


Νεότεροι παθογενετικοί μηχανισμοί στην υπέρταση. Ο ρόλος της φυσικής ανοσίας μέσω των υποδοχέων TOLL-LIKE

Α. Λαζαρίδης
Κ. Μαστρογιάννης
Ο. Παυλίδου
Ν. Κυριαζίδου

Κ. Γούλας
Σ. Δούμα
Ε. Γκαλιαγκούση

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι μία ετερογενής νόσος με πολύπλοκη αιτιολογία. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν τον ρόλο της χρόνιας, χαμηλού βαθμού υποκλινικής φλεγμονής που πυροδοτείται και συντηρείται από το ανοσοποιητικό σύστημα, ως έναν κύριο παθογενετικό μηχανισμό της νόσου. Οι υποδοχείς Toll-like (TLRs) αποτελούν κύριους εκπροσώπους της φυσικής ανοσίας που εκφράζονται τόσο σε ανοσολογικά όσο και σε μη ανοσολογικά κύτταρα του κεντρικού νευρικού, αγγειακού και νεφρικού συστήματος, τα κύρια συστήματα που εμπλέκονται στην παθογένεση της ΑΥ. Πολυάριθμα δεδομένα από πειραματικά μοντέλα στην ΑΥ έχουν δείξει αυξημένη ενεργοποίηση του σηματοδοτικού καταρράκτη των TLRs, γεγονός το οποίο συνδέεται με την πρόκληση μίας έκδηλης φλεγμονώδους αντίδρασης με επακόλουθη εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, οξειδωτικού στρες και τελικά υπερτασικής αγγειακής βλάβης. Η παρούσα ανασκόπηση εστιάζει στον ρόλο της φυσικής ανοσίας ως πιθανού παθογενετικού μηχανισμού στην ΑΥ μέσω της ενεργοποίησης των TLRs και της πρόκλησης αγγειακής φλεγμονής και βλάβης.

 **Λέξεις-κλειδιά:** υποδοχείς Toll-like, φυσική ανοσία, φλεγμονή, υπέρταση, αγγειακή βλάβη.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί την κύρια αιτία καρδιαγγειακής νόσου και θνητότητας που παρουσιάζει συνεχή και ανεξάρτητη συσχέτιση με τα καρδιαγγειακά συμβάματα, ξεπερνώντας όλους τους άλλους παράγοντες κινδύνου όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερχοληστερόλαια^{1,2}. Ο επιπολασμός της ΑΥ ανέρχεται στο 30%-45% του ενήλικου πληθυσμού και η ΑΥ ευθύνεται για 10 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως, με αποτέλεσμα να αποτελεί έναν μείζονα κίνδυνο για τη δημόσια υγεία³.

Η ΑΥ είναι μία εξαιρετικά ετερογενής νόσος με πολυ-παραγοντική αιτιολογία στην οποία εμπλέ-

κονται πολυάριθμοι παθογενετικοί μηχανισμοί⁴. Τα τελευταία χρόνια, η χρόνια, χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή που πυροδοτείται και συντηρείται από το ανοσοποιητικό σύστημα, έχει προταθεί ως ένας κεντρικός αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός της νόσου^{5,6}. Σε αυτό το πλαίσιο, πολυάριθμα δεδομένα έχουν αναδείξει τον ρόλο της ανοσίας στην παθογένεση της ΑΥ. Ωστόσο, μολονότι ο ρόλος της επίκτητης ανοσίας έχει περιγραφεί λεπτομερώς, ο ρόλος της φυσικής ανοσίας που αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού και τον εναρκτήριο πυροδοτικό μηχανισμό της φλεγμονώδους αντίδρασης, δεν είναι καλά μελετημένος⁷.

Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

✉ **Αλληλογραφία:** Ευγενία Γκαλιαγκούση, Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, 56403, Θεσσαλονίκη
• Τηλ./fax: +30 210 746 2566 • E-mail: eugalant@yahoo.com

Προς αυτή την κατεύθυνση, πολλαπλές μελέτες έχουν αναδείξει τον ρόλο των υποδοχέων Toll-like (TLRs), ως κύριων μεσολαβητών της φυσικής ανοσίας, στην ενεργοποίηση και διατήρηση της φλεγμονής, του οξειδωτικού στρες και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, τα οποία συνιστούν μείζονες παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της αγγειακής βλάβης στην ΑΥ⁸⁻¹⁰. Στην παρούσα ανασκόπηση, θα αναλυθεί η συμβολή της φυσικής ανοσίας στην παθογένεση της ΑΥ μέσω της περιγραφής του ρόλου των TLRs στη φλεγμονή και την εγκατάσταση υπερτασικής αγγειακής βλάβης.

Φυσική ανοσία

Το ανοσοποιητικό σύστημα απαρτίζεται από τη φυσική και την επίκτητη ανοσία. Η φυσική ανοσία αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού και χαρακτηρίζεται από τη γρήγορη αλλά μη ειδική απόκριση απέναντι σε έναν μεγάλο πλην όμως καθορισμένο αριθμό αντιγόνων. Η απόκριση αυτή οδηγεί στην εμφάνιση της φλεγμονής είτε μέσω της ενεργοποίησης άμεσων μηχανισμών από τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας (π.χ. φαγοκυττάρωση, παραγωγή κυτταροκινών και χημειοκινών, ενεργοποίηση του συμπληρώματος) είτε μέσω της ενεργοποίησης της επίκτητης ανοσίας διά της αντιγονο-παρουσίασης η οποία με τη σειρά της οδηγεί στην παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), ιντερφερόνης γ και προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Τα κυριότερα κύτταρα της φυσικής ανοσίας που διεξάγουν την ανοσιακή απόκριση είναι τα φαγοκύτταρα (μακροφάγα), τα ουδετερόφιλα, τα δενδριτικά κύτταρα, τα Β λεμφοκύτταρα και τα κύτταρα φυσικοί φονείς^{5,11}. Τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας εκφράζουν τους υποδοχείς αναγνώρισης μοτίβων (Pattern Recognition Receptors, PRRs) οι οποίοι αναγνωρίζουν τα σχετιζόμενα με παθογόνο μοριακά μοτίβα (Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) και τα σχετιζόμενα με βλάβη μοριακά μοτίβα (Damage-associated molecular patterns, DAMPs).

Ο ρόλος της φυσικής ανοσίας στην παθογένεση της υπέρτασης

Παραδοσιακά, στην παθογένεση της ΑΥ κυρίαρχο ρόλο κατέχουν το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ) και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ). Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια, έχει προταθεί ο ρόλος της φλεγμονής ως ένας κεντρικός παθογενετικός μηχανισμός που συνδέει τα τρία κυριότερα όργανα-συστήματα που εμπλέκονται

στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), ειδικότερα τα αγγεία, τους νεφρούς και τον εγκέφαλο. Στο πλαίσιο αυτό, έχει αναδειχθεί η φυσική ανοσία ως ο πρωταρχικός παράγοντας που πυροδοτεί τη φλεγμονώδη αντίδραση και περαιτέρω την υπερτασική αγγειακή βλάβη. Πιο συγκεκριμένα, έχει διατυπωθεί η θεωρία ότι στο έδαφος γενετικής προδιάθεσης, ορισμένα ερεθίσματα (π.χ., αυξημένη πρόσληψη άλατος, αγγειοτενσίνη II, αλδοστερόνη, ενδοθηλίνη) αυξάνουν τη δραστηριότητα του ΣΝΣ, κατ' επέκταση προκαλώντας μικρή αύξηση της ΑΠ, η οποία με τη σειρά της επιφέρει ιστική βλάβη⁶. Η βλάβη αυτή οδηγεί στην απελευθέρωση ποικίλων ενδογενών DAMPs [π.χ., νουκλεϊκά οξέα, λιπαρά οξέα, πρωτεΐνη υψηλής κινητικότητας της ομάδας Β1 (HMGB1)]. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα DAMPs αποτελούν ένα φυσιολογικό σήμα κινδύνου που προειδοποιεί τον οργανισμό να ενεργοποιήσει τους αμυντικούς μηχανισμούς και εν προκειμένω τη φυσική ανοσία λόγω της εισβολής ενός ξένου παθογόνου⁵. Ωστόσο, στο υπερτασικό περιβάλλον, φαίνεται ότι επικρατεί εκσεσημασμένη ή/και παρατεταμένη ενεργοποίηση της φυσικής ανοσίας μέσω των DAMPs με αποτέλεσμα την εγκατάσταση μιας χρόνιας, χαμηλού βαθμού υποκλινικής φλεγμονής και οξειδωτικού στρες που οδηγούν σε αγγειακή δυσλειτουργία και εμφάνιση βλάβης στα όργανα-στόχους, τα οποία με τη σειρά τους αυξάνουν περαιτέρω την ΑΠ¹². Ακολούθως, η αύξηση αυτή της ΑΠ επιφέρει περαιτέρω ιστική βλάβη και απελευθέρωση περισσότερων DAMPs με τελικό αποτέλεσμα την εδραίωση και συντήρηση ενός φαύλου κύκλου ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος, της φλεγμονής, της αγγειακής δυσλειτουργίας και της υπερτασικής βλάβης^{13,14}.

Οι υποδοχείς Toll-like

Οι TLRs είναι τύπου I διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που ανήκουν σε μία εκ των τριών οικογενειών PRRs και αποτελούν την καλύτερα μελετημένη σηματοδοτική οδό εξ αυτών. Μέχρι σήμερα έχουν ανιχνευτεί δέκα υπότυποι TLRs στους ανθρώπους [TLR (1-10)], οι οποίοι κατατάσσονται σε δύο επιμέρους κατηγορίες ανάλογα με την εντόπισή τους: α) τους TLRs που εκφράζονται στην κυτταρική επιφάνεια (1, 2, 4-6) και β) τους ενδοκυττάρους TLRs (3, 7-10)¹⁰. Οι TLRs αποτελούν ένα από τα πρώτα και πιο σημαντικά βήματα για την έναρξη της φλεγμονώδους αντίδρασης από τη φυσική ανοσία. Η ενεργοποίησή τους από τα PAMPs ή τα DAMPs κινητοποιεί έναν ενδοκυττάριο σηματοδοτικό καταρρά-

κτη μέσω δύο διαφορετικών οδών: α) της εξαρτώμενης οδού από την πρωτεΐνη μυελοειδούς διαφοροποίησης πρωτογενούς απόκρισης 88 (MyD88) και β) της μη εξαρτώμενης από τη MyD88 οδού [(Toll/interleukin-1 receptor domain-containing adaptor protein inducing interFeron- β (TRIF)]. Και οι δύο αυτές οδοί καταλήγουν στην ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα κB (NF- κB) που με τη σειρά του κινητοποιεί την παραγωγή και απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, χημειοκινών και πολλαπλών άλλων συν-διεγερτικών παραγόντων, οι οποίοι συνολικά εδραιώνουν μια ενδοχρηστρωμένη φλεγμονώδη αντίδραση¹⁵.

Ο ρόλος των υποδοχέων Toll-like στην παθογένεση της υπέρτασης

Στο μικροπεριβάλλον της ΑΥ, υποστηρίζεται ότι οι TLRs υφίστανται εκσεσημασμένη ή/και παρατεταμένη διέγερση από τα DAMPs, γεγονός που οδηγεί σε μία υπερβολική, μεσολαβούμενη από τη φυσική ανοσία φλεγμονώδη αντίδραση με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση αγγειακής βλάβης. Αξίζει να σημειωθεί ότι πολυάριθμα δεδομένα έχουν δείξει ευρήματα αυξημένης έκφρασης και ενεργοποίησης των TLRs τόσο σε κύτταρα της φυσικής ανοσίας όσο και σε πολλαπλά άλλα μη ανοσολογικά κύτταρα των αγγείων, των νεφρών και του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), δηλαδή των τριών κυριότερων συστημάτων που εμπλέκονται στην παθογένεση και παθοφυσιολογία της ΑΥ^{9,10,16,17} (Πίνακας 1).

– Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Το ΚΝΣ κατέχει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ΑΥ μέσω της λειτουργίας του παρακοιλιακού πυρήνα του υποθαλάμου (PVN). Ο PVN θεωρείται ένα από τα πιο σημαντικά όργανα που εμπλέκονται στη συμπαθητική ρύθμιση της ΑΠ, τη λειτουργία των τασεοϋποδοχέων και την ομοιοστασία των σωματικών υγρών¹⁸. Επιπρόσθετα, η αγγειοτενσίνη II ως τμήμα του τοπικού ΣΡΑ του εγκεφάλου, ασκεί ισχυρή φλεγμονώδη δράση μέσω του PVN διεγείροντας την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και ROS. Το τελικό αποτέλεσμα είναι μια ισχυρή νευρο-φλεγμονώδη απόκριση που συνδέεται στενά με την ενεργοποίηση του ΣΝΣ και την αύξηση της ΑΠ¹⁹.

Οι TLRs διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε αυτό το περιβάλλον δεδομένου ότι αρκετά δεδομένα σε πειραματικά μοντέλα νορμότασης αλλά και ΑΥ έχουν συνδέσει την ενεργοποίησή τους στο ΚΝΣ με τη διέγερση του ΣΝΣ και την αύξηση της ΑΠ²⁰. Ειδικότερα, τα περισσότερα δεδομένα αφορούν τον TLR4 δεδομένου ότι εκφράζεται συστηματικά και σε μεγαλύτερο βαθμό στα κύτταρα του ΚΝΣ^{21,22}. Σε αυτό το πλαίσιο, έχει φανεί ότι η αυξημένη έκφραση του TLR4 στον PVN νορμοτασιακών ποντικών σχετίζεται με δυσλειτουργία του αυτονόμου συστήματος μέσω της ενεργοποίησης της μικρογλοίας, της φλεγμονής του νευρικού ιστού και του στρες του ενδοπλασματικού δικτύου. Πιο συγκεκριμένα, η ενεργοποίηση του TLR4 στο εν λόγω πείραμα οδήγησε σε σημαντική αύξηση της καρδιακής συχνότητας και

Πίνακας 1. Πειραματικά μοντέλα όπου έχει διαπιστωθεί ενεργοποίηση των TLRs και συμμετοχή τους στην παθογένεση της υπέρτασης, ταξινομημένα σύμφωνα με τους επιμέρους TLR υπότυπους και το σύστημα όπου αυτοί εκφράζονται.

Σύστημα	Υπότυπος TLR	Πειραματικά μοντέλα
Κεντρικό Νευρικό Σύστημα	TLR4	Νορμόταση ³
	TLR7	Προ-υπέρταση ²⁸
	TLR8	SHRs ^{24,25}
	TLR9	ΑΥ με χορήγηση αγγειοτενσίνης II ^{26,27}
Αγγεία	TLR2	Νορμόταση ²³
	TLR4	SHRs ³⁶⁻³⁹
	TLR9 ⁶	ΑΥ με χορήγηση αγγειοτενσίνης II ⁴⁰
Νεφροί	TLR4	ΑΥ με χορήγηση L-NAME ⁴¹
		ΑΥ με χορήγηση αγγειοτενσίνης II ⁴⁷
	TLR4	ΑΥ με χορήγηση αλδοστερόνης ⁴⁸

L-NAME: NG-nitro-L-arginine methyl ester, SHRs: spontaneously hypertensive rats, TLR: toll-like receptor

της νορεπινεφρίνης πλάσματος ενώ ταυτόχρονα μείωσε τη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού, τη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού και την ευαισθησία του αντανακλαστικού των τασεοϋποδοχέων, υποδηλώνοντας με αυτό τον τρόπο τη δυνατότητα του TLR4 να αυξήσει τη συμπαθητική δραστηριότητα στο ΚΝΣ²³. Επιπρόσθετα, σε ένα άλλο πειραματικό ζωικό μοντέλο υπερτασικών ποντικών (SHRs), διαπιστώθηκε σημαντικά αυξημένη δραστηριότητα του TLR4 στον PVN η οποία σχετίστηκε με μία αυξημένη φλεγμονώδη αντίδραση όπως αυτή υποδηλώθηκε από τα αυξημένα επίπεδα HMGB1, την αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και της επαγόμενης συνθάσης νιτρικού οξέος καθώς και την αυξημένη δραστηριότητα του παράγοντα NF-κB. Χαρακτηριστικά, η φλεγμονώδης αντίδραση περιορίστηκε μετά από θεραπεία με αντίσωμα έναντι του TLR4 και συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση των επιπέδων νορεπινεφρίνης πλάσματος και της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ)²⁴. Παρόμοια, σε ένα άλλο πειραματικό ζωικό μοντέλο SHRs, διαπιστώθηκαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα TLR4 που συνδέθηκαν με αυξημένη δραστηριότητα του παράγοντα NF-κB και των επιπέδων των προφλεγμονωδών κυτταροκινών στον PVN, φαινόμενα τα οποία υποχώρησαν μετά από τη θεραπεία με ανταγωνιστή των υποδοχέων τύπου I της αγγειοτενσίνης II, την Τελμισαρτάνη. Από κλινικής πλευράς, η θεραπεία με Τελμισαρτάνη είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική ελάττωση των επιπέδων νορεπινεφρίνης πλάσματος και της ΜΑΠ, υποδηλώνοντας έτσι την ωφέλιμη δράση της Τελμισαρτάνης μέσω αναστολής της TLR4 σηματοδότησης στον PVN²⁵.

Η συμμετοχή του TLR4 στη φλεγμονή του ΚΝΣ και την αύξηση της ΑΠ έχει καταδειχθεί και σε πειραματικά μοντέλα ΑΥ με εξωγενή χορήγηση αγγειοτενσίνης II. Ειδικότερα, σε ένα τέτοιο ζωικό μοντέλο, η παρατεταμένη έγχυση αγγειοτενσίνης II στο ΚΝΣ προκάλεσε αξιοσημείωτη αύξηση της έκφρασης και της ενεργοποίησης του TLR4 που οδήγησε σε εμφάνιση ισχυρούς φλεγμονώδους αντίδρασης με ενεργοποίηση της μικρογλοίας και του οξειδωτικού στρες. Ακολούθως, διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση της ΑΠ²⁶. Παρομοίως, σε ένα άλλο πειραματικό μοντέλο, η έγχυση αγγειοτενσίνης II οδήγησε σε δραματική αύξηση της έκφρασης του TLR4 στον PVN που συνοδεύτηκε από σημαντική αύξηση των επιπέδων των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και εκσεσημασμένη αύξηση της νορεπινεφρίνης πλάσματος και της ΜΑΠ. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε καρδιακή υπερτροφία και ελάττωση

της καρδιακής διαστολικής λειτουργίας. Αντιθέτως, ο αποκλεισμός του TLR4 οδήγησε σε σημαντική ελάττωση των επιπέδων της νορεπινεφρίνης πλάσματος και της ΜΑΠ ενώ ακόμη συνέβαλε στη μείωση της καρδιακής υπερτροφίας και στη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας²⁷.

Σε αντίθεση με τον ρόλο του TLR4 στο ΚΝΣ που είναι διεξοδικά μελετημένος, υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα στη βιβλιογραφία σχετικά με τη σημασία και τη δραστηριότητα των υπολοίπων TLRs. Σε ένα ζωικό μοντέλο προ-υπερτασικών ποντικών, η διέγερση των TLR7/8 και TLR9 με αγγειοτενσίνη II και νικοτίνη οδήγησε σε μία έκδηλη ανοσολογική φλεγμονώδη αντίδραση συνοδευόμενη από αυξημένα επίπεδα ιντερλευκινών IL-6, IL-1β. Ωστόσο, σε νορμοτασικούς ποντικούς, η χορήγηση νικοτίνης επέφερε το αντίθετο αποτέλεσμα καταστέλλοντας τη δραστηριότητα των TLRs ενώ η χορήγηση αγγειοτενσίνης II δεν είχε κανένα αποτέλεσμα²⁸.

– Αγγεία

Η αγγειακή φλεγμονή και βλάβη ως επακόλουθο του οξειδωτικού στρες και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας αποτελούν ορόσημο της ΑΥ που εκδηλώνονται από τα πρώιμα στάδια της νόσου. Δεδομένου ότι οι TLRs εκφράζονται συστηματικά στα ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων σε διάφορες αγγειακές κοίτες, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι οι σηματοδοτικές οδοί των TLRs εμπλέκονται ενεργά στην παθοφυσιολογία της αγγειακής φλεγμονής²⁹.

Προς αυτή την κατεύθυνση, αρκετά επιστημονικά δεδομένα έχουν δείξει ότι ο TLR4 προκαλεί έντονη φλεγμονώδη αντίδραση μέσω της αναστολής της δραστηριότητας αντι-οξειδωτικών ενζύμων, της ενεργοποίησης της οξειδάσης φωσφορικού δινουκλεοσιδίου νικοτιναμιδίου αδενίνης (NADPH) και της αυξημένης παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Διαμέσου αυτών των δράσεων, ο TLR4 οδηγεί στην εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, υπερπλασίας των λείων μυϊκών ινών και τελικώς αγγειακής βλάβης^{30,31}. Αντιθέτως, η απώλεια της λειτουργίας του TLR4 ασκεί προστατευτική δράση στο αγγειακό τοίχωμα λόγω της μειωμένης παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών, ελάττωσης του οξειδωτικού στρες καθώς και του αθηροσκληρωτικού φορτίου^{32,33}. Όσον αφορά άλλους υποδοχείς TLR, η δραστηριότητα του TLR2 έχει συσχετιστεί με αγγειακή δυσλειτουργία μέσω αναστολής της βιοδιαθεσιμότητας του νιτρικού οξέος (NO) και αυξημένης παραγωγής ROS³⁴. Επιπρό-

σθετα, ο TLR9 έχει πρόσφατα αναδειχθεί ως ενεργός παράγοντας στην πρόκληση αγγειακής φλεγμονής μέσω διακριτών προφλεγμονωδών και προοξειδωτικών μηχανισμών^{17,35}.

Ο ρόλος των TLRs στην πρόκληση αγγειακής φλεγμονής και βλάβης που συνδέεται με αύξηση της ΑΠ έχει καταδειχθεί σε πολυάριθμα πειραματικά μοντέλα με νορμόταση και ΑΥ. Πιο συγκεκριμένα, η βραχυχρόνια θεραπεία νορμοτασικών ποντικών με έναν αγωνιστή TLR9 συνοδεύτηκε από σημαντική αύξηση της παραγωγής ROS και μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του NO. Ως αποτέλεσμα, οι μεσεντέριες αρτηρίες μικρής αντίστασης των ποντικών εμφάνισαν λιγότερη ευαισθησία στην αγγειοδιαστολή με ακετυλοχολίνη και μεγαλύτερη τάση για σύσπαση μετά από χορήγηση νορεπινεφρίνης, ενώ ταυτόχρονα διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση στη συστολική ΑΠ (ΣΑΠ). Αντιστοίχως, σε ένα ζωικό μοντέλο SHR, η θεραπεία με ανταγωνιστή TLR9 ελάττωσε σημαντικά τη ΣΑΠ καθ' όλη τη διάρκεια του θεραπευτικού πρωτοκόλλου, ωστόσο η ΣΑΠ επέστρεψε σε επίπεδα προ θεραπείας σύντομα μετά τη διακοπή της αγωγής³⁶. Σε ένα άλλο ζωικό μοντέλο SHR, διαπιστώθηκε αυξημένη ενεργοποίηση του TLR4 που συνδέθηκε με έκδηλη ενεργοποίηση της δραστηριότητας της NADPH, έχοντας ως επακόλουθο την παραγωγή ROS και την εγκατάσταση οξειδωτικού στρες. Στην αντίθετη περίπτωση, ο αποκλεισμός του TLR4 εξάλειψε πλήρως τα φαινόμενα αυτά ενώ συγχρόνως βελτίωσε την αγγειοδιασταλτική απάντηση στην ακετυλοχολίνη, ελάττωσε την αγγειοσυσπαστική απάντηση στη φαινυλεφρίνη και οδήγησε σε αξιοσημείωτη μείωση της ΣΑΠ, της διαστολικής ΑΠ, της ΜΑΠ και της καρδιακής συχνότητας³⁷. Παρόμοια, σε ένα ακόμη ζωικό μοντέλο SHR, η αναστολή του TLR4 συνοδεύτηκε από μειωμένη παραγωγή ROS και άμβλυνση της αγγειοσυσπαστικής απάντησης στη νορεπινεφρίνη, ακολουθούμενη από ελάττωση της ΜΑΠ^{38,39}.

Περαιτέρω δεδομένα για τη συμμετοχή των TLRs στην παθογένεση της υπερτασικής αγγειακής βλάβης έχουν προκύψει από πειραματικά μοντέλα ΑΥ με εξωγενή χορήγηση αγγειοτενσίνης II, όπου έχει διαπιστωθεί ότι η χορήγηση αγγειοτενσίνης II προκαλεί αυξημένη ενεργοποίηση του TLR4, η οποία με τη σειρά της συνοδεύεται από έκδηλη παραγωγή ROS και αγγειακή δυσλειτουργία. Ειδικότερα, σε ένα τέτοιο μοντέλο, η ενεργοποίηση του TLR4 οδήγησε σε σημαντική μείωση της διαμέτρου του αυλού των μικρών μεσεντέριων αρτηριών και αύξηση τόσο του πάχους του τοιχώματος όσο και

του λόγου του τοιχώματος προς τον αυλό, ευρήματα που υποδηλώνουν αγγειακή αναδιαμόρφωση. Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε ελάττωση του αριθμού των ενδοθηλιακών και των λείων μυϊκών κυττάρων, ελαττωμένη αγγειακή διατασιμότητα και αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου, ευρήματα που συνηγορούν υπέρ αυξημένης αγγειακής σκληρίας. Από λειτουργικής άποψης, τα αγγειακά στελέχη που εκτέθηκαν σε φαινυλεφρίνη παρουσίασαν αυξημένη αγγειοσυσπαστική απάντηση που συνοδεύτηκε από αντίστοιχη αύξηση της ΣΑΠ. Αντιθέτως, η θεραπεία με ανταγωνιστή TLR4 οδήγησε σε πλήρη αντιστροφή των αποτελεσμάτων, επιβεβαιώνοντας με αυτό τον τρόπο ότι η μεσολαβούμενη από την αγγειοτενσίνη II ενεργοποίηση του TLR4 συμμετέχει ενεργά στην παθογένεση της υπερτασικής αγγειακής βλάβης επηρεάζοντας πολλαπλές δομικές, λειτουργικές και μηχανικές ιδιότητες των αγγείων⁴⁰. Τέλος, σε ένα μοντέλο πρόκλησης ΑΥ με NG-νιτρο-L-αργινίνη μεθυλεστέρα (L-NAME), ο αποκλεισμός του TLR4 συνοδεύτηκε από μειωμένη αγγειοσυσπαστική και αυξημένη αγγειοδιασταλτική απάντηση μεμονωμένων μεσεντέριων αρτηριών⁴¹.

– Νεφροί

Οι νεφροί κατέχουν ζωικό ρόλο στην παθογένεση της ΑΥ δεδομένου ότι ελέγχουν το ΣΡΑΑ, έναν από τους πιο ζωτικούς παθοφυσιολογικούς άξονες για τη ρύθμιση του ισοζυγίου των υγρών και της ΑΠ. Πρόσφατα, ένας αυξανόμενος όγκος δεδομένων έχει δείξει ότι το ΣΡΑΑ, μέσω της δράσης της αγγειοτενσίνης II, προκαλεί μία έντονη ανοσολογική φλεγμονώδη αντίδραση στους νεφρούς²². Στην πραγματικότητα, η αγγειοτενσίνη II έχει αναγνωριστεί ως ένας πολύ ισχυρός προφλεγμονώδης μεσολαβητής διεγείροντας πολυάριθμους ανοσολογικούς μηχανισμούς, το τελικό αποτέλεσμα των οποίων είναι η ανάπτυξη φλεγμονής και νεφρικής βλάβης⁴². Ένας από αυτούς τους μηχανισμούς είναι η αυξημένη ενεργοποίηση του παράγοντα NF-κB που αποτελεί κοινό παρονομαστή του σηματοδοτικού καταρράκτη των TLRs.

Οι TLRs εκφράζονται συστηματικά στα επιθηλιακά, μεσαγγειακά και σωληναριακά κύτταρα του νεφρού⁴³. Ακόμη, έχει διαπιστωθεί ότι η έκφραση του TLR4 αυξάνεται σημαντικά με τη χορήγηση αγγειοτενσίνης II σε ποικίλα μοντέλα νεφρικής νόσου⁴⁴. Επακόλουθη ενεργοποίηση του TLR4 συμβάλλει ενεργά στην παραγωγή του παράγοντα NF-κB και χημειοκινών κι εντέλει στην εγκατάσταση νεφρικής φλεγμονής και ίνωσης^{45,46}.

Παρά το γεγονός ότι τα διαθέσιμα δεδομένα συνδέουν τους TLRs με τη νεφρική βλάβη, επί του παρόντος, ο ρόλος τους δεν έχει εξακριβωθεί πλήρως και τα διαθέσιμα δεδομένα είναι λίγα. Πρόσφατα, σε ένα ζωικό μοντέλο ΑΥ με εξωγενή χορήγηση αγγειοτενσίνης II, οι ποντικοί με έλλειψη TLR4 δεν εκδήλωσαν νεφρική βλάβη λόγω της ανάπτυξης ενός αντιοξειδωτικού μηχανισμού που σχετίστηκε με ελαττωμένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και δραστηριότητα των μακροφάγων καθώς και μειωμένη εμφάνιση ίνωσης. Στο ίδιο μοντέλο, η έλλειψη του TLR4 σχετίστηκε με ελαττωμένη απάντηση στην αύξηση της ΑΠ μετά από χορήγηση αγγειοτενσίνης II και με βελτίωση αρκετών νεφρικών αγγειακών δεικτών όπως η ενδο-νεφρική αγγειακή αντίσταση και η νεφρική φλοιική αιματική ροή⁴⁷. Τέλος, σε ένα μοντέλο πρόκλησης ΑΥ με χορήγηση αλδοστερόνης, η ενεργοποίηση του TLR4 σχετίστηκε με απελευθέρωση ποικίλων φλεγμονωδών μεσολαβητών προκαλώντας διαμεσο-σωληναριακή βλάβη και ίνωση ενώ, αντιθέτως, η θεραπεία με ανταγωνιστή TLR4 αντέστρεψε σε σημαντικό βαθμό αυτά τα φαινόμενα⁴⁸.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρ' όλο που η αιτιολογία της ΑΥ είναι πολυπαράγοντική και περίπλοκη, τα τελευταία χρόνια έχει υποστηριχτεί ως μηχανισμός-κλειδί στην παθογένεση της νόσου η χρόνια, χαμηλού βαθμού υποκλινική φλεγμονή, που πυροδοτείται και συντηρείται από την υπερβολική ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι TLRs αποτελούν έναν από τους κυριότερους και πρωταρχικούς μεσολαβητές της φυσικής ανοσίας οι οποίοι πυροδοτούν και συντηρούν τη φλεγμονώδη αντίδραση μέσω της επαφής με DAMPs. Στην ΑΥ, έχει διαπιστωθεί αυξημένη έκφραση και δραστηριότητα των TLRs όχι μόνο σε ανοσολογικά κύτταρα αλλά σε μη ανοσολογικά κύτταρα του ΚΝΣ, των αγγείων και των νεφρών που αποτελούν τα κυριότερα συστήματα τα οποία εμπλέκονται στην παθογένεση της νόσου. Συγχρόνως, πολυάριθμα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η ενεργοποίηση των TLRs επηρεάζει πολλαπλές δομικές, μηχανικές και λειτουργικές ιδιότητες των αγγείων, συμμετέχοντας με αυτό τον τρόπο ενεργά στην πρόκληση υπερτασικής αγγειακής βλάβης και στην αύξηση της ΑΠ. Συμπερασματικά, ο σηματοδοτικός καταρράκτης των TLRs αποτελεί έναν νέο πιθανό παθογενετικό μηχανισμό στην ΑΥ που συνδέεται στενά με την πρόκληση ανοσιακής φλεγμονής, την αγγειακή βλάβη και την αύξηση της ΑΠ και θα μπορούσε να έχει, δυνητικά, θεραπευτική αξία.

SUMMARY

A. Lazaridis, K. Mastrogiannis, O. Pavlidou, N. Kyriazidou, K. Goulas, S. Douma, E. Gkaliagkousi

Novel pathogenetic mechanisms in hypertension. The role of innate immunity through toll-like receptors

Arterial Hypertension 2021; 30: 123-130.

Arterial hypertension is a highly heterogeneous disease with a complex etiology. Recent evidence highlights the significant contribution of chronic, low-grade subclinical inflammation, triggered and sustained by excessive innate immune system activation in the pathogenesis of the disease. Toll-like receptors (TLRs) represent major effectors of innate immunity whose expression has been documented not only on immune but also on several non-immune cells located in the central nervous system, the kidneys and the vasculature which form the pathogenetic core systems operating in hypertensive disease. A concise amount of data from experimental models in hypertension has documented evidence of increased activation of the TLRs' signaling pathway, an observation linked to an apparent inflammatory reaction which results in endothelial dysfunction, oxidative stress and, finally, hypertensive vascular damage. In this review, we will try to highlight the contribution of innate immunity in the pathogenesis of hypertension by clarifying the deleterious role of TLRs in promoting inflammation and facilitating hypertensive vascular damage.

Key-words: hypertension, inflammation, innate immunity, toll-like receptors, vascular damage

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014; 380: 2224-60.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 1953-2041.
3. Forouzanfar MH, Liu P, Roth G.A, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA* 2017; 98121: 165-182.
4. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Prim*. 2018; 4: 18014.
5. Norlander AE, Madhur MS & Harrison DG. The immunology of hypertension. *J Exp Med* 2018; 215: 719.
6. Caillon A & Schiffrin EL. Role of Inflammation and Immunity in Hypertension: Recent Epidemiological,

- Laboratory, and Clinical Evidence. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18: 21.
7. Mikolajczyk TP & Guzik TJ. Adaptive Immunity in Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2019; 21.
 8. Wang Y, Song E, Bai B. & Vanhoutte PM. Toll-like receptors mediating vascular malfunction: Lessons from receptor subtypes. *Pharmacol Ther* 2016; 158: 91-100.
 9. Mccarthy CG, Gouloupoulou S, Wenceslau CF, Spitler K, Matsumoto T, Webb RC et al. Toll-like receptors and damage-associated molecular patterns: Novel links between inflammation and hypertension. *Am J Physiol Hear Circ Physiol* 2014; 306: 184-96.
 10. Gouloupoulou S, Mccarthy CG & Webb RC. Toll-like Receptors in the Vascular System: Sensing the Dangers Within. *Pharmacol Rev* 2016; 17050056: 142-167.
 11. Marshall JS, Warrington R, Watson W & Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018; 14: 1-10.
 12. Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ & Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol* 2019; 19: 517-32.
 13. McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS and Harrison DG. Inflammation, Immunity, and Hypertensive End-Organ Damage. *Circ Res* 2016; 116: 1022-33.
 14. Oneeb M, Mian R, Paradis P & Schiffrin EL. Innate Immunity in Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2014; 16: 413.
 15. Kawasaki T & Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front Immunol* 2014; 5: 1-8.
 16. Bomfim GF, Rodrigues FL & Carneiro FS. Are the innate and adaptive immune systems setting hypertension on fire? *Pharmacol Res* 2017; 117: 377-393.
 17. Mccarthy CG, Gouloupoulou S & Webb RC. Paying the Toll for Inflammation Immunoreceptor-Mediated Vascular Dysfunction in Hypertension. *Hypertension* 2019; 514-521.
 18. Dampney RA, Michelini LC, Li DP & Pan HL. Regulation of sympathetic vasomotor activity by the hypothalamic paraventricular nucleus in normotensive and hypertensive states. *Am J Physiol – Hear Circ Physiol* 2018; 315: H1200–H1214.
 19. Shi P, Diez-freire C, Jun JY, Qi Y, Katovich MJ, Srirama S, et al. Brain Microglial Cytokines in Neurogenic Hypertension. *Hypertension* 2011; 56: 297-303.
 20. Biancardi VC, Stranahan AM, Krause EG, de Kloet AD & Stern JE. Cross talk between AT1 receptors and Toll-like receptor 4 in microglia contributes to angiotensin II-derived ROS production in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 310: H404–H415.
 21. Nunes KP, de Oliveira AA, Mowry FE, Biancardi VC. Targeting TLR4 signaling pathways: can therapeutics pay the toll for hypertension? *Br J Pharmacol* 2019; 176: 1864-1879.
 22. Biancardi VC, Bomfim GF, Reis WL, Al-Gassimi S & Nunes KP. The interplay between Angiotensin II, TLR4 and hypertension. *Pharmacol Res* 2017; 120: 88-96.
 23. Masson GS, Nair AR, Dange RB, Silva-Soares PP, Michelini LC, Francis J. et al. Toll-like receptor 4 promotes autonomic dysfunction, inflammation and microglia activation in the hypothalamic paraventricular nucleus: Role of endoplasmic reticulum stress. *PLoS One* 2015; 10: 1-15.
 24. Dange RB, Agarwal D, Teruyama R & Francis J. Toll-like Receptor 4 Inhibition Within the Paraventricular Nucleus Attenuates Blood Pressure and Inflammatory Response in a Genetic Model of Hypertension. *J Neuroinflammation* 2015; 12: 31.
 25. Li HB, Li X, Huo C.J, Su Q, Guo J, Yuan ZY, et al. TLR4/MyD88/NF- κ B signaling and PPAR- γ within the paraventricular nucleus are involved in the effects of telmisartan in hypertension. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016; 305: 93-102.
 26. Ding Z, Liu S, Wang X, Khaidakov M, Fan Y, Deng X, Xiang D, Mehta LJ, et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 regulates autophagy and Toll-like receptor 4 in the brain of hypertensive mice. *J Hypertens* 2015; 33: 525-33.
 27. Dange RB, Agarwal D, Masson GS, Vila J, Wilson B, Nair A, Francis J, et al. Central blockade of TLR4 improves cardiac function and attenuates myocardial inflammation in angiotensin II-induced hypertension. *Cardiovasc Res* 2014; 103: 17-27.
 28. Sailesh CH, Chapleau MW, Legge KL, Ballas ZK, Abboud FM. Neurohormonal Modulation of the Innate Immune System is Pro-inflammatory in the Pre-hypertensive Spontaneously Hypertensive Rat, a Genetic Model of Essential Hypertension. *Circ Res* 2013; 111: 1190-7.
 29. Zhou Y, Little PJ, Downey L, Afroz R, Wu Y, Ta HT, et al. The Role of Toll-like Receptors in Atherothrombotic Cardiovascular Disease. *ACS Pharmacol Transl Sci* 2020; 3: 457-71.
 30. Nakashima T, Umemoto S, Yoshimura K, Matsuda S, Murata T, Fukai T, et al. TLR4 is a critical regulator of angiotensin II-induced vascular remodeling: the roles of extracellular SOD and NADPH oxidase. *Hypertens Res* 2015; 38: 649-55.
 31. Nunes KP, Bomfim GF, Toque HA & Webb RC. Toll-like receptor 4 (TLR4) impairs nitric oxide contributing to Angiotensin II-induced cavernosal dysfunction. *Life Sci* 2017; 4: 219-26.
 32. Liang C, Liu JTC, Wang Y, Xu A & Vanhoutte PM. Toll-Like Receptor 4 Mutation Protects Obese Mice Against Endothelial Dysfunction by Decreasing NADPH Oxidase Isoforms 1 and 4. *Arter. Thromb Vasc Biol* 2013; 777-84.
 33. Carrillo-Sepulveda MA, Spitler K, Pandey D, Berkowitz DE & Matsumoto T. Inhibition of TLR4 attenuates vascular dysfunction and oxidative stress in diabetic rats. *J Mol Med* 2015; 93: 1341-54.
 34. Speer T, Rohrer L, Blyszczuk P, Shroff R, Kuschnerus K, Krankel N, et al. Abnormal High-Density Lipoprotein Induces Endothelial Dysfunction via Activation of Toll-like Receptor-2. *Immunity* 2013; 38: 754-681.
 35. Mccarthy CG, Wenceslau CF, Ogbi S, Szasz T & Webb RC. Toll-Like Receptor 9 – Dependent AMPK a Activation Occurs via TAK1 and Contributes to RhoA / ROCK Signaling and Actin Polymerization in Vascular Smooth Muscle Cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2018; 60-71.
 36. McCarthy CG, Wenceslau CF, Gouloupoulou S, Ogbi S, Baban B, Sullivan JC et al. Circulating mitochondrial DNA and Toll-like receptor 9 are associated with vascular dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Res* 2015; 107: 119-30.

37. De Batista PR, Palacios R, Martín A, Hernanz R, Médici CT, Silva MA et al. Toll-like receptor 4 upregulation by angiotensin II contributes to hypertension and vascular dysfunction through reactive oxygen species production. *PLoS One* 2014; 9.
38. Bomfim GF, Echem C, Martins CB, Costa, TJ, Sartoretto SM, Dos Santos RA et al. Toll-like receptor 4 inhibition reduces vascular inflammation in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci* 2015; 1-7.
39. Bomfim, GF, Dos Santos RA, Oliveira MF, Giachini FR, Akamine EH, Tostes RC et al. Toll-like receptor 4 contributes to blood pressure regulation and vascular contraction in spontaneously hypertensive rats. *Clin Sci (Lond)* 2012; 122: 535-43.
40. Hernanz R, Martínez-Revelles S, Palacios R, Martín A, Cachafeiro V, Aguado A et al. Toll-like receptor 4 contributes to vascular remodelling and endothelial dysfunction in angiotensin II-induced hypertension. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 3159-76.
41. Sollinger D, Eißler R, Lorenz S, Strand S, Chmielewski S, Aoqui C et al. Damage-associated molecular pattern activated Toll-like receptor 4 signalling modulates blood pressure in l-NAME-induced hypertension. *Cardiovasc Res* 2014; 101: 464-72.
42. Xu Z, Li W, Han J, Zou C, Huang W, Yu W. Angiotensin II induces kidney inflammatory injury and fibrosis through binding to myeloid differentiation protein-2 (MD2). *Sci Rep* 2017; 1-1.
43. Mertowski S, Lipa P, Morawska I, Niedźwiedzka-Rystwej P, Bębnowska D, Hryniewicz R, et al. Toll-like receptor as a potential biomarker in renal diseases. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 1-27.
44. Nair AR, Ebenezer PJ, Saini Y. & Francis J. Angiotensin II-induced hypertensive renal inflammation is mediated through HMGB1-TLR4 signaling in rat tubulo-epithelial cells. *Exp Cell Res* 2015; 335: 238-247.
45. Souza AC, Tsuji T, Baranova IN, Bocharov AV, Wilkins KJ, Street JM, et al. TLR4 mutant mice are protected from renal fibrosis and chronic kidney disease progression. *Physiol Rep* 2015; 3: 1-12.
46. Vázquez-Carballo C, Guerrero-Hue M, García-Caballero C, Rayego-Mateos S, Opazo-Ríos, L, Morgado-Pascual JL, et al. Toll-like receptors in acute kidney injury. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 1-27.
47. Pushpakumar S, Ren L, Kundu S, Gamon A, Tyagi SC, Sen U. Toll-like Receptor 4 Deficiency Reduces Oxidative Stress and Macrophage Mediated Inflammation in *Hypertensive Kidney Sci Rep* 2017; 1-15.
48. Zhang Y, Peng W, Ao X, Dai H, Yuan L, Huang X. TAK-242, a Toll-Like Receptor 4 Antagonist, Protects against Aldosterone-Induced Cardiac and Renal Injury. *PLoS One* 2015; 10: e0142456.