



# \* Μελέτη της πρωτεΐνης «Υψηλής Κινητικότητας Ομάδα Κουτί 1» σε νεοδιαγνωσθέντες υπερτασικούς ασθενείς και συσχέτισή της με αγγειακούς δείκτες μακρο- και μικροκυκλοφορίας

**A. Λαζαρίδης<sup>1</sup>**  
**A. Μαλλιώρα<sup>1</sup>**  
**E. Γαβριηλάκη<sup>2</sup>**  
**I. Καρσοφύλλη-Ταμίσογλου<sup>3</sup>**

**Π. Δόλγυρας<sup>2</sup>**  
**N. Κολέτσος<sup>1</sup>**  
**A. Τριανταφύλλου<sup>1</sup>**  
**E. Γκαλιαγκούση<sup>1</sup>**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια έχει αναγνωριστεί ο ρόλος της χρόνιας, υποκλινικής φλεγμονής, επαγόμενης από τη φυσική και επίκτητη ανοσία, στην παθογένεση της αρτηριακής υπέρτασης και την πρόκληση αγγειακής βλάβης. Η πρωτεΐνη «υψηλής κινητικότητας ομάδα κουτί 1 (HMGB1)» εντοπίζεται κυρίως στον πυρήνα, ωστόσο σε απάντηση σε ένα ερέθισμα μπορεί να μεταφερθεί στο κυτταρόπλασμα ή εξωκυττάρια όπου ασκεί πολλαπλές βιολογικές δράσεις. Μεταξύ αυτών, η πρωτεΐνη HMGB1 μπορεί να λειτουργεί ως «μοριακό μοτίβο σχετιζόμενο με βλάβη» που διεγείρει τη φυσική ανοσία και επάγει μία ισχυρή φλεγμονώδη απάντηση. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν δεδομένα για το ρόλο της πρωτεΐνης HMGB1 στην ιδιοπαθή υπέρταση παρ' όλο που μελέτες έχουν δείξει την ενεργό συμμετοχή της στο φλεγμονώδες περιβάλλον της καρδιαγγειακής νόσου. Για το σκοπό αυτό, στην παρούσα μελέτη μετρήθηκαν τα επίπεδα της πρωτεΐνης HMGB1 σε νεοδιαγνωσθέντες υπερτασικούς ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση έναντι νορμοτασικών υγιών εθελοντών και συσχετίστηκαν με αγγειακούς παραμέτρους μακροκυκλοφορίας όπως η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) ιστρείου, η περιφερική 24ωρη ΑΠ και η αορτική πίεση καθώς και παραμέτρους μικροκυκλοφορίας όπως η δερματική μικροκυκλοφορία εκτιμώμενη με την τεχνική της «απεικόνισης κοκκιώδους αντίθεσης με λέιζερ».

**Λέξεις-κλειδιά:** μικροκυκλοφορία, ανοσία, απεικόνιση κοκκιώδους αντίθεσης με λέιζερ, φλεγμονή, υψηλής κινητικότητας ομάδα κουτί 1

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι μία εξαιρετικά πολύπλοκη και ετερογενής νόσος στην παθογένεση της οποίας εμπλέκονται πολυάριθμοι μηχανισμοί με πιο σημαντικούς την ενεργοποίηση του συστήματος της ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ)<sup>1</sup>. Τα τελευταία χρόνια ωστόσο, έχει αναδειχθεί σημαντικά ο ρόλος της χρόνιας, υποκλινικής φλεγμονής που ενεργοποιείται και συντηρείται από το ανοσοποιητικό σύστημα, ως ένας άλλος κύριος αιτιοπαθογενετικός παράγοντας<sup>2,3,4</sup>.

\* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

<sup>1</sup>Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη  
<sup>2</sup>Αιματολογική Κλινική – Μονάδα Μεταμόσχευσης, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη <sup>3</sup>Α' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Ευγενία Γκαλιαγκούση, Γενικό Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου» • Περιφερειακή οδός Θεσσαλονίκης – Νέας Ευκαρπίας, 56429, Θεσσαλονίκη, • Τηλ.: +30 2310 991 533, Fax: +30 2310 991 534 • E-mail: eugalant@yahoo.com

Το ανοσιακό σύστημα αποτελείται από τη φυσική ή μη ειδική ανοσία, που αντιπροσωπεύει την πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού και την επίκτητη ανοσία που αναπτύσσεται πιο αργά και μεσολαβεί στο όψιμο αλλά και πιο αποτελεσματικό στάδιο άμυνας<sup>5</sup>. Πολυάριθμες μελέτες έχουν υποστηρίξει ότι αμφότερα τα συστήματα προάγουν τη φλεγμονώδη απάντηση και εμπλέκονται στην παθογένεση της ΑΥ με πιο καλά μελετημένο το σύστημα της επίκτητης ανοσίας<sup>6,7,8</sup>.

Η πρωτεΐνη «υψηλής κινητικότητας ομάδα κουτί 1» (HMGB1) είναι μία πρωτεΐνη του πυρήνα των ευκαρυωτικών κυττάρων που παράγεται από τα ανοσιακά κύτταρα (μονοκύτταρα, μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα) και εντοπίζεται σε πολυάριθμα όργανα και ιστούς όπως ο λεμφικός ιστός, οι πνεύμονες, η καρδιά, ο σπλήνας, το ήπαρ και οι νεφροί. Επίσης, η πρωτεΐνη HMGB1 διαθέτει τη δυνατότητα να διαπερνά την πυρηνική μεμβράνη, επομένως μπορεί να εντοπίζεται τόσο ενδοπυρηνικά όσο και στο κυτταρόπλασμα με αποτέλεσμα να εμφανίζει μια πληθώρα βιολογικών δράσεων<sup>9,10</sup>. Ειδικότερα, εντός του πυρήνα, η πρωτεΐνη HMGB1 συνδέεται με το DNA με μη ειδικό τρόπο κι έτσι σταθεροποιεί και διατηρεί τη δομή της χρωματίνης, ενώ επίσης ελέγχει τη μεταγραφή ποικίλων γονιδίων και ρυθμίζει τη δραστηριότητα των υποδοχέων των στεροειδών ορμονών. Από την άλλη πλευρά, όταν εμφανίζεται ένα ερέθισμα συμπεριλαμβανομένων λοιμωδών παραγόντων και ενδογενών σημάτων κινδύνου όπως π.χ. βακτήρια, ιοί, ο λιποπολυσακχαρίτης ή σε περίπτωση κυτταρικού θανάτου, η πρωτεΐνη HMGB1 μεταφέρεται στο κυτταρόπλασμα ή/και εξωκυττάρια, συνδέεται με ποικίλους υποδοχείς και λειτουργεί ως «μοριακό μοτίβο σχετιζόμενο με βλάβη» (DAMP), με αποτέλεσμα να πυροδοτεί μία πληθώρα σηματοδοτικών μονοπατιών με κυρίαρχο αυτό της παραγωγής προ-φλεγμονωδών κυταροκινών και χημειοκινών από τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας<sup>10</sup>. Συνεπώς, η πρωτεΐνη HMGB1 έχει τη δυνατότητα να επάγει μια ισχυρή φλεγμονώδη απάντηση. Κατ' επέκταση, πολυάριθμες μελέτες μέχρι σήμερα έχουν αναδείξει τον ενεργό και σημαντικό ρόλο που κατέχει η HMGB1 στην παθοφυσιολογία και το φλεγμονώδες περιβάλλον της καρδιαγγειακής νόσου συμπεριλαμβανομένης της αθηροσκλήρωσης, των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, της καρδιακής υπερτροφίας και της καρδιακής ανεπάρκειας<sup>11,12</sup>.

Παρά τη στενή σχέση της πρωτεΐνης HMGB1 με τη φλεγμονή στην καρδιαγγειακή νόσο, επί του παρόντος, δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τον ρόλο της στην ιδιοπαθή ΑΥ και τα διαθέσιμα δεδομένα αφορούν μόνο περιπτώσεις πνευμονικής υπέρτασης. Για το λόγο αυτό, στην παρούσα μελέτη μετρήσαμε τα επίπεδα της πρωτεΐνης HMGB1 σε μη θεραπευόμενους ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ιδιοπαθή ΑΥ και τα συγκρίναμε με τα επίπεδα HMGB1 σε νορμοτασικά, υγιή άτομα. Επιπρόσθετα έγινε μία προσπάθεια να συσχετιστούν τα επίπεδα της πρωτεΐνης HMGB1 με αγγειακούς παραμέτρους μακροκυκλοφορίας όπως η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) ιατρείου, η 24ωρη περιφερική ΑΠ και η αορτική ΑΠ καθώς και παραμέτρους μικροκυκλοφορίας συμπεριλαμβανομένης της δερματικής μικροκυκλοφορίας.

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Στην παρούσα μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς που επισκέφτηκαν το Κέντρο Αριστείας για την Υπέρταση του Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου» καθώς και υγιείς εθελοντές.

Η διάγνωση της ιδιοπαθούς ΑΥ τέθηκε με βάση τις μετρήσεις ΑΠ ιατρείου και τις μετρήσεις από την 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ και σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης<sup>1</sup>. Η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ έγινε με τη συσκευή Mobil-O-Graph NG (IEM, Stolberg, Germany). Η συσκευή προγραμματίστηκε να μετράει την ΑΠ κάθε 20 λεπτά κατά τη διάρκεια της ημέρας (7:00-22:59) και κάθε 30 λεπτά κατά τη διάρκεια της νύχτας (23:00 με 06:59). Στη συνέχεια, οι τιμές της ΑΠ επαναπροσδιορίστηκαν με βάση τις πραγματικές ώρες ύπνου των συμμετεχόντων. Κάθε καταγραφή θεωρήθηκε έγκυρη μόνο εφόσον >70% των μετρήσεων ήταν έγκυρες. Από την ανάλυση, προέκυψαν οι μέσες τιμές περιφερικής συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ) και διαστολικής ΑΠ (ΔΑΠ) 24ώρου, ημέρας, νύχτας καθώς και οι αντίστοιχες τιμές των αορτικών πιέσεων. Η δευτεροπαθής ΑΥ, σε ασθενείς με υπόνοια από τον αρχικό κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο, αποκλείστηκε με περαιτέρω παρακλινικές και απεικονιστικές εξετάσεις.

Σε όλους τους συμμετέχοντες διενεργήθηκε βασικός εργαστηριακός έλεγχος συμπεριλαμβανομένων γενικής αίματος, βιοχημικού προφίλ (ουρία, κρεατινίνη, κάλιο, νάτριο, LDH, AST, ALT) και λιπιδαιμικού προφίλ (ολική χοληστερόλη, LDL χο-

ληστερόλη, HDL χοληστερόλη, τριγλυκερίδια). Ακολούθως, προσδιορίστηκε η πρωτεΐνη HMGB1 σε φλεβικό αίμα (ορό) με τη μέθοδο ELISA.

Τέλος, σε όλους τους συμμετέχοντες εκτιμήθηκε η δερματική μικροκυκλοφορία με την τεχνική της «απεικόνισης κοκκιώδους αντίθεσης με λέιζερ» (Laser Speckle Contrast Imaging, LSCI). Η βασική αρχή της τεχνικής LSCI περιλαμβάνει την ακτινοβολία ενός τμήματος του δερματικού ιστού με μία υπέρυθρη, συνεκτική δέση φωτός λέιζερ. Οι ακτίνες που ανακλώνται από τα ερυθρά αιμοσφαίρια που κινούνται διαρκώς στο τμήμα του δέρματος που ακτινοβολείται, προσλαμβάνονται από τον αισθητήρα μίας κάμερας υψηλής ευκρίνειας και ταχύτητας και δημιουργούν ένα παρεμβατικό, δυναμικό μοτίβο από φωτεινές και σκοτεινές περιοχές που ονομάζεται μοτίβο κοκκίωσης (speckle pattern). Οι συνεχείς μεταβολές αυτού του μοτίβου ποσοτικοποιούνται με τη βοήθεια ειδικών εξισώσεων με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός δισδιάστατου χάρτη της δερματικής μικροαγγειακής άρδευσης<sup>13,14</sup>. Η τεχνική LSCI δίνει τη δυνατότητα της δυναμικής εκτίμησης της δερματικής μικροκυκλοφορίας, σε σχεδόν αληθινό χρόνο, με μεγάλη χωρική και χρονική ανάλυση και σε μεγάλο τμήμα του δερματικού ιστού. Επίσης, στο παρόν πρωτόκολλο η τεχνική LSCI συνδυάστηκε με τη δοκιμασία της μετα-αποφρακτικής αντιδραστικής υπεραιμίας (Post-occlusive Reactive Hyperemia, PORH), γεγονός που έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει σημαντικά την επαναληψιμότητα της τεχνικής<sup>15</sup>. Η δοκιμασία PORH είναι ένα πιστοποιημένο τεστ αντιδραστικότητας (reactivity test) των μικρών αγγείων που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση των σχετικών μεταβολών της άρδευσης της δερματικής μικροκυκλοφορίας σε συνδυασμό τόσο με την τεχνική λέιζερ doppler όσο και με την τεχνική LSCI καθώς, επί του παρόντος, καμία τεχνική λέιζερ δεν παρέχει μία ακριβή μέτρηση της αιματικής ροής σε απόλυτη τιμή (δερματική αιματική ροή σε ml/min αναφορικά με τον όγκο ή το βάρος του ιστού). Η PORH συνίσταται στην αύξηση της δερματικής αιματικής ροής που προκαλείται μετά την αιφνίδια άρση μίας σύντομης αρτηριακής απόφραξης<sup>16,14</sup>. Ειδικότερα, η PORH περιλαμβάνει τρεις χρονικές περιόδους: α) τη βασική κατάσταση ηρεμίας, β) την περίοδο ισχαιμίας που προκαλείται από την απόφραξη της βραχιονίου αρτηρίας, και γ) την κορύφωση της άρδευσης που συμβαίνει εντός ολίγων δευτερολέπτων από την άρση της απόφρα-

ξης και η οποία ακολουθείται από μία περίοδο παρατεταμένης υπεραιμίας μέχρι την επάνοδο πάλι στη βασική κατάσταση ηρεμίας.

Στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες παράμετροι της δερματικής μικροκυκλοφορίας, όπως αυτές υπολογίστηκαν με ειδικό λογισμικό: 1) η ποσοστιαία αύξηση της άρδευσης της δερματικής μικροκυκλοφορίας από τη βασική κατάσταση ηρεμίας στη μέγιστη υπεραιμική τιμή (base to peak flux, %) και 2) το εύρος της PORH (PORH amplitude) που υπολογίστηκε ως η μέγιστη μείον την ελάχιστη δερματική αγγειακή αγωγιμότητα (Cutaneous Vascular Conductance, CVC). Η CVC υπολογίστηκε ως η μέση άρδευση σε κάθε χρονική περίοδο της PORH εκφρασμένη σε αυθαίρετες μονάδες άρδευσης (Laser Speckle Perfusion Units, LSPUs) διαιρεμένη προς τη μέση ΑΠ (LSPUs/mmHg).

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά συμμετείχαν στη μελέτη 80 άτομα, εκ των οποίων 55 ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη ιδιοπαθή ΑΥ χωρίς αγωγή και καρδιαγγειακές συννοσηρότητες και 25 υγιείς νορμοτασικοί που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Στην ομάδα των υπερτασικών ασθενών το ποσοστό των ανδρών ήταν 70,9% έναντι 60% στην ομάδα ελέγχου. Επίσης, οι υπερτασικοί ασθενείς δεν παρουσίασαν διαφορές ως προς τα υπόλοιπα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας ( $49,7 \pm 8,9$  vs  $48,3 \pm 8,9$ ), του δείκτη μάζας σώματος ( $28,8 \pm 4,3$  vs  $27,2 \pm 4,4$ ) και του καπνίσματος (50,9 vs 32%) (Πίνακας 1). Ακόμη, δεν παρουσιάστηκαν διαφορές στις βασικές παραμέτρους του βιοχημικού ελέγχου, συμπεριλαμβανομένων της γλυκόζης πλάσματος, της νεφρικής λειτουργίας και του λιπιδαιμικού προφίλ (Πίνακας 1). Όπως ήταν αναμενόμενο, οι υπερτασικοί ασθενείς παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερες τιμές ΑΠ ιατρείου, περιφερικής ΣΑΠ και ΔΑΠ 24ώρου, ημέρας και νύχτας καθώς και τις αντίστοιχες τιμές της αορτικής ΑΠ (Πίνακας 1).

Όσον αφορά τη μέτρηση της HMGB1, οι υπερτασικοί ασθενείς παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα HMGB1 σε σχέση με τους υγιείς νορμοτασικούς ( $3,25 \pm 1,5$  vs  $1,76 \pm 1,2$  ng/ml,  $p < 0,001$ ) (Εικόνα 1). Στη συνέχεια, τα επίπεδα HMGB1 συσχετίστηκαν με αγγειακές παραμέτρους στο σύνολο του πληθυσμού. Πιο συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε

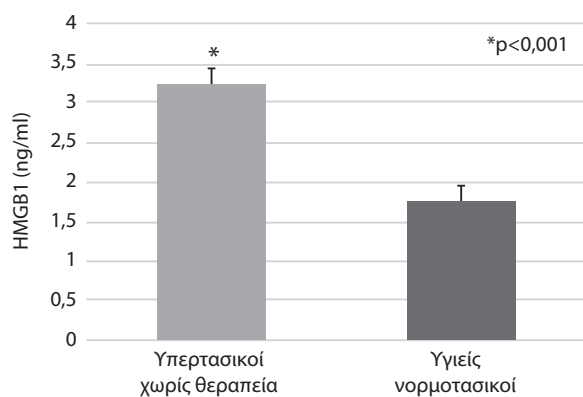
**Πίνακας 1.** Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού

	Υπερτασικοί χωρίς θεραπεία (N=55)	Υγιείς νορμοτασικοί (N=25)	Γυναίκες p
Άρρεν φύλο, N (%)	39 (70,9%)	15 (60%)	0,334
Κάπνισμα, ναι, N (%)	28 (50,9%)	8 (32%)	0,115
Ηλικία (έτη)	49,7 ± 8,9	48,3 ± 8,9	0,530
ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> )	28,8 ± 4,3	27,2 ± 4,4	0,133
Γλυκόζη (mg/dl)	86,3 ± 7,4	86,4 ± 8,2	0,978
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	211,4 ± 40,1	196,7 ± 36,6	0,123
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	108,0 (79,0 – 148,5)	96,0 (79,0 – 110,0)	0,304
HDL (mg/dl)	46,2 ± 11,8	45,6 ± 8,9	0,823
LDL (mg/dl)	140,1 ± 36,2	130,0 ± 30,5	0,229
ΣΑΠ ιατρείου (mmHg)	153,3 ± 14,4	118,3 ± 11,4	<0,001
ΔΑΠ ιατρείου (mmHg)	99,9 ± 9,9	75,0 ± 8,5	<0,001
24ωρη περιφερική ΣΑΠ (mmHg)	145,8 ± 10,8	117,0 ± 6,4	<0,001
24ωρη περιφερική ΔΑΠ (mmHg)	96,8 ± 9,4	75,2 ± 5,1	<0,001
Περιφερική ΣΑΠ ημέρας (mmHg)	149,0 ± 10,2	120,4 ± 7,8	<0,001
Περιφερική ΔΑΠ ημέρας (mmHg)	99,5 ± 9,4	77,9 ± 5,5	<0,001
Περιφερική ΣΑΠ νύχτας (mmHg)	135,2 ± 15,7	108,0 ± 6,8	<0,001
Περιφερική ΔΑΠ νύχτας (mmHg)	87,2 ± 11,4	68,2 ± 7,7	<0,001
24ωρη αορτική ΣΑΠ (mmHg)	145,3 ± 14,7	117,8 ± 9,7	<0,001
24ωρη αορτική ΔΑΠ (mmHg)	98,4 ± 9,6	76,4 ± 5,0	<0,001
Αορτική ΣΑΠ ημέρας (mmHg)	146,6 ± 13,3	119,7 ± 9,8	<0,001
Αορτική ΔΑΠ ημέρας (mmHg)	101,5 ± 9,4	79,2 ± 5,7	<0,001
Αορτική ΣΑΠ νύχτας (mmHg)	140,4 ± 22,1	112,7 ± 13,2	<0,001
Αορτική ΔΑΠ νύχτας (mmHg)	89,2 ± 12,1	68,7 ± 7,2	<0,001

\* ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση.

μια σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων HMGB1 και της ΑΠ ιατρείου (ΣΑΠ:  $r=0,420$ , ΔΑΠ:  $r=0,378$ ), της 24ωρης περιφερικής ΑΠ (ΣΑΠ:  $r=0,367$ , ΔΑΠ:  $r=0,354$ ), περιφερικής ΑΠ ημέρας (ΣΑΠ:  $r=0,391$ , ΔΑΠ:  $r=0,381$ ) και νύχτας (ΣΑΠ:  $r=0,323$ , ΔΑΠ:  $r=0,283$ ) (Πίνακας 2). Ακόμη, τα επίπεδα HMGB1 συσχετίστηκαν θετικά με την 24ωρη αορτική ΑΠ (ΣΑΠ:  $r=0,325$ , ΔΑΠ:  $r=0,371$ ), την αορτική ΑΠ ημέρας (ΣΑΠ:  $r=0,353$ , ΔΑΠ:

$r=0,402$ ) και νύχτας (ΣΑΠ:  $r=0,155$ , ΔΑΠ:  $r=0,296$ ) (Πίνακας 2). Τέλος, τα επίπεδα HMGB1 παρουσίασαν σημαντική αρνητική συσχέτιση με τις παραμέτρους της δερματικής μικροκυκλοφορίας και ειδικότερα της ποσοστιαίας αύξησης της άρδευσης της δερματικής μικροκυκλοφορίας από τη βασική κατάσταση ηρεμίας στη μέγιστη υπεραυτική τιμή ( $r=-0,247$ ,  $p<0,05$ ) και του εύρους της PORH ( $r=-0,225$ ,  $p<0,01$ ) (Εικόνα 2).



**Εικόνα 1.** Σύγκριση των επιπέδων HMGB1 στους δύο πληθυσμούς της μελέτης.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη μετρήσαμε τα επίπεδα της πρωτεΐνης HMGB1 σε ένα δείγμα υπερτασικών ασθενών με πρόσφατη διάγνωση ιδιοπαθούς ΑΥ χωρίς θεραπεία και τα συγκρίναμε με αυτά υγιών νορμοτασικών ατόμων. Επιπρόσθετα συσχετίσαμε τα επίπεδα HMGB1 με αγγειακές παραμέτρους της μακρο- και μικροκυκλοφορίας.

Ως αποτέλεσμα διαπιστώθηκαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα HMGB1 στους υπερτασικούς ασθενείς έναντι υγιών νορμοτασικών. Αυτή είναι η πρώτη μελέτη μέχρι σήμερα στην οποία μετρώνται τα επίπεδα HMGB1 σε υπερτασικούς ασθενείς και



**Πίνακας 2.** Συσχέτιση του HMGB1 με παραμέτρους της αρτηριακής πίεσης

	Συντελεστής συσχέτισης	p
<i>HMGB1</i>		
ΣΑΠ ιατρείου	0,420	<0,001
ΔΑΠ ιατρείου	0,378	0,001
24ωρη περιφερική ΣΑΠ	0,367	0,001
24ωρη περιφερική ΔΑΠ	0,354	0,001
Περιφερική ΣΑΠ ημέρας	0,391	<0,001
Περιφερική ΔΑΠ ημέρας	0,381	0,004
Περιφερική ΣΑΠ νύχτας	0,323	0,011
Περιφερική ΔΑΠ νύχτας	0,283	<0,001
24ωρη αορτική ΣΑΠ	0,325	0,003
24ωρη αορτική ΔΑΠ	0,371	0,001
Αορτική ΣΑΠ ημέρας	0,353	0,001
Αορτική ΔΑΠ ημέρας	0,402	<0,001
Αορτική ΣΑΠ νύχτας	0,155	0,043
Αορτική ΔΑΠ νύχτας	0,296	0,008

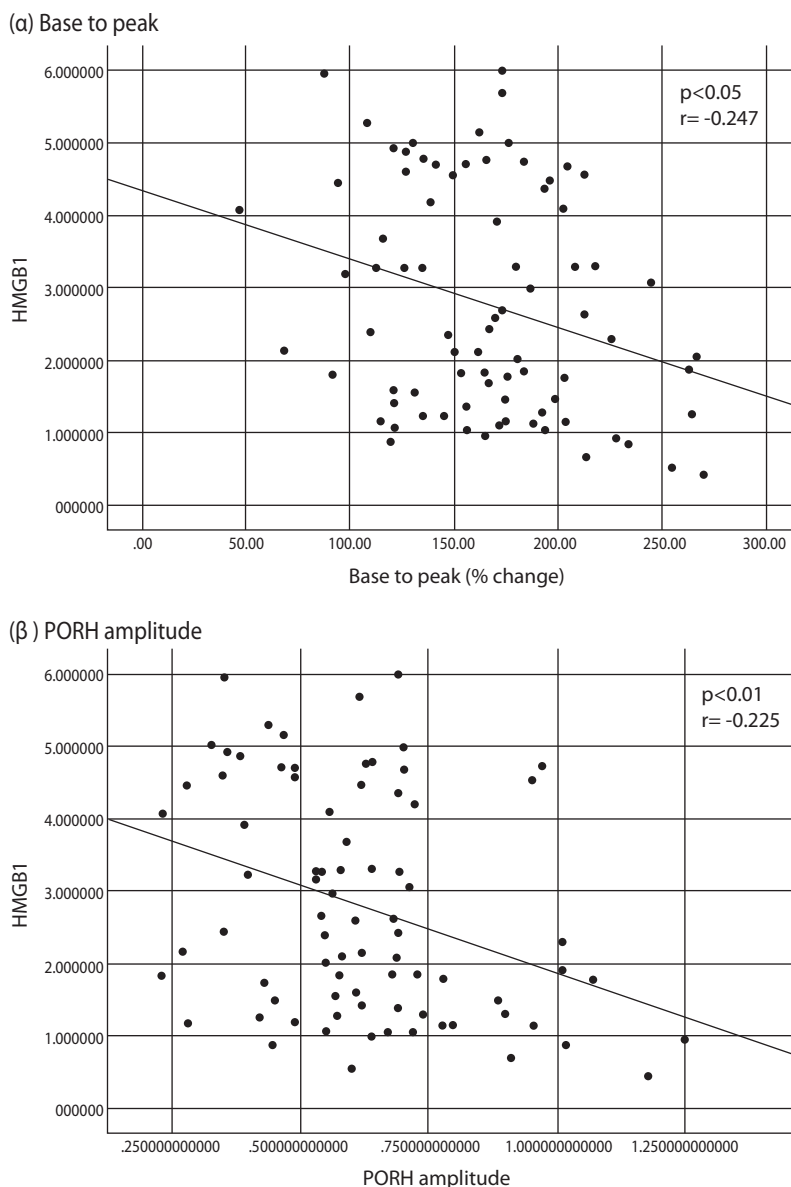
\* ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση.

διαπιστώνεται ότι είναι σημαντικά αυξημένα. Το παρόν εύρημα ενισχύει την επικρατούσα θεωρία που υποστηρίζει τα τελευταία χρόνια ότι η φλεγμονή, επαγόμενη από την ανοσία, αποτελεί σημαντικό παθογενετικό παράγοντα της υπέρτασης ήδη από τα πολύ πρώιμα στάδια. Πιο συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ότι συγκεκριμένα ερεθίσματα όπως η αγγειοτενσίνη II, η αλδοστερόνη και η αυξημένη πρόσληψη άλατος, ενεργοποιούν το ΣΝΣ, γεγονός το οποίο οδηγεί σε μικρή αύξηση της ΑΠ και κατ'επέκταση ιστική βλάβη. Η βλάβη αυτή προκαλεί την απελευθέρωση πολυάριθμων ενδο- ή εξωκυττάρων μορίων DAMPs, στα οποία συμπεριλαμβάνεται μεταξύ άλλων η πρωτεΐνη HMGB1. Υπό κανονικές συνθήκες, τα DAMPs λειτουργούν ως ένα «σήμα κινδύνου», που προειδοποιεί τον οργανισμό να ενεργοποιήσει τη φυσική και κατ'επέκταση την επίκτητη ανοσία. Ωστόσο, στο μικροπεριβάλλον της ΑΥ, έχει παρατηρηθεί μία εκσεσημασμένη παραγωγή DAMPs που οδηγεί σε παρατεταμένη ενεργοποίηση της φυσικής ανοσίας, προαγωγή της φλεγμονώδους απόκρισης και τελικά την εγκατάσταση αγγειακής δυσλειτουργίας και βλάβης στα όργανα-στόχους<sup>17,6,18</sup>. Στο πλαίσιο αυτό, επιβεβαιώνεται η αυξημένη παραγωγή HMGB1 από τα πρώιμα στάδια της υπέρτασης.

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τον ρόλο της πρωτεΐνης HMGB1 στην ιδιοπαθή υπέρταση. Σε ένα πειραματικό μοντέλο επα-

γόμενης από την αγγειοτενσίνη II υπέρτασης, φάνηκε ότι η αγγειοτενσίνη II οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή HMGB1 και κατ'επέκταση αυξημένη ενεργοποίηση του υποδοχέα Toll-like 4 (TLR4) και εγκατάσταση φλεγμονής στο νεφρικό παρέγχυμα. Αντιθέτως, ο αποκλεισμός του υποδοχέα TLR4 και της HMGB1 οδήγησε σε σημαντική υποχώρηση της νεφρικής φλεγμονής, γεγονός που ενισχύει τον ρόλο της οδού HMGB1-TLR4 στην εγκατάσταση φλεγμονής, μεσολαβούμενης από την αγγειοτενσίνη II<sup>19</sup>. Πέραν αυτού, δεν υπάρχουν άλλα δεδομένα στην ιδιοπαθή υπέρταση. Αντιθέτως, ανιχνεύονται μελέτες που υποστηρίζουν τη σημασία της πρωτεΐνης HMGB1 στην ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης πιθανότατα πάλι μέσω της σηματοδοτικής οδού των υποδοχέων TLRs<sup>20,21</sup>. Εκτός αυτού, στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν πολυάριθμα δεδομένα που υποστηρίζουν τον κριτικό ρόλο που έχει η πρωτεΐνη HMGB1 στην εγκατάσταση φλεγμονής στην καρδιαγγειακή νόσο συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης της αθηροσκλήρωσης και της μυοκαρδιακής ισχαιμίας<sup>12,11</sup>.

Σε μία προσπάθεια περαιτέρω διερεύνησης του ρόλου της πρωτεΐνης HMGB1, συσχετίστηκαν τα επίπεδα HMGB1 με παραμέτρους μακροαγγειακής λειτουργίας. Ως αποτέλεσμα διαπιστώθηκε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων HMGB1 και όλων των παραμέτρων της ΑΠ συμπεριλαμβανομένης της ΑΠ ιατρείου, της περιφερικής ΑΠ 24ώρου, ημέρας και νύχτας καθώς επίσης και των αντίστοιχων τιμών της αορτικής ΑΠ. Το γεγονός αυτό επισημαίνει την πολύ στενή σχέση ανάμεσα στην ΑΠ και την HMGB1, σύμφωνα με την αυξημένη παραγωγή DAMPs στο υπέρτατικό μικροπεριβάλλον. Επίσης, διαπιστώθηκε σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της πρωτεΐνης HMGB1 και παραμέτρων μικροαγγειακής λειτουργίας, ειδικότερα της μικροκυκλοφορίας του δέρματος όπως αυτή εκτιμήθηκε με την τεχνική LSCI σε συνδυασμό με τη δοκιμασία PORH. Το γεγονός αυτό ενισχύει τον παθογενετικό ρόλο της HMGB1 στην ανάπτυξη αγγειακής δυσλειτουργίας και πιο συγκεκριμένα, ενδοθηλιακής μικροαγγειακής βλάβης στην μικροκυκλοφορία του δέρματος. Στο πλαίσιο αυτό και σύμφωνα με τη δική μας παρατήρηση, πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει τη συμμετοχή της πρωτεΐνης HMGB1 στην εγκατάσταση μικροαγγειακής φλεγμονής, την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων και την εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας<sup>22,23</sup>.



Εικόνα 2. Συσχέτιση των επιπέδων HMGB1 με τις παραμέτρους της δερματικής μικροκυκλοφορίας.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η χρόνια φλεγμονή που πυροδοτείται και συντηρείται από τη φυσική και την επίκτητη ανοσία αποτελεί έναν σημαντικό παθογενετικό μηχανισμό της υπέρτασης. Η πρωτεΐνη HMGB1 αποτελεί ένα μόριο DAMP με ποικίλες βιολογικές δράσεις, η σημαντικότερη εκ των οποίων είναι η πρόκληση ισχυρής φλεγμονώδους απάντησης. Τα τελευταία χρόνια έχει αναγνωρισθεί ο ενεργός της ρόλος στην πρόκληση φλεγμονής στην καρδιαγγειακή νόσο, ωστόσο δεδομένα από τα επίπεδα και τη σημασία της

στην ιδιοπαθή ΑΥ απουσιάζουν. Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκαν αυξημένα επίπεδα HMGB1 σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ιδιοπαθή ΑΥ χωρίς θεραπεία τα οποία συσχετίζονται τόσο με αγγειακούς δείκτες μακροκυκλοφορίας όπως είναι όλες οι τιμές ΑΠ ιατρείου, περιπατητικής και αορτικής ΑΠ όσο και με αγγειακούς παραμέτρους μικροκυκλοφορίας όπως είναι η δερματική μικροκυκλοφορία. Απαιτούνται περισσότερα δεδομένα προκειμένου να εξακριβωθεί ο ρόλος της πρωτεΐνης HMGB1 στο υπερτασικό μικροπεριβάλλον.

**SUMMARY**

A. Lazaridis, A. Malliora, E. Gavriilaki, I. Karyofylli-Tamisoglou, P. Dolgyras, N. Koletsos, A. Triantafyllou, E. Gkaliagkousi

**A study of "High Mobility Group Box 1" Protein in newly diagnosed hypertensive patients and its correlation with vascular indices of Macro- and Microcirculations**

*Arterial Hypertension 2022; 31: 188-194.*

During the last years, it has been recognized that chronic subclinical inflammation, stimulated by both innate and adaptive immunity, has a central role in the pathogenesis of arterial hypertension and vascular damage. High mobility group box 1 (HMGB1) is mainly located in the nucleus, however, in response to several stimuli, it can be translocated in the cytoplasm or extracellularly, therefore exerting a handful of biological actions. Among them, HMGB1 may act as a damage-associated molecular pattern that stimulates innate immunity and induces a strong inflammatory response. Up to now, no data exists regarding the role of HMGB1 in essential hypertension, even though multiple studies have shown its active participation in the inflammatory environment of cardiovascular disease. For this purpose, in the present study we measured levels of HMGB1 in newly diagnosed hypertensive patients with essential hypertension and compared them to those of healthy normotensive individuals. We also correlated levels of HMGB1 with vascular parameters of macrocirculation including office blood pressure (BP), ambulatory BP and aortic BP as well as with parameters of microcirculation including cutaneous microcirculation as assessed with laser speckle contrast imaging.

Key-words: microcirculation, immunity, laser speckle contrast imaging, inflammation, high mobility group box 1

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 1953-2041.
- Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol* 2019; 19(8): 517-32.
- Bomfim GF, Rodrigues FL, Carneiro FS. Are the innate and adaptive immune systems setting hypertension on fire? *Pharmacol Res* 2017; 117: 377-93.
- Lazaridis A, Gavriilaki E, Douma S, Gkaliagkousi E. Toll like receptors in the pathogenesis of essential hypertension. A forthcoming immune driven theory in full effect. *Int J Mol Sci* 2021; 22(7): 3451.
- Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma Clin Immunol* 2018; 14(s2): 1-10.
- Caillon A, Schiffrin EL. Role of Inflammation and Immunity in Hypertension: Recent Epidemiological, Laboratory, and Clinical Evidence. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18(3): 21.
- Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG. The immunology of hypertension. *J Exp Med* 2018; 215(2): 719.
- Chrysanthopoulou A, Gkaliagkousi E, Lazaridis A, et al. Angiotensin II triggers release of neutrophil extracellular traps, linking thromboinflammation with essential hypertension. *JCI Insight* 2021; 6(18).
- Yang H, Antoine DJ, Andersson U, Tracey KJ. The many faces of HMGB1: molecular structure-functional activity in inflammation, apoptosis, and chemotaxis. *J Leukoc Biol* 2013; 93(6): 865-73.
- Chen R, Kang R, Tang D. The mechanism of HMGB1 secretion and release. *Exp Mol Med* 2022; 54(2): 91-102.
- Wahid A, Chen W, Wang X, Tang X. High-mobility group box 1 serves as an inflammation driver of cardiovascular disease. *Biomed Pharmacother* 2021; 139: 111555.
- Li W, Sama AE WH. Role of HMGB1 in cardiovascular diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 6(2): 130-5.
- Briers D, Duncan DD, Hirst E, et al. Laser speckle contrast imaging: theoretical and practical limitations. *J Biomed Opt* 2013; 18(6): 066028.
- Roustit M, Cracowski JL. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. *Trends Pharmacol Sci* 2013; 34(7): 373-84.
- Roustit M, Millet C, Blaise S, Dufournet B, Cracowski JL. Excellent reproducibility of laser speckle contrast imaging to assess skin microvascular reactivity. *Microvasc Res* 2010; 80(3): 505-11.
- Roustit M, Cracowski J. Non-invasive Assessment of Skin Microvascular Function in Humans: An Insight Into Methods. *Microcirculation* 2011; 19(1): 47-64.
- Oneeb M, Mian R, Paradis P, Schiffrin EL. Innate Immunity in Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2014; 16(2): 413.
- Sollinger D, Eißler R, Lorenz S, et al. Damage-associated molecular pattern activated Toll-like receptor 4 signalling modulates blood pressure in l-NAME-induced hypertension. *Cardiovasc Res* 2014; 101(3): 464-72.
- 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(2): 238-47.
- Li WJ, Hu K, Yang JP, et al. HMGB1 affects the development of pulmonary arterial hypertension via RAGE. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21(17): 3950-8.
- Hsieh M-CW, Wang W-T, Yeh J-L, et al. The Potential Application and Promising Role of Targeted Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. *Biomedicines* 2022; 10(6): 1415.
- Zhao MJ, Jiang HR, Sun JW, et al. Roles of RAGE/ROCK1 Pathway in HMGB1-Induced Early Changes in Barrier Permeability of Human Pulmonary Microvascular Endothelial Cell. *Front Immunol* 2021; 12: 1-12.
- Mi L, Zhang Y, Xu Y, et al. HMGB1/RAGE pro-inflammatory axis promotes vascular endothelial cell apoptosis in limb ischemia/reperfusion injury. *Biomed Pharmacother* 2019; 116(324): 109005.