

* Ο ρόλος της ανοσίας στην αρτηριακή υπέρταση

A. Μαλλιώρα¹
K. Μαστρογιάννης¹
B. Κώτσος¹

A. Λαζαρίδης¹
Π. Ανυφαντή²
E. Γκαλιαγκούση

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (AY) αποτελεί παγκοσμίως μείζονα παράγοντα καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Δεδομένου του υψηλού επιπολασμού της αλλά και του υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου που διατρέχουν ακόμη και καλά ρυθμισμένοι υπερτασικοί ασθενείς, υπάρχει διαχρονικά μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον για τη διερεύνηση της πολύπλοκης παθοφυσιολογίας της υπέρτασης. Τα τελευταία χρόνια, πολυάριθμες μελέτες έχουν αναδείξει τη συμμετοχή της ανοσίας, τόσο της φυσικής όσο και της επίκτητης, στην παθοφυσιολογία της AY και την πρόκληση της μεσολαβούμενης από την υπέρταση βλάβης οργάνων-στόχων. Πιο συγκεκριμένα, στο περιβάλλον της AY αυξάνεται υπέρμετρα η παραγωγή ενδο- ή εξωκυττάρων μορίων, τα οποία δρώντας ως σχετιζόμενα με βλάβη μοριακά πρότυπα (DAMPs) οδηγούν σε σημαντικές φλεγμονώδεις αποκρίσεις μέσω είτε της άμεσης διέγερσης των κυττάρων της φυσικής ανοσίας είτε της επακόλουθης ενεργοποίησης της επίκτητης ανοσίας. Ως αποτέλεσμα, εγκαθίσταται ένα περιβάλλον χρόνιας υποκλινικής φλεγμονής που οδηγεί σε πρόσθετη αγγειακή βλάβη, αυξημένη αρτηριακή πίεση και περαιτέρω απελευθέρωση DAMPs, οδηγώντας τελικά σε έναν φαύλο κύκλο φλεγμονής και βλάβης οργάνων-στόχων.

 **Key-words:** υπέρταση, φυσική ανοσία, φλεγμονή, ουδετερόφιλα, εξωκυττάρια ουδετεροφιλικές παγίδες

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (AY) αποτελεί παγκοσμίως μείζονα παράγοντα καρδιαγγειακής θνητότητας και νοσηρότητας με έναν επιπολασμό που προσεγγίζει το 45%¹. Το γεγονός αυτό επισημαίνει την αναγκαιότητα της καλύτερης κατανόησης της παθογένειάς της σε μια προσπάθεια να βελτιωθεί και η αντιμετώπιση αυτής. Επιπρόσθετα, είναι γνωστό ότι ακόμα και οι καλά ρυθμισμένοι υπερτασικοί ασθενείς διατρέχουν έναν σημαντικό υπολειπόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο², εύρημα που υποδεικνύει ότι πιθανώς υπάρχουν άλλα παθογενετικά μονοπάτια, πλην της διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, τα οποία δεν έχουν διερευνηθεί διεξοδικώς στο μικροπεριβάλλον της AY.

Προς αυτή την κατεύθυνση, τα τελευταία χρόνια

πολύαριθμες μελέτες έχουν αναδείξει τη συμμετοχή της ανοσίας στην παθοφυσιολογία της AY και την πρόκληση της μεσολαβούμενης από την AY βλάβης οργάνων-στόχων^{2,3}.

Ο ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος στην παθογένεση της αρτηριακής υπέρτασης

Το ανοσοποιητικό σύστημα αποτελείται από τη φυσική και από την επίκτητη ανοσία. Η φυσική ανοσία αντιπροσωπεύει την πρώτη γραμμή άμυνας του ανθρώπινου οργανισμού και οι κύριοι μεσολαβητές της είναι τα δενδριτικά κύτταρα, τα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα, τα κύτταρα φυσικοί φονείς (NK) και τα μαστοκύτταρα, όλα εκ των οποίων δρουν άμεσα και μη ειδικά, μόλις ενεργοποιηθούν από τα παρουσιαζόμενα αντιγόνα. Αντίθετα, η επίκτητη ανοσία μεσολαβείται από τα Β και Τ λεμφοκύτταρα, τα

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Γ' Παθολογική Κλινική, ΓΝΘ «Παπαγεωργίου», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

² Β' Παθολογική Κλινική, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

✉ **Αλληλογραφία:** Ευγενία Γκαλιαγκούση • Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας • Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου» Περιφερειακή οδός Θεσσαλονίκης – Νέα Ευκαρπία • Τ.Κ. 56429, Θεσσαλονίκη • Email: eugalant@yahoo.com

οποία βασίζονται στην αναγνώριση του αντιγόνου από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, προκειμένου να προάγουν μία ισχυρή φλεγμονώδη απόκριση⁴.

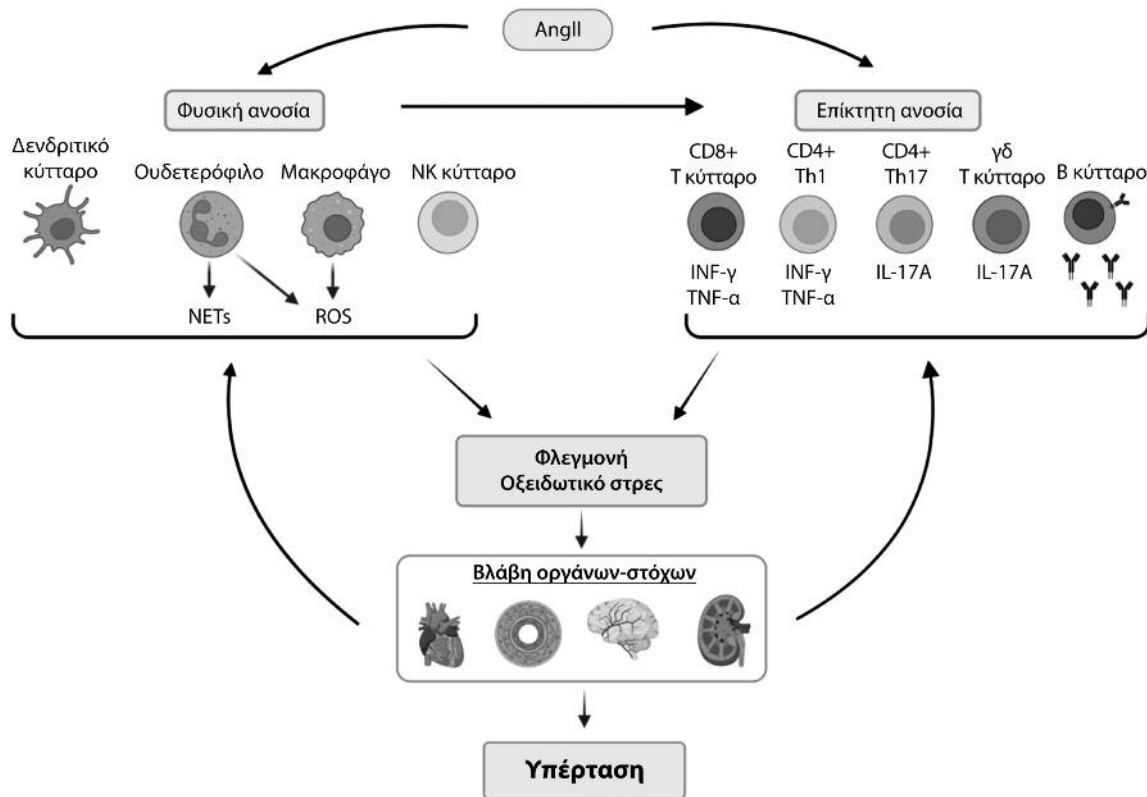
Και τα δύο συστήματα εμπλέκονται ενεργά στην παθογένεση της ΑΥ. Πιο συγκεκριμένα, έχει υποτεθεί ότι στο περιβάλλον της ΑΥ αυξάνεται υπέρμετρα η παραγωγή ενδο- ή εξωκυττάρων μορίων, συμπεριλαμβανομένων νουκλεϊκών οξέων, λιπαρών οξέων, πρωτεϊνών θερμικού σοκ και του παράγοντα υψηλής κινητικότητας ομάδα κουτί-1 (HMGB1), τα οποία δρουν ως σχετιζόμενα με βλάβη μοριακά πρότυπα (DAMPs)⁵. Η υπέρμετρη αυτή παραγωγή οδηγεί σε σημαντικές φλεγμονώδεις αποκρίσεις μέσω δύο διακριτών οδών: i) της άμεσης διέγερσης των κυττάρων της φυσικής ανοσίας, ή ii) της επακόλουθης ενεργοποίησης της επίκτητης ανοσίας^{6,7}. Ως αποτέλεσμα, εγκαθίσταται ένα περιβάλλον χρόνιας υποκλινικής φλεγμονής που οδηγεί σε πρόσθετη αγγειακή βλάβη, αυξημένη αρτηριακή πίεση (ΑΠ), και περαιτέρω απελευθέρωση DAMPs, οδηγώντας τελικά σε έναν φαύλο κύκλο φλεγμονής και βλάβης οργάνων-στόχων (Εικόνα 1)^{8,9}.

Συμμετοχή της φυσικής ανοσίας στην παθογένεση της υπέρτασης

Ο ρόλος των ουδετεροφίλων

Τα ουδετερόφιλα είναι τα πλέον πολυάριθμα κύτταρα της φυσικής ανοσίας και αποτελούν την πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού έναντι των λοιμώξεων¹⁰. Ασκούν τη δράση τους μέσω τριών κυρίως μηχανισμών, της φαγοκυττάρωσης, της αποκοκκίωσης και της απελευθέρωσης των εξωκυττάρων ουδετεροφιλικών παγίδων (NETs).

Οι NETs αποτελούν εξωκυττάρους σχηματισμούς από δίκτυα χρωματίνης πάνω στα οποία βρίσκονται προσκολλημένες πρωτεΐνες προερχόμενες από τα κοκκία και το κυτταρόπλασμα των ουδετεροφίλων, όπως η μυελοϋπεροξειδάση (MPO), η ελαστάση και οι κιτρουλλινωμένες ιστόνες (CitH3)^{11,12}. Συνιστούν έναν από τους κύριους μηχανισμούς φλεγμονής που επιστρατεύουν τα ουδετερόφιλα σε απάντηση ενός μεγάλου αριθμού ερεθισμάτων¹³. Παρά το γεγονός ότι οι NETs αποτελούν έναν κατεξοχήν προστατευτικό μηχανισμό του οργανισμού με μικροβιοκτόνο δράση¹⁴, τα τελευταία χρόνια έχει



Εικόνα 1. Ο ρόλος της ανοσίας στην παθογένεση της αρτηριακής υπέρτασης.

φάνει ότι η ενεργή υπερβολική παραγωγή NETs (NETωση) μπορεί να έχει βλαπτική επίδραση στον οργανισμό αυξάνοντας την προφλεγμονώδη απόκριση. Ως αποτέλεσμα, έχει φανεί ότι οι NETs εμπλέκονται ενεργά στην παθοφυσιολογία ποικίλων νοσημάτων με φλεγμονώδες υπόβαθρο, όπως τα αυτοάνοσα και τα καρδιαγγειακά νοσήματα^{14,15}.

Παρά το γεγονός ότι η χρόνια υποκλινική φλεγμονή αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως ένας σημαντικός μηχανισμός στην παθογένεση της ΑΥ, επί του παρόντος, υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα σχετικά με τον ρόλο των NETs στο μικροπεριβάλλον της ΑΥ. Σε μία πειραματική μελέτη σε μοντέλο υπερτασικών ποντικών (SHRs) φάνηκε ότι τα επίπεδα των NETs στο αγγειακό τοίχωμα είναι σημαντικά αυξημένα και προάγουν τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων μέσω του μονοπατιού Akt/CDKN1b/TK1. Μάλιστα, το φαινόμενο αυτό συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένα επίπεδα συστολικής, διαστολικής και μέσης ΑΠ¹⁶. Σε μία άλλη κλινική μελέτη, διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα NETs ήταν σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ΑΥ έναντι ασθενών με ήπια ΑΥ και υγιών μαρτύρων, ενώ χαρακτηριστικά τα επίπεδά τους αυξάνουν υπό την επίδραση φλεγμονωδών κυτταροκινών. Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε ότι τα NETs των ασθενών με μέτρια προς σοβαρή υπέρταση σχετίζονται με ελάττωση του χρόνου πήξης και αυξημένη παραγωγή θρομβίνης και ινώδους, καθώς και με μία σημαντική κυτταροτοξική επίδραση στα ενδοθηλιακά κύτταρα, προάγοντας με αυτό τον τρόπο έναν ισχυρό προθρομβωτικό φαινότυπο¹⁷. Σε μία πιο πρόσφατη δημοσίευση από τη δική μας ομάδα φάνηκε ότι οι NETs είναι σημαντικά αυξημένες σε νεοδιαγνωσθέντες, μη θεραπευόμενους ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση. Πιο σημαντικά, φάνηκε ότι το πλάσμα των υπερτασικών ασθενών επάγει τη NETωση σε υγιή ουδετερόφιλα και ότι οι εν λόγω παραχθείσες NETs εκφράζουν ενεργό ιστικό παράγοντα (TF) με θρομβωτικό δυναμικό και σχετίζονται με την εμφάνιση ίνωσης στο τοίχωμα των αγγείων. Ακόμη, φάνηκε ότι *in vitro* η αγγειοτενσίνη II (AngII) επάγει τη NETωση σε υγιή ουδετερόφιλα. Αντίθετα, τα επίπεδα NETs είναι σημαντικά ελαττωμένα σε υπερτασικούς ασθενείς που έχουν λάβει αντιυπερτασική θεραπεία με αναστολείς των υποδοχέων της AngII (ARBs) και το πλάσμα των εν λόγω θεραπευόμενων υπερτασικών ασθενών δεν επάγει στον ίδιο βαθμό τη NETωση και τον TF. Συμπερασματικά, στην εν λόγω μελέτη, προτάθηκε το μονοπάτι AngII-NETs-TF,

ως ένας σημαντικός καταρράκτης στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της θρομβοφλεγμονής στην ιδιοπαθή ΑΥ¹⁸.

Ο ρόλος του HMGB1

Ο HMGB1 είναι μια μη ιστονική πυρηνική πρωτεΐνη, η βασική λειτουργία της οποίας έγκειται στη διατήρηση της χρωματινικής δομής και στη ρύθμιση της μεταγραφής των γονιδίων^{19,20}. Ωστόσο, υπό συνθήκες στρες ο HMGB1 μεταφέρεται στο κυτταρόπλασμα και μετατρέπεται σε DAMP, με αποτέλεσμα να μετατρέπεται σε έναν ισχυρό προφλεγμονώδη παράγοντα^{20,21}. Ειδικότερα, πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει ότι τα αυξημένα εξωκυττάρια επίπεδα του HMGB1 διεγείρουν τους υποδοχείς τύπου Toll (TLRs), ιδιαίτερα τους TLR-2 και TLR-4, καθώς και τον υποδοχέα των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, με αποτέλεσμα να εκκινούν μια ισχυρή φλεγμονώδη απόκριση που χαρακτηρίζεται από την απελευθέρωση πολυάριθμων προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών. Μάλιστα, ένας ισχυρός μηχανισμός που έχει φανεί ότι ενεργοποιείται από την αλληλεπίδραση του HMGB1 με τους TLRs και συμβάλλει στη φλεγμονώδη απάντηση είναι η παραγωγή NETs. Σε ένα πειραματικό μοντέλο ΑΥ και πιο συγκεκριμένα επαγόμενης από την AngII φλεγμονής σε σωληναριο-επιθηλιακά κύτταρα ποντικών, φάνηκε ότι η AngII αυξάνει τη σύνθεση HMGB1, TLR-4 και προφλεγμονωδών κυτταροκινών [παράγον νέκρωσης όγκου-α (TNF-α) και ιντερλευκίνη-1β (IL-1β)], όπως αυτή εκφράστηκε με την αύξηση της παραγωγής των αντίστοιχων επιπέδων mRNA, ενώ η αναστολή του υποδοχέα της AngII με λοσαρτάνη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της μεταγραφής και μετάφρασης των συγκεκριμένων μορίων. Επίσης, η χορήγηση TLR-4 siRNA ή αντι-HMGB1 πριν την έκθεση στην AngII ελάττωσε τη διαμεσολαβούμενη από την AngII φλεγμονή²². Τέλος, σε μία κλινική μελέτη διαπιστώθηκε πως τα επίπεδα του HMGB1 είναι αυξημένα σε υπερτασικούς ασθενείς σε σύγκριση με νορμοτασικά άτομα, ενώ ελαττώνονται μετά από τη χορήγηση ARBs²³. Ωστόσο, επί του παρόντος, απουσιάζουν περαιτέρω κλινικά δεδομένα για τον ακριβή ρόλο που κατέχει ο HMGB1 στην παθογένεια της υπέρτασης.

Ο ρόλος των δενδριτικών κυττάρων

Τα δενδριτικά κύτταρα είναι εξειδικευμένα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και λειτουργούν ως

γέφυρα μεταξύ της φυσικής και επίκτητης ανοσίας, ενεργοποιώντας τα Τ λεμφοκύτταρα και τη ρύθμιση των φλεγμονωδών αποκρίσεων²⁴. Αρκετά πειραματικά δεδομένα έχουν αποδείξει τη σημασία των δενδριτικών κυττάρων στην εμφάνιση ΑΥ ως απάντηση στην παραγωγή AngII. Επιπρόσθετα, έχουν ανιχνευθεί πολλαπλοί μηχανισμοί μέσω των οποίων τα δενδριτικά κύτταρα επηρεάζουν την ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων και κατ' επέκταση την εμφάνιση ΑΥ²⁵⁻²⁷. Αξιοσημείωτα, σε μοντέλα ποντικών έχει φανεί ότι το αλάτι εισέρχεται στα δενδριτικά κύτταρα μέσω διαύλων ευαίσθητων στην αμιλοριδία και προάγει την ενεργοποίησή τους, προκαλώντας την παραγωγή ελεύθερων τοξικών ριζών και προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών. Όταν τα ενεργοποιημένα αυτά δενδριτικά κύτταρα μεταφέρονται σε υγιή ποντίκια, τότε, υπό την επίδραση της AngII, ενεργοποιούν Τ λεμφοκύτταρα και τα ωθούν προς την παραγωγή IL-17A, ιντερφερόνης-γ (INF-γ) και TNF-α, φαινόμενα που συνδέονται με αύξηση της συστολικής, διαστολικής και μέσης ΑΠ²⁸. Επίσης, είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι ο υποδοχέας τύπου 1 της AngII (AT1R) φαίνεται να επηρεάζει τη διαφοροποίηση των δενδριτικών κυττάρων. Μάλιστα, η διαγραφή του AT1R οδηγεί σε δενδριτικά κύτταρα με χαμηλότερα επίπεδα παραγωγής φλεγμονωδών κυτταροκινών, υποδηλώνοντας μια κρίσιμη αλληλεπίδραση μεταξύ των δενδριτικών κυττάρων και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης²⁹.

Ο ρόλος των μονοκυττάρων – μακροφάγων

Τα μονοκύτταρα είναι εξειδικευμένα κύτταρα που διευκολύνουν τη φαγοκυττάρωση ενδοκυττάρων βακτηρίων και μορίων προερχόμενων από τον ξενιστή, παράγοντας προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και προάγοντας τη στρατολόγηση λοιπών ανοσιακών κυττάρων³⁰. Τα μονοκύτταρα καθώς εισέρχονται στους ιστούς διαφοροποιούνται σε μακροφάγα ασκώντας περαιτέρω φλεγμονώδη δράση³¹. Ο κρίσιμος ρόλος των μακροφάγων στην ΑΥ έχει φανεί σε πειραματικά μοντέλα μεταφοράς σπληνικών κυττάρων από υπέρτασικούς σε νορμοτασικούς ποντικούς όπου παρατηρείται διήθηση των αρτηριακών τοιχωμάτων από μονοκύτταρα, με αποτέλεσμα πάχυνση του έσω χιτώνα, στένωση του αγγειακού αυλού, αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και τελικά εμφάνιση ΑΥ³². Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι τα μακροφάγα προάγουν την παραγωγή της 12/15-λιποξυγενάσης, ενός ενζύμου που ενισχύει την αγγειοσυσπαστική δράση της AngII κι επομένως συμβάλλει στην εμφάνιση επαγόμενης

από την AngII υπέρτασης³³. Τέλος, έχει διαπιστωθεί ότι ποντικοί με συγγενή έλλειψη του παράγοντα διέγερσης των αποικιών μακροφάγων κι επομένως σημαντικά ελαττωμένους πληθυσμούς μονοκυττάρων και μακροφάγων παρουσιάζουν σε μικρότερο βαθμό ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αγγειακή αναδιαμόρφωση, μειωμένη σύσπαση των αγγείων ως απάντηση στην AngII ή τη χορήγηση άλτατος καθώς και περιορισμένη αύξηση της ΑΠ³⁴.

Συμμετοχή της επίκτητης ανοσίας στην παθογένεση της υπέρτασης

Ο ρόλος των Τ λεμφοκυττάρων

Πληθώρα πειραματικών και κλινικών δεδομένων τα τελευταία χρόνια έχει αναδείξει τον ρόλο της επίκτητης ανοσίας, μέσω τόσο των Τ όσο και των Β λεμφοκυττάρων, στην παθογένεση και τη συντήρηση της ΑΥ. Πιο συγκεκριμένα, έχει φανεί πως τα Τ λεμφοκύτταρα (CD4⁺, CD8⁺, γδΤ), ενεργοποιούνται ως απάντηση σε ποικίλα ερεθίσματα, μεταξύ των οποίων κυρίαρχο ρόλο κατέχει η AngII, αλλά και απευθείας από τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας με αποτέλεσμα να μεταναστεύουν και να διηθούν τα όργανα-στόχους. Ταυτόχρονα, τα Τ λεμφοκύτταρα εκφράζουν έναν ισχυρό προ-φλεγμονώδη φαινότυπο που χαρακτηρίζεται από την παραγωγή πολυάριθμων κυτταροκινών. Οι προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες επάγουν ισχυρά το οξειδωτικό στρες, οδηγώντας με αυτό τον τρόπο στην πρόκληση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και κατ' επέκταση αγγειακής βλάβης^{6,35}. Μεταξύ των κυτταροκινών που κατέχουν ενεργό ρόλο στην παθογένεση της υπέρτασης είναι οι IL-17A και IL-6, η INF-γ και ο TNF-α⁵.

Η IL-17A αποτελεί από τις πιο πρώιμα και καλά αναγνωρισμένες κυτταροκίνες που παράγεται κυρίως από τα CD4⁺ (Th17) κύτταρα και κατέχει μείζονα ρόλο στην παθογένεση της υπέρτασης μέσω της πρόκλησης αγγειακής δυσλειτουργίας. Πιο συγκεκριμένα, έχει φανεί πειραματικά ότι η IL-17A προκαλεί σημαντική ελάττωση της ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής κι εμφάνιση υπέρτασης μέσω ενεργοποίησης του συστήματος της RhoA/Rho-kinase³⁶. Ταυτόχρονα, η έλλειψη της IL-17A προστατεύει έναντι αύξησης της ΑΠ και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε πειραματικά μοντέλα ποντικών στους οποίους εγχύθηκε AngII, ενώ ταυτόχρονα διατηρείται η αγγειακή λειτουργία³⁷. Παρομοίως, η χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι της IL-17A ή του υποδοχέα της έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της ΑΠ και τη μείωση της

αγγειακής και νεφρικής φλεγμονής³⁸, φαινόμενα που έχουν καταστήσει την IL-17A έναν ελκυστικό θεραπευτικό στόχο στην αντιμετώπιση της υπέρτασης. Τέλος, κλινικές μελέτες έχουν δείξει αυξημένα επίπεδα IL-17A τόσο σε υπερτασικούς όσο και ασθενείς με προ-υπέρταση^{39,40}.

Η IL-6 είναι μια πλειοτροπική κυτταροκίνη με σημαντικές φλεγμονώδεις δράσεις, η οποία εμπλέκεται στην παθογένεση της ΑΥ μέσω ποικίλων μηχανισμών. Ένας από αυτούς, φαίνεται να είναι το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, καθώς πολυάριθμα δεδομένα επιβεβαιώνουν την αύξηση των επιπέδων της IL-6 και τη συμμετοχή της σε μοντέλα επαγόμενης από την AngII υπέρτασης, ενώ ταυτόχρονα η λειτουργική απώλεια της IL-6 συνοδεύεται από άμβλυνση ή και εξαφάνιση της υπερτασικής απάντησης^{41,42}. Ειδικότερα, έχει αποδειχθεί πως η διαγραφή του γονιδίου της IL-6 μπορεί να αποτρέψει τη δραστηριότητα της οδού JAK2/ STAT3, οδηγώντας σε σημαντικά ελαττωμένη ΑΠ⁴³. Επιπρόσθετα, σε κλινικό επίπεδο, τα επίπεδα της κυκλοφορούσας IL-6 έχουν συσχετιστεί θετικά με την ΑΠ⁴⁴ και την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (PWV)⁴⁵. Τέλος, έχει υποστηριχθεί ότι η υπομεθυλίωση του υποδοχέα του γονιδίου της IL-6 συνδέεται στενά με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ιδιοπαθούς ΑΥ⁴⁶.

Μια ακόμη προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ΑΠ μέσω ανοσοεπαγόμενων αποκρίσεων είναι η IFN- γ ⁴⁷. Χαρακτηριστικά, πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η IFN- γ προκαλεί αύξηση της ΑΠ ως απάντηση στην έγχυση AngII⁴⁸. Πιο συγκεκριμένα, σε μία πρόσφατη μελέτη επαγόμενης από την AngII υπέρτασης φάνηκε ότι η δράση της IFN- γ συνδέεται με αυξημένη κατακράτηση νατρίου από το άπω εσπειραμένο σωληνάριο και προοδευτική αύξηση της ΑΠ⁴⁹, ενώ αντίθετα η απουσία IFN- γ συνοδεύεται από ηπιότερη αύξηση της ΑΠ⁵⁰. Επιπρόσθετα, έχει φανεί ότι η υπερέκφραση του υποδοχέα αλατοκορτικοειδών των T λεμφοκυττάρων αυξάνει σημαντικά την παραγωγή IFN- γ , γεγονός που συνδέεται με την άνοδο της ΑΠ, ανάπτυξη υπέρτασης και εγκατάσταση βλάβης οργάνων-στόχων⁵¹.

Ο TNF- α αποτελεί μείζονα προφλεγμονώδη κυτταροκίνη τα επίπεδα της οποίας έχουν βρεθεί αυξημένα σε υπερτασικούς ασθενείς⁵², ωστόσο η συμμετοχή του στην παθογένεση της ΑΥ δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η έγχυση TNF- α σε νορμοτασικούς ποντικούς ενεργοποιεί το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και οδηγεί σε μεσολαβούμενη από την AngII αύξη-

ση της ΑΠ, φαινόμενα τα οποία εξαφανίζονται με την απουσία του TNF- α ⁵³⁻⁵⁵. Τέλος, έχει φανεί ότι η χορήγηση αντισωμάτων έναντι του TNF- α προλαμβάνει την εμφάνιση υπέρτασης ή οδηγεί σε σημαντική ελάττωση της ΑΠ μέχρι τα νορμοτασικά επίπεδα⁵⁵.

Ο ρόλος των B λεμφοκυττάρων

Τα B λεμφοκύτταρα κατέχουν κριτικό ρόλο στην επίκτητη ανοσία δεδομένης της ικανότητάς τους να ανιχνεύουν τα αντιγόνα και να παράγουν αντισώματα. Δεδομένα τόσο από πειραματικές όσο και από κλινικές μελέτες καταδεικνύουν τη συμμετοχή τους στην παθογένεση της ΑΥ. Πιο αναλυτικά, σε πειραματικά μοντέλα επαγόμενης από την AngII υπέρτασης, έχει παρατηρηθεί σημαντική αύξηση του αριθμού των B λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων, γεγονός που συνοδεύεται από αυξημένη παραγωγή των κυκλοφορούντων IgG αντισωμάτων και σημαντική συσσώρευση αυτών στο τοίχωμα της αορτής. Ταυτόχρονα, σε μοντέλα ποντικών νοκ-άουτ με απουσία του υποδοχέα ενεργοποίησης των B λεμφοκυττάρων (BAFF-R/-) και ουσιαστικά ελάττωση των ώριμων B λεμφοκυττάρων, δεν διαπιστώνεται αύξηση της IgG. Το γεγονός αυτό συνοδεύεται από ελάττωση της ίνωσης, της αρτηριακής σκληρίας, της αγγειοσπαστικής απάντησης στην AngII και κατ'επέκταση πτώση της ΑΠ, φαινόμενα τα οποία αντιστρέφονται με τη μεταφορά B ενεργών λεμφοκυττάρων^{56,57}. Παρομοίως, σε γενετικά μοντέλα έλλειψης B λεμφοκυττάρων παρατηρείται σημαντική ελάττωση της συστολικής και διαστολικής ΑΠ⁵⁸. Σε κλινικό επίπεδο, εκτός των αυξημένων επιπέδων ανοσοσφαιρινών που έχουν διαπιστωθεί σε υπερτασικούς ασθενείς ήδη από τη δεκαετία του 1970, έχει παρατηρηθεί πως η χορήγηση ανοσοκατασταλτικών θεραπειών (rituximab, bortezomib) που στοχεύει στην ελάττωση των B λεμφοκυττάρων και των πλασματοκυττάρων, συνοδεύεται από μειωμένη ιστική λεμφοκυτταρική διήθηση και σημαντική ελάττωση της επαγόμενης από την AngII υπέρτασης⁵⁷.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρ'όλο που η αιτιολογία της ΑΥ είναι πολυπαράγοντική και πολύπλοκη, η χρόνια υποκλινική φλεγμονή, που προκαλείται και διατηρείται από την υπέρμετρη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, έχει αναδειχθεί ως ένας νέος βασικός παράγοντας στην παθογένεση της νόσου. Τόσο η φυσική όσο και η επίκτητη ανοσία εμπλέκονται ενεργά στα παθογενετικά μονοπάτια της ΑΥ. Λαμ-

βάνοντας υπόψη τον σημαντικό ρόλο της φλεγμονής στην ΑΥ αλλά και στη βλάβη οργάνων-στόχων, πιθανώς η στοχευμένη καταστολή της ενεργοποιημένης ανοσιακής απάντησης σε διάφορα στάδια να αποτελέσει μελλοντικά μία σημαντική θεραπευτική επιλογή. Νέες μελέτες απαιτούνται, στο πλαίσιο της ιατρικής ακρίβειας στη θεραπεία της ΑΥ και των λοιπών καρδιαγγειακών νοσημάτων, προκειμένου να διερευνηθεί εις βάθος ο ρόλος της εξειδικευμένης ανοσοκαταστολής.

SUMMARY

A. Malliora, A. Lazaridis, K. Mastrogiannis, P. Anyfanti, V. Kotsis, E. Gkaliagkousi

The role of immunity in arterial hypertension

Arterial Hypertension 2024; 33: 28-35.

Arterial hypertension is worldwide a major factor of cardiovascular morbidity and mortality. Given its high prevalence and the residual cardiovascular risk that even well-controlled hypertensive patients experience, there has been a great research interest over the years in investigating the complicated pathophysiology of hypertension. Recently, numerous studies have highlighted the involvement of immunity, both innate and adaptive, in the pathophysiology of hypertension and the induction of hypertension-mediated organ damage. More specifically, in the environment of hypertension, the production of intra- or extracellular molecules increases excessively. These molecules act as damage-associated molecular patterns (DAMPs), leading to significant inflammatory responses through either the direct stimulation of the cells of the innate immunity or the subsequent activation of adaptive immunity. As a result, an environment of chronic subclinical inflammation is established that leads to additional vascular damage, increased blood pressure, and further release of DAMPs, resulting to a vicious cycle of inflammation and HMOD.

Key-words: hypertension, innate immunity, inflammation, neutrophils, neutrophil extracellular traps

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet* 2021; 398(10304): 957-80.
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023; 1;41(12): 1874-2071.
- Rodríguez-Iturbe B, Pons H, Quiroz Y, Johnson RJ. The immunological basis of hypertension. *Am J Hypertens* 2014; 27(11): 1327-37.
- Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma Clin Immunol* 2018; 14(S2): 49.
- 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): 719-9.
- Idris-Khodja N, Mian MOR, Paradis P, Schiffrin EL. Dual opposing roles of adaptive immunity in hypertension. *Eur Heart J* 2014; 35(19): 1238-44.
- Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol.* 2019; 19(8): 517-32.
- McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, Harrison DG. Inflammation, Immunity, and Hypertensive End-Organ Damage. *Circ Res.* 2015; 116(6): 1022-33.
- Rosales C. Neutrophil: A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types? *Front Physiol* 2018; 9.
- Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science (80-)* 2004; 303(5663): 1532-5.
- Papayannopoulos V, Metzler KD, Hakkim A, Zychlinsky A. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol* 2010; 191(3): 677-91.
- Castanheira FVS, Kubes P. Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation. *Blood* 2019; 133(20): 2178-85.
- Mutua V, Gershwin LJ. A Review of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Disease: Potential Anti-NETs Therapeutics. *Clin Rev Allergy Immunol.* Published online 2020: 1-18.
- Döring Y, Libby P, Soehnlein O. Neutrophil Extracellular Traps Participate in Cardiovascular Diseases: Recent Experimental and Clinical Insights. *Circ Res* 2020; 126: 1228-41.
- Fang X, Ma L, Wang Y, et al. Neutrophil extracellular traps accelerate vascular smooth muscle cell proliferation via Akt/CDKN1b/TK1 accompanying with the occurrence of hypertension. *J Hypertens* 2022; 40(10): 2045-57.
- Li J, Tong D, Song B, et al. Inflammatory cytokines induce neutrophil extracellular traps interaction with activated platelets and endothelial cells exacerbate coagulation in moderate and severe essential hypertension. *J Hypertens* 2022; 40(11): 2219-29.
- 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, Wang H, Chavan SS, Andersson U. High mobility group box protein 1 (HMGB1): The prototypical endogenous danger molecule. *Mol Med* 2015; 21: S6-S12.
- 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.
21. Chen R, Kang R, Tang D. The mechanism of HMGB1 secretion and release. *Exp Mol Med* 2022; 54(2): 91-102.
 22. 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.
 23. Li FJ, Zhang CL, Luo XJ, Peng J, Yang TL. Involvement of the MiR-181b-5p/HMGB1 pathway in ang II-induced phenotypic transformation of smooth muscle cells in hypertension. *Aging Dis* 2019; 10(2): 231-48.
 24. Collin M, Bigley V. Human dendritic cell subsets: an update. *Immunology* 2018; 154(1): 3-20.
 25. Hevia D, Araos P, Prado C, et al. Myeloid CD11c + Antigen-Presenting Cells Ablation Prevents Hypertension in Response to Angiotensin II Plus High-Salt Diet. *Hypertension* 2018; 71(4): 709-18.
 26. Lu X, Rudemiller NP, Privratsky JR, et al. Classical Dendritic Cells Mediate Hypertension by Promoting Renal Oxidative Stress and Fluid Retention. *Hypertension* 2020; 75(1): 131-8.
 27. Zhang RM, McNerney KP, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Immunity and Hypertension. *Acta Physiol* 2021; 231(1).
 28. Barbaro NR, Foss JD, Kryshtal DO, et al. Dendritic Cell Amiloride-Sensitive Channels Mediate Sodium-Induced Inflammation and Hypertension. *Cell Rep* 2017; 21(4): 1009-20.
 29. Nahmod K, Gentilini C, Vermeulen M, et al. Impaired Function of Dendritic Cells Deficient in Angiotensin II Type 1 Receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 334(3): 854-62.
 30. Serbina NV., Jia T, Hohl TM, Pamer EG. Monocyte-Mediated Defense Against Microbial Pathogens. *Annu Rev Immunol* 2008; 26(1): 421-52.
 31. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen Recognition and Innate Immunity *Cell* 2006; 124(4): 783-801.
 32. Olsen F. Transfer of arterial hypertension by splenic cells from DOCA-salt hypertensive and renal hypertensive rats to normotensive recipients. *Acta Pathol Microbiol Scand Sect C Immunol* 1980; 88C(1-6): 1-6.
 33. Kriska T, Herrnreiter A, Pfister SL, Adebesein A, Falck JR, Campbell WB. Macrophage 12(S)-HETE Enhances Angiotensin II-Induced Contraction by a BLT2 (Leukotriene B 4 Type-2 Receptor) and TP (Thromboxane Receptor)-Mediated Mechanism in Murine Arteries. *Hypertension* 2022; 79(1): 104-14.
 34. Ko EA, Amiri F, Pandey NR, et al. Resistance artery remodeling in deoxycorticosterone acetate-salt hypertension is dependent on vascular inflammation: evidence from m-CSF-deficient mice. *Am J Physiol Circ Physiol* 2007; 292(4): H1789-H1795.
 35. Mikolajczyk TP, Guzik TJ. Adaptive Immunity in Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2019; 21(9): 68.
 36. Nguyen H, Chiasson VL, Chatterjee P, Kopriva SE, Young KJ, Mitchell BM. Interleukin-17 causes Rho-kinase-mediated endothelial dysfunction and hypertension. *Cardiovasc Res* 2013; 97(4): 696-704.
 37. Madhur MS, Lob HE, McCann LA, et al. Interleukin 17 Promotes Angiotensin II-Induced Hypertension and Vascular Dysfunction. *Hypertension* 2010; 55(2): 500-7.
 38. Saleh MA, Norlander AE, Madhur MS. Inhibition of Interleukin-17A, But Not Interleukin-17F, Signaling Lowers Blood Pressure, and Reduces End-Organ Inflammation in Angiotensin II-Induced Hypertension. *JACC Basic to Transl Sci* 2016; 1(7): 606-16.
 39. Itani HA, McMaster WG, Saleh MA, et al. Activation of Human T Cells in Hypertension. *Hypertension* 2016; 68(1): 123-32.
 40. Yao W, Sun Y, Wang X, Niu K. Elevated Serum Level of Interleukin 17 in a Population With Prehypertension. *J Clin Hypertens* 2015; 17(10): 770-4.
 41. Zhang W, Wang W, Yu H, et al. Interleukin 6 Underlies Angiotensin II-Induced Hypertension and Chronic Renal Damage. *Hypertension* 2012; 59(1): 136-44.
 42. Lee DL, Sturgis LC, Labazi H, et al. Angiotensin II hypertension is attenuated in interleukin-6 knockout mice. *Am J Physiol Circ Physiol* 2006; 290(3): H935-H940.
 43. Hashmat S, Rudemiller N, Lund H, Abais-Battad JM, Van Why S, Mattson DL. Interleukin-6 inhibition attenuates hypertension and associated renal damage in Dahl salt-sensitive rats. *Am J Physiol Physiol* 2016; 311(3): F555-F561.
 44. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood Pressure and Inflammation in Apparently Healthy Men. *Hypertension* 2001; 38(3): 399-403.
 45. Mahmud A, Feely J. Arterial Stiffness Is Related to Systemic Inflammation in Essential Hypertension. *Hypertension* 2005; 46(5): 1118-22.
 46. Mao S, Sun J, Gu T, Zhu F, Yin F, Zhang L. Hypomethylation of interleukin-6 (IL-6) gene increases the risk of essential hypertension: a matched case-control study. *J Hum Hypertens* 2017; 31(8): 530-6.
 47. Benson LN, Liu Y, Deck K, Mora C, Mu S. IFN- γ Contributes to the Immune Mechanisms of Hypertension. *Kidney360* 2022; 3(12): 2164-73.
 48. Saleh MA, McMaster WG, Wu J, et al. Lymphocyte adaptor protein LNK deficiency exacerbates hypertension and end-organ inflammation. *J Clin Invest* 2015; 125(3): 1189-202.
 49. Benson LN, Liu Y, Wang X, et al. The IFN γ -PDL1 Pathway Enhances CD8T-DCT Interaction to Promote Hypertension. *Circ Res* 2022; 130(10): 1550-64.
 50. Kamat N V., Thabet SR, Xiao L, et al. Renal Transporter Activation During Angiotensin-II Hypertension is Blunted in Interferon- γ $-/-$ and Interleukin-17A $-/-$ Mice. *Hypertension* 2015; 65(3): 569-76.
 51. Sun X-N, Li C, Liu Y, et al. T-Cell Mineralocorticoid Receptor Controls Blood Pressure by Regulating Interferon-Gamma. *Circ Res* 2017; 120(10): 1584-97.
 52. Puzkarska A, Niklas A, Głuszek J, Lipski D, Niklas K. The concentration of tumor necrosis factor in the blood serum and in the urine and selected early organ damages in patients with primary systemic arterial hypertension. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(22): e15773.
 53. Sriramula S, Haque M, Majid DSA, Francis J. Involvement of Tumor Necrosis Factor- α in Angiotensin II-Mediated Effects on Salt Appetite, Hypertension, and Cardiac Hypertrophy. *Hypertension* 2008; 51(5): 1345-51.
 54. Huang B, Cheng Y, Usa K, et al. Renal Tumor Necrosis Factor α Contributes to Hypertension in Dahl Salt-Sen-

- sitive Rats. *Sci Rep* 2016; 6(1): 21960.
55. Korim WS, Elsaafien K, Bassar JR, Setiadi A, May CN, Yao ST. In renovascular hypertension, TNF- α type-1 receptors in the area postrema mediate increases in cardiac and renal sympathetic nerve activity and blood pressure. *Cardiovasc Res* 2019; 115(6): 1092-101.
56. Chan CT, Sobey CG, Lieu M, et al. Obligatory Role for B Cells in the Development of Angiotensin II-Dependent Hypertension. *Hypertension* 2015; 66(5): 1023-33.
57. Taylor EB, Barati MT, Powell DW, Turbeville HR, Ryan MJ. Plasma Cell Depletion Attenuates Hypertension in an Experimental Model of Autoimmune Disease. *Hypertension* 2018; 71(4): 719-28.
58. Dingwell LS, Shikatani EA, Besla R, et al. B-Cell Deficiency Lowers Blood Pressure in Mice. *Hypertension* 2019; 73(3): 561-70.