در برخی حوزه ها به دام بیافتند

ولی بیشتر دلائل التهاب، به خاطر شکل گیری یک ترومبوس انسدادگر بر روی سطح پلاک می باشد. دو دلیل عمده که باعث ایجاد ترومبوسیس رگ کرونری می شود. پارگی پلاک (کژنه) و فرسایش آندوتلیال، پارگی پلاک کژند که در 60 تا 70 درصد از حالات قابل مشاهده است، خطرناک است، زیرا مواد پروترومبوتیک را از طرف مرکز پلاک به خون منتقل میکند فلیپیداها، عامل غشائی، مولکول غشائی، مولکول های ماتریکسی چسبنده ی پلاکت دارد.

پارگی ها ترجیحاً در جائیکه دریچه ی فیبروس نازک و در بخش از جاها خراب است، ایجاد میشوند. در این محل ها، یافته های (سلولهای) ایمن فعال شده، بسیار فراوان میباشند. آنها مولکول های التهابی فراوان و آنزیمهای پروتئولیتیک را تولید میکنند که میتوانند کلاهک را ضعیف کند و سلولها را در مرکز فعال نماید که باعث میشود پلاک پایدار را به یک ساختار آسیب پذیر و غیر پایدار منتقل کند که میتواند گسیخته شود، و ترومبوس را القاء کند و یکسندرم انسداد شریان اکلیلی قلب حاد را نتیجه دهد. برای فهمیدن اینکه چگونه این مورد روی می دهد، ما باید مراحل کلیدی را که از یک دیواره ی شریانی نرمال به پلاک تصلب شریان مستعد به پارگی منتبج میشود تعیین و مشخص نماییم.

سیر تغییر پلاک تصلب شریان مستعد به پارگی

مدل های مربوط به موش کردن باژن سرو کار دارند:

تحقیقات بالینی، مطالعات جمعیتی و آزمایشات مربوط به نمونه سلول های آزمایشگاهی، نشانه های مهمی را برای پاتوژنسیس تصلب شریان فراهم نموده اند. در هر حال آزمایشات در حیوانات می بایست مراحل پاتوژنتیک را تشریح

کنند و میزان آسیب دیدگی رامعین نمایند. تصلب شریان در موشهای آزمایشگاهی و با وجود شرایط معمولی و نرمال ایجاد نمیشود.

حذف ژن موردنظر برای آپولیپوپروتئین ها منجر به تصلب شریان خود به خود بی اختیار و چربی خون مفرط سخت و حاد میشود. تصلب شریان در موش هائی که دارای کمبود لیپوپروتئین با چگالی پائین بودند، گزارش میشود، مخصوصاً وقتی که موش ها رژیم غذایی پرچربی را مصرف کنند. می توان این موشهای بیمار را برای مطالعه ی رابطه ی بین تصلب شریان و چربی خون مفرط و دستیابی به اثرات دیگر ژن ها و تولیدات ژنی بر روی این شرایط مورد استفاده قرار داد. با انجام عمل لقاح بین این موشها با موشهای بیمار که دارای کمبود سلولهای منظم کننده ی ایمنی هستند. ممکن است نقش مکانیزمهای التهابی و ایمنی شناسی در تصلب شریان آشکار و مشخص شود. یافته ها در این چنین نمونه ها تا آنجا که ممکن است باید توسط مطالعات مربوط به بافت ها و سلولهای بدن انسان اثبات و تأیید شوند. پس یافته های کنونی ما درباره ی تصلب شریان بر روی ترکیبی از تحقیق در حیوانات و آزمایشگاههای سلولی، تحلیل ضایعه های مربوط به انسانف تحقیقات بالینی بیماران با سندرم های انسداد شریان اکلیلی قلب حاد و مطالعات همه گیری شناسی cad، آزمایش می شود.

فعال سازی وضبط و نگهداری لیپوپروتئین سلول های ایمن

نقش فعال سازی آندوتلیال، مولکولهای چسبنده، chemokineها، تحقیقات در انسان های و حیوانات نشان داده اند که، چربی خون مفرط باعث فعال سازی کانونی و متمرکز آندوتلیال در شریان ای با اندازه ی متوسط و بزرگ می شود. نگهداری و جذب LDL در درون لایه ی شریانی یک واکنش التهابی را در دیواره ی رگ شریانی به کار می اندازد

شکل 2

اثر فعال سازی جذب LDL روی التهاب در رگ شریانی

تعدیل و اصلاح LDL از طریق اکسایش یا هجوم آنزیمی در درون لایه منجر به رهاسازی فسفولیپیدها میشود که میتواند سلول های آندوتلیال که ترجیها در مکان های سختی جریان خون موجود هستند. الگوهای مربوط به جریان خون به طور عمده

برای بخش های متعدد تصلب شریان در جریان هستند، که باعث پیدایش مولکول های چسبنده به مقدار زیاد، وژنهای التهابی توسط سلول های آندوتلیال می شوند. پس سختی جریان خون و انبار شدن چربی های ممکن است یک فرآیند التهابی را در شریان به کار بیاندازد

پلاکت خونی اولین سلول خونی است که، در حالت فعال ساز یا آندوتلیال ملحق میشود. گلیکوپروتئین های 1B و 11B/11B مربوط

به آن مولکول های سطح را روی سلول آندوتلیال به کار میگردند، که ممکن است با فعال سازی آندوتلیال مشارکت داشته باشد. جلوگیری از چسبیدن پلاکت خونی، جذب لئوکوسایت و تصلب شریان را در موشهای مبتلا به چربی خون مفرط، ایجاد میکند. سلولهای آندوتلیال فعال شده انواع بسیاری از مولکول های چسبنده ی لئوکوسایت را نمایان می کنند، که باعث می شود سلولهای خون در طول سطح عروق بچرخند تا در محل فعال سازی بچسبند. چونکه مولکول چسبنده ی سلول عروقی به طور عمده در واکنش با چربی خون مفرط به مقدار زیاد منظم شده می باشد، سلول هائی که برای vcam-1

محرک های گیرنده ها را حمل میکند، به این سایت ها می چسبند (شکل 2، 3، 4) وقتی که یکبار سلولهای خون به مکان مورد نظر متصل شدند

chemokine

های تولید شده در درون لایه اساسی و اصلی، آنها را تحریک می کنند تا در خلال پیوندگاههای اینتوندوتلیال و داخل فضای بین آندوتلیال جا به جا شوند. الغاء و بطلان ژنیتیکی یا انسداد فارماکواوژیک مربوط chemokine

های مشخص و معین و مولکولهای چسبنده برای سلولهای تک هسته ای از تصلب شریان در موشها جلوگیری میکند.

درشت خوار در پلاک های توسعه یافته:

سی توکین یا عامل رشد کرده ی تولید شده در درون لایه ملتهب و عامل تحریک کننده ی مجموعه ی درشت خوار، مونوسیت ها را بر می انگیزد که به پلاک ها وارد میشوند تا داخل درشت متمایز وجدا شوند. شکل 3 نقش التهاب درشتخوار مربوط به درشتخوار این مرحله برای ایجاد تصلب شریان حیاتی است و با منظم سازی سطح بالایی گیرنده های مربوط به الگوی تشخیصی مورد نظر برای ایمنی ذاتی مرتبط است، که شامل گیرنده های اسکارنگو و گیرنده های زنگ مانند (ناقوس مانند) میشود.

گیرنده های اسکاوونگر یک مقدار وسیع از مولکول ها و مولکولهای بدون ذرات رابا الگوهای مولکولی پاتوژن مانند، درونی و باطنی میکنند. اندوتوکسین های باکتریائی، فراک منت ها سلول اپوتوتیک و ذرات ldl اکسایش یافته همگی در نظر گرفته می شود و در خلال این مسیر گذرگاهی نابود می گردند. اگر کلسترول استخراج شده از دفع ذرات ldl

اکسید شده نتواند از یاخته به یک فضای کافی جابه جا شود، به عنوان ریزقطره های سیتوسولیک انبار می گردد. در نهایت سلول به داخل یک سلول فوم مانند، یک سلول پروتوتیبیکال در تصلب شریان منتقل می شود. گیرنده های ناقوس مانند نیز مولکول های را با الگوهای مولکولی پاتوژن مانند، ولی بر ضد گیرنده های اسکاوونگر محصور می کنند: آنها می توانند یک علامت مربوط به کاسکاورا به کار بیاندازد که منجر به فعال سازی سلول می شود. درشت خوار فعال شده سیتوکین های التهابی پروتئاز و مولکول های رادیکالی نیتروژن و اکسیژن سیتوتاکسیک را تولید می نماید. اثرات مشابه در سلولهای دندریت ماستوسیت ها و سلولهای آندوتلیال دیده می شوند که گیرنده های ناقوس مانند را نیز نمایان میکنند. به علاوه

پروتئین 60
heat-shockو ذرات
ldl

اکسایش یافته ی مربوط به بدن انسان ممکن است. این گیرنده ها را فعال کنند. سلول های موجود در ضایعه های مربوط به تصلب شریان انسان، طیفی از گیرنده های ناقوس مانند را نمایان می سازد، التهاب پلاک ممکن است تا حدودی به این مسیر بستگی داشته باشد. برای تأیید این نکته، حذف ژنتیکی یک مولکول در گیرنده ی ناقوس که در طی مسیر علامت دهی انجام می دهد، از تصلب شریان در موشهای apoe جلوگیری میکند.

یافته های سلول های ایمن شامل سلول های T، سلول های دندریت ارائه دهنده ی آنتی ژن، مونوسایتها، درشت خوارها، ماستوسیت ها می شوند، و یافته های متنوع پاترول شامل شریان های دارای تصلب شریان می باشند، که در جستجوی آنتی ژن هستند. مواد ترشح شده از سلول شریان وجود دارد. این چنین مواد ترشح شده به طور عمده سلول های cd4+t

هستند، که آنتی ژن های پروتئینی که برای آنها به عنوان محدوده ی فرگمنت ها به مولکولهای عضو کلاس 11 بزرگ و پیچیده ی سازگاری بافتی ارائه می شوند را می توانند تشخیص دهند. شکل 4

سلولهای ldl با cd4+t اکسید شده ی ژن های مرتبط با بیماری واکنش می دهند و پروتئین heat-shock و پروتئین های کلامیو یا از ضایعه های بدن انسان ایجاد شده اند. یک زیرگروه کوچک از سلول

و نابودگر طبیعی سلول

در آسیب های جدید متداول می باشد. نابودگرهای طبیعی سلول

، آنتی ژن های لیپید را تشخیص می دهند و فعال سازی آنها تصلب شریان را در موشهای بیمار APOE

افزایش میدهد. سلولهای CD8+T

محدود شده توسط آنتی ژن های کلاس I

MAC

نیز در آسیب های مربوط به تصلب شریان آشکار و نمایان هستند. این سلول ها به طور عمده آنتی ژن های ویروسی را تشخیص می دهند، که ممکن است در ضایعه ها وجود داشته باشند. فعال سازی سلول های CD8+T

در موشهای بیمار

Apoe

می تواند سبب مرگ سلولهای شریانی شود و تصلب شریان را تشدید کند. وقتی گیرنده ی آنتی ژن سلول

توسط آنتی ژن مسدود می شود، کاسکاد فعال سازی در پیدایش گروهی از سینتوکین هاف مولکول های سطح سلول ، آزمیما نتیجه می شود. در موش های اینبود دو واکنش استرومیتیکال می تواند استخراج شود. واکنش مربوط به کمک

دهنده ی

t

نوع یک در شت خوارها را فعال میکند و یک واکنش التهابی شبیه به حساسیت فوق المعاده ی با تاخیر و به طور عمده ساز و کارهایی را در دفاع برضد پاتوژن های درون سلولی، به کار می اندازند. واکنش کمک دهنده ی

t

نوع 2 یکنوع التهاب آلرژیک را از خود نشان می دهد. اگر چه سیستم
th1-th2

در بدن انسان بیشتر تغییر پذیر است، ولی الگوی کلی مشابه با آن می باشد. ضایعه تصلب شریان شامل سی توکنی هائی می شود که یک واکنش از نمایند. اینترفرون

R

کارآئی عملکرد آنتی ژنه و ترکیب افزودنی و تکمیلی مربوط به عامل نکروسیس
(NECROSIS)

تومور سیتوکین های التهابی و اینترلئوکین را بهبود میدهد. با عمل کردن همه ی عوامل باهم این سیتوکین ها تولید بسیاری از مولکولهای سیتوتاکسیک و التهابی را در درشت خوارها و سلولهای عروقی تحریک میکنند. همه این فعالیت ها باعث بیشتر شدن تصلب شریان می شود.

حقیقتاً موش های بیمار APOE، که کمبود اینترفرون دارند ویا در گیرنده های آنها نقص و کمبودی وجود دارد از توسعه و ایجاد تصلب شریان، در آنها جلوگیری میشود. به طور مشابه وقتی از گسترش بیماری کاسته می شود که از مسیر

th1

از نظر دارو شناسی یا ژنتیکی در حیوانات، جلوگیری به عمل آید. سیتوکین های مسیر

TH2

می توانندعکس المعمل های ایمن ضد تصلب شریان را بهبود بخشند. در هر حال آنها با شکل گیری آنورسیم ها بوسیله ی

آنزیمهای الاستولیتیک نیز ممکن است همکاری داشته باشند. پس از تعویض واکنش ایمن تصلب شریان از

TH1

به

TH2

الزاماً منجر به کاهش بیماری عروقی نمی شود. سیتوکین های

T-CELL

باعث تولید مقادیر زیادی از مولکول ها می شود که در کاسکاد سیتوکین جاری هستند(شکل 5).

درنتیجه، سطوح افزایش یافته ی اینترلئوکین و پروتئین فعال

C

امکان دارد که در گردش خون در فضای پیرامون بدن، مشاهده شوند. این گونه است که فعال سازی تعداد محدودی از یاخته های (سلولی) ایمن می تواند یک کاسکاد نیرومند راهم در شکل دادن ضایعه وهم در حالت سیستماتیک، به کار اندازد.

عوامل های ضدالتهابی و فعالیت بیماری

منظم کننده ی نیرومند، درون شبکه ی ایمن که به عنوان عوامل حفاظت گر در تصلب شریان عمل میکند، ایجاد شده است. آنها شامل دروسیتوکین ضدالتهابی، اینترلئوکین 10 و عامل انتقال رشد \square میشوند. واکنش های مربوط به پادتن متابولیک نیز بانظم ایمن مشارکت دارند. هدف ومقصود قراردادن ژنها یا منع بازداری از دارو شناختی مرتبط با اینترلئوکین

10، باعث بدتر شدن تصلب شریان در موشهای مبتلا به چربی خون مفرط می شود و انسداد شریان اکلیلی قلب را بدتر و شدیدتر مینماید. **المغاء و بطلان علامت دهی**

GF-

□

در سلول

T

یک فتوتیپ

PHENOTYPE

مورد توجه را با گسترش سریع آسیب های تصلب شریانی غیر پایدار و بزرگ در اختیار می گذارد. این اثرات نشان میدهند که مصونیت و ایمن بودن توسط اعتدال در سلول

t

بوسیله

TGF-B

و اینتولئوکین 10 تحت جلوگیری از توان بخشی قرار دارد و دیگر اینکه حذف این موانع بر تصلب شریان فرآیند مورد نظر را شتاب میدهد. سلولهای

□

که پادتن تولید می کنند، با وجود اینکه در ضایعه ها به مقدار زیاد وجود ندارند، ولی با فعالیت ضد تصلب شریان، احتمالاً به عنوان نتیجه ای از پادتن های خاص ضد آنتی ژن های پلاک با انعقاد پادتن ها به گیرنده های

fc

بازدارنده یاسیتوکنی هائی که توسط سلولهای

□

تولید شدند، مشارکت دارند. به طور قابل توجهی اشخاصی که عمل طحال برداری را انجام داده اند، نه تنها قابلیت عفونت های جلال رودرو بین التهاب و متابولیسم تعادل بین فعالیت التهابی و ضد التهابی میزان پیشرفت تصلب شریان را کنترل می کند. عوامل متابولیک ممکن است این فرآیند را در بسیاری از روش ها و شکل ها، تحت تاثیر قرار دهد.

سلولهای B طحال به طور مختص بازدارنده های موثر تصلب شریان هستند که احتمالاً به این دلیل اینگونه است که پادتن های طبیعی معینی توسط برخی از این سلولهای تولید شده که فسفریل کولین که یک مولکول موجود در

LDL

اکسایش شده ی غشاهای سلول و دیواره ی سلول می باشد، را تشخیص میدهد. این پادتن ها با حذف

LDL

اکسایش شده و سلولهای مرده و نیز به علاوه برای دفاع کردن برضد عفونت های مشارکت دارند.

به وضوح، آنها با از بین بردن اسید در رگ شریانی که گروهی از سلولهای ایمن شده را به کار میگیرد، مشارکت دارند.

بیشتر اینکه، بافت چرب بیماران مبتلا به سندروم متابولیک و چاقی مفرط، سیتوکین های التهابی و مخصوصاً عامل مرگ بافت تومور و اینتولئوکین 6 (INTERLEUKIN) را تولید میکند.

شکل 5

کاسکاد سیتوکینی <<adipokine>> سیتوکینهای بافت چرب که شامل لیپتین، آدیپونکتین و زیستین میشوند- نیز ممکن است پاسخ های التهابی را در سراسر بدن موجود زنده تحت تاثیر قرار دهند. در نهایت، مولکولهای که در طی پیش اکسایشی لپید در بیماری تصلب شریان ایجاد شدند، می توانند حالت حفاظتی را همراه با عکس العمل های التهابی القا نمایند.

عفونت و cad

بسیاری از تحقیقات، عفونت ها را با تصلب شریان و cad مرتبط دانسته اند.

عبارهای افزایش یافته ی پادتن ها برمندکلامیدیا در بیماران مبتلا به cad یافت شد و اینگونه تصور میشد که این میکروب باعث تصلب شریان میشود. در هر حال عفونت در حیوانات باعث تصلب شریان نمی شود، اگرچه که میزان پیشرفت بیماری و فعالیت پلاک راتحریک مینماید. این می تواند هم بخاطر یک عمل صریح در پلاک ها یا کنترل کردن علامت دهی به وسیله ی متعادل گرهای التهابی باشد. پیروی از الگوی مولکولی در بین آنتی ژن های و مولکولهای بدن انسان ممکن است با فعال سازی التهاب مشارکت داشته باشد. به هر حال بسیاری از آزمون های باز دارنده ی آنتی بادی، که شامل دو مورد گزارش شده در موضوع این ژورنال میشوند، نسبت به جلوگیری از سندرم های انسداد شریان اکلیلی قلبی حاد توسط آنتی بیوتیک موردنظر c ناتوان ماندند، که این بیانگر این است که عفونت دلیل عمده ای برای این سندرم ها نمی باشد. ویروسهای خانواده ی هرپس نیز امکان مشارکت در cad را دارند. ویروس در ضایعه ها یافت می شود، که می تواند ایمن و نیز فعالیت سلول عروقی ماژوله شده و تصلب شریان آزمایشی را افزایش دهد. داده های بالینی نقش مهمی را برای در تصلب شریان وابسته به تراکاشت به دلیل عدم پذیرش پیوند بافت، دلالت میکنند. تحقیقات بیشتر باید تعیین کنند که آیا ویروس در بیشتر شکل های رایج شامل میشود یا نه.

چون بسیاری از انواع پاتوژن ها با cad همکاری دارند، غیر محتمل است که یک میکروب به تنهایی باعث تصلب شریان شود

مکانیزیم های پارگی پلاک

چه چیزی باعث می شود تا ضایعه تصلب شریان ساکن از هم گسیخته شود؟

درشت خوار فعال، سلول های T ماستوسیت موجود در سایت های گسیختگی پلاک، انواع گوناگونی از مولکولها را تولید میکنند. سیتوکین ها، پروتئازها، عوامل انعقاد خون رادیکالها و مولکولهای رنگ گردان که میتوانند آسیب ها را ثابت نکنند. آنها مانع شکل گیری کلاهک های فیبروس می شوند و به کلاژن در کلاهک حمله مینمایند و باعث شکل گیری ترومبوس می شوند. همه ی این عکس العمل ها به طور قابل تصور می توانند فعال سازی و پارگی پلاک، و خون بست، القا کنند. دو نوع از پروتئازها به نوار اجر کننده ی کلیه ی در فعال سازی پلاک د ر نظر گرفته شده اند:

متالوپروتئیناس ها (mmps) (metalloproteinases)

پروتئازهای سیستمین بسیاری از اعضای این خانواده ی آنزیمها در پلاک به وقوع می پیوندند و ممکن است ماتریکس آنرا کاهش دهند. فعالیت mmp در بسیاری از سطوح کنترل میشود. سیتوکین های التهابی باعث پیدایش ژنهای mmp می شوند، پلاسمین (plasmin)

باعث فعال سازی پروفرم های این آنزیمها می شود و پروتئین بازدارنده، عملکرد آنها را فرو می نشاند و از شدت آن میکاهد. به طور مشابه پروتئازهای سیستمین توسط سیتوکین های معین و القا و تحریک می شوند و توسط بازدارنده هائی به نام سیتاتین بررسی می شوند. بسیاری از این مولکولهای نقش وظایف فاطعی را در شکل گیری آنوریسم ها ایفا می نمایند، همان طور که توسط آزمایشهای موجود در موشهای مورد آزمایش ژنی نشان داده شد. در هر حال تحقیقات مکانیستیک در مولکولهای تصلب شریان نتایج پیچیده ای را نشان داده اند، که با کاهش mmps

معین در مقایسه با افزایش اندازه ی ضایعه ها همراه بود. در همان موقع این آنزیمها به طور آشکار ترکیب پلاک را تحت تاثیر قرار میدهند. پس آنها ممکن است اهداف درمان شناسی پارگی را به نمایش بگذارند. تحقیق پارگی پلاک در مولکولهای حیوانات در تعیین نقش این پروتئازها در فعال سازی پلاک و انفارکتوس ماهیچه ی قلبی، مفید خواهد بود.

شاخص سیستمیک التهاب (آماس)

فرآیند التهابی در رنگ شریانی دارای تصلب شریان ممکن است منجر به سطوح خون افزایش یافته ی مرتبط با سیتوکین های التهابی و دیگر واکنش گره های فاز حاد، شود.

سطوح پروتئین واکنشی c و اینتولینوکین 6-interleukin در بیماران قبلا به آنژین غیر پایدار و انفارکتوس ماهیچه ی قلب، که همراه با پیش بینی به بدتر شدن بیماری همراه است، بالا می رود. سطوح دیگر شاخص های التهابی نیز در این بیماران افزایش می یابد که شامل موارد زیر میشوند، فیبرینوژن، اینتولینوکین 7، اینتولینوکین 8، لیگاند cd40

قابل حل، و پنتاکسین مرتبط با پروتئین واکنشی c

. سطوح پروتئین واکنشی c

در بیماران مبتلا به آنژین غیر پایدار، وضعیتی که احتمالاً به ترومبوس انسداد شریان اکلیلی قلب مرتبط با پلاک های تصلب

شریان، بستگی دارد، ولی نه در رآنهائی که مبتلا به آنژین متغییر ایجاد شده توسط اسپاسم عروق هستند افزایش می یابد و بالما می گیرد. پس سطوح پروتئین واکنشی

افزایش یافته، که در بیماران مبتلا به سندروم های انسداد شریان اکلیلی قلب مرسوم است، حتما التهاب و آماس را در شریان اکلیلی قلب بیشتر از ماهیچه ی قلب کم خون بازتاب می نماید. سلول های

فعال شده نیز این گونه عمل می کنند و زیر گروههای سلول های

التهابی در خون بیماران مبتلا به سندرم های انسداد شریان المکیلی قلب، افزایش می یابند. در کل این یافته ها بیان می کند که، با سطوح در گردش، شاخص های التهابی دوره ی بالینی وضعیت مورد نظر را منعکس مینمایند.

شاخص های التهابی وخطر cad

اگر چه درجه ی التهاب (آماس) فعال در پلاک های کژنه های فعال شده ی بیماران مبتلا به سندرم های انسداد شریان اکلیلی قلب حاد، افزایش می یابد، ولی غیر فعال کردن واکنش التهاب، پلاک های نهفته را مشخص مینماید. این چنین ضایعه ها واسطه های التهابی را درون چرخه ی سیستماتیک، آزاد میگردانند. سطح پروتئین واکنش گر C افزایش یافته به حد اعتدال و متوسط بر روی ارزیابی ایمن با حساسیت بالا، یک عامل خطر مستقل برای

در یک جمعیت سالم می باشد. اینکه آیا این تست برای برگزیدن افراد بدون علائم بیماری استفاده شود، بانه در شبیه و ابهام است. دیگر مقیاس های واکنش گزهای فاز حاد که شامل میزان ته نشینی و رسوب گذاری اریتوسیتات و سطوح فیوینوزن و دیگر پروتئین های پلاسما می شود نیز اطلاعاتی راجع به خطر التهابی

فراهم می آورند همان طور که سطوح گردش مربوط به مولکول های چسبنده ی قابل حل مثل مولکولهای چسبنده ی درون سلول قابل حل

قابل حل و سلکسین

قابل حل، فعالیت دارند؛ که توسط سلولهای یاخته های فعال شده، به جریان می افتند .

شاخص های التهابی متفاوتت با فعالیت های بیولوژیک متفاوت، با خطر آماری cad آنرا غیر محتمل می گرداند که، پروتئین واکنش گر دیگر شاخص ها، در حقیقت باعث ایجاد بیماری بشود. در عوض، همه ی آنها فرآیند التهابی محلی و موضعی در رگ شریانی و شاید در دیگر بافت ها منعکس می کنند. تحقیقات بیشتری نیاز است تا نقش این مولکول ها را به عنوان شاخص های خطر و نیز همکاری کننده های مرتبط میزان پیشرفت بیماری، آشکار گردانیم.

فرصت های مربوط به درمان شناسی

دانشی که تصلب شریان یک بیماری التهابی است، فرصت های جدیدی را برای پیشگیری و درمان cad پیشنهاد میکند. سرکوب گری ایمنی محکم وقوی یا عامل های ضد التهابی می توانند درمان های جزائی را برای سندرم های انسداد شریان اکلیلی قلب ارائه دهند. برای پیشگیری طولانی مدت تصلب شریان یک رهیافت خاص دیگر مورد دلخواه است، مثل واکسیناسیون (مایه کوبی) با آنتی ژن های مرتبط با بیماری. نتایج آزمایشی در هر دوی این محدوده ها، قابل تحسین است. در اوهای سرکوب گر ایمنی سیلکوسپورین و سیورلیموس فعالیت سلولهای

t

و در سطوح بالا، تکثیر ماهیچه ی نرم را، مختل می کنند. آنها از ضایعه های درون لایه ای جلوگیری می کنند و استنت های سیولولیسوسکوت شده در حال حاضر برای پیشگیری از رستنوسیس بعد از آنژیوگرافی استفاده می شوند. اینکه آیا این خانواده ی ترکیبات می توان در سندرم های انسداد شریان اکلیلی قلب حاد استفاده شود، هنوز ناشناخته و مجهول است. ترکیبات ضد التهابی، شامل بازدارنده های سیلکسیژناز 2 و دیگر بازدارنده های مربوط به ترکیب می شوند. و وضعیت پیچیده است، ولی در هر حال چون که از فعالیت آنزیمها توسط این چنین ترکیباتی جلوگیری شده، در تولید ایکوسانوئیدهای پروترومبوتیک توسط پلاکت ها و ترکیب آندوتلیال ضد یافته های اخیر مربوط به افزایش بروز بیماری رخدادهای قلبی عروقی در بیماران که با دوفکوکسیب بازدارنده ی سیکلوکسیژناز درمان شدند، میزان پیچیدگی زیست شناختی ایکوسانوئید را ثابت می کند و نیاز برای یک رهیافت هوشمند را برای استفاده از این نوع ترکیبات ضد التهابی در بیماران مبتلا به بیماری های قلبی عروقی، نشان می دهد.

به طور قابل ملاحظه استاتین های پائین آورنده ی لیپید دارای ملزومات ضد التهابی هستند. آنها در بین مهمترین اثرات چند اثری استاتین، هستند. این پروتئین ها احتمالاً از قابلیت استاتین برای جلوگیری از شکل گیری اسید مولونیک نتیجه می شوند. تولیدات ترشحی این مولکول تنها به تولید نهائی و کلسترول محدود نمی شود. بلکه بسیاری از روش های متعادل ایزوپونوئید که توسط لیپیدها برای متصل شدن به بسیاری از مولکول های دارای خاصیت علامت دهی درون سلولی استفاده می شوند، نیز شامل این مورد هستند. افزونه ی آنزیمی ایزوپرنوئید برای پروتئین های درون سلولی فعالیت بسیاری از مسیرهای علامت دهی را که شامل تقسیم سلولی و حضور آنتی ژن می شود را کنترل میکند. به علاوه سلول کلسترول کاهش یافته در غشاء های سلول های قرارگرفته در معرض استاتین ها ممکن است. با جمع شدن گیرنده های آنتی ژن سلول در طی فعال سازی ایمن، مداخله نمایند. بسیاری از اثرات مفید استاتین احتمالاً به خاطر فعالیت ضد التهابی است. مثلاً التهاب مغز خود ایمن آزمایشی آملیوریت های اتورواستاتین و یک آزمون بالینی جدید ثابت کرد که، اتورواستاتین اثرات مفیدی در بیماران مبتلا به التهاب مفصلی روماتیسمی دارد. این احتمالاً به خاطر ظرفیت استاتین برای جلوگیری از فعال سازی سلول

T

وابسته به آنتی ژن می باشد. دیگر عوامل مهم شامل تولید اکسید نیتریک آندوتلیال و فیوینو لیسین می شود که هر دوی آنها با استاتین ها افزایش می یابند. و فعالیت پلاکت که کاهش می یابد. جلوگیری از التهاب به پائین آمدن لیپید به عنوان اثر سودمند استاتین ها بر روی

cad

اضافه می گردد. همان طور که اخیراً در دو آزمون بالینی بیماران مبتلا به تصلب شریان و

cad

ثابت شد. در این تحقیق ها کاهش التهاب در خلال درمان استاتین موارد حاصل شده ی بالینی را مستقل از کاهش در سطوح کلسترول سرم بدن، بهبود می بخشد. در نهایت واکسیناسیون یک رهیافت جذاب برای بر انگیختن ایمنی می باشد. در آزمایشات انجام شده روی حیوانات، تصلب شریان توسط واکسیناسیون با

ldl

اکسید شده باکتری محتوی فسفولیپیدهای توصیف شده مشخص یا پروتئین heat-shock

کاهش یافت. این احتمالاً به خاطر بر انگیزی پادتن های حفاظتی یا سلول های

t

می باشد در هر حال فراهم سازی آنتی ژن بهتر، باید ایجاد گردد و دانش مکانیستیک بیشتری پیش از این رویکرد و رهیافت می تواند در بدن انسان امتحان گردد.

در نتیجه، دانش جدید راجع به التهاب در cad، دریچه جدیدی به سوی آسیب شناسی آن فراهم کرد که که فرصت های جدیدی را برای تشخیص و پیش بینی، ارائه کرده است. دیگر اینکه احتمالاً منجر به درمان های جدید برای این بیماری های تهدید کننده ی زندگی و سلامتی انسان و موجودات زنده، میگردد.