- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.246.254 Sat, 27 Apr 2024, 21:00:22

Modulazione genetica del processo infiammatorio nella cardiopatia ischemica

Matteo Santamaria, Giovanna Liuzzo, Luigi Marzio Biasucci

Istituto di Cardiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Key words:
Atherosclerosis; Genes; Ischemic heart disease.

Inflammatory mechanisms and infectious agents, in association with "classic" cardiovascular risk factors, may be involved in the development of coronary atherosclerosis; moreover, recent studies demonstrated a direct role of inflammation in the pathogenesis of acute coronary syndromes, in which the intensity of the individual response to potential environmental inflammatory stimuli seems to influence the magnitude of the inflammatory reaction and the clinical outcome. The variability of this response may be modulated by genetic determinants, in particular by functional polymorphisms of the genes codifying for molecules involved in the inflammatory process. In this review we discuss the association between these polymorphisms and various aspects of ischemic heart disease. Although the association between this syndrome and genetic factors may be confounded by several elements (variable penetrance, different prevalence in different populations and age groups, interaction with environmental risk factors), presently available findings suggest that the inflammatory process in ischemic heart disease might be, at least in part, genetically mediated.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (9): 913-918)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 16 aprile 2002; accettato il 23 maggio 2002.

Per la corrispondenza:
Dr. Matteo Santamaria
Istituto di Cardiologia Università Cattolica del Sacro Cuore Policlinico A. Gemelli Largo A. Gemelli, 8 00168 Roma E-mail: matteosantamaria@yahoo.it

Introduzione

La cardiopatia ischemica, in quanto malattia multifattoriale, è una sindrome complessa che deriva dall'interazione di predisposizione genetica ed influenze ambientali. Parte dell'incremento del rischio associato all'ereditarietà può essere attribuito a fattori di rischio ben stabiliti come dislipidemie, ipertensione, diabete, tutte condizioni a loro volta caratterizzate da familiarità. D'altro canto studi statistici dimostrano che solo una percentuale variabile dal 30 al 50% dell'aumento del rischio coronarico associato ad un'anamnesi familiare positiva può essere ricondotta a fattori di rischio "classici"[1-3]. Pertanto di sicuro esistono degli altri elementi che contribuiscono all'incremento del rischio associato all'aggregazione familiare; essi potrebbero essere costituiti da deficit nei sistemi antiossidanti, disfunzione endoteliale, alterazioni della funzione piastrinica, coagulativa e fibrinolitica. In quest'ottica sono stati effettuati numerosi studi sui geni correlati a vie e sistemi classicamente considerati coinvolti nella patogenesi della cardiopatia ischemica: metabolismo lipidico (apolipoproteina B, apolipoproteina E, recettore LDL, gene dell'enzima paraoxonasi/arilesterasi), sistema emostatico (glicoproteina Iba e IIIa, trombospondine, β-fibrinogeno, fattore VII, fattore V, attivatore tissutale del plasminogeno, inibitore dell'attivatore del plasminogeno), metabolismo dell'omocisteina (metilenetetraidrofolato reduttasi), sistema renina-angiotensina (enzima di conversione dell'angiotensina, angiotensinogeno, recettore di tipo 1 dell'angiotensina II)[4,5].

Recenti ricerche hanno dimostrato un coinvolgimento dell'attivazione infiammatoria nelle sindromi coronariche acute ed hanno suggerito che, in associazione ai fattori di rischio già noti, i fenomeni infettivi ed infiammatori potrebbero svolgere un ruolo importante nella patogenesi del processo aterosclerotico coronarico[6-10]. Alla luce di questi ultimi dati, appare chiaro come gli elementi ereditari che condizionano il processo infiammatorio potrebbero costituire dei fattori di rilievo nella predisposizione genetica alle coronaropatie.

I polimorfismi genetici

La maggior parte degli studi recenti sulla predisposizione familiare alla cardiopatia ischemica si basano sulla valutazione di polimorfismi genetici, sebbene lo studio delle componenti genetiche sia reso difficoltoso dalla variabilità della penetranza dei difetti genetici, dalla loro diversa prevalenza in differenti popolazioni e gruppi di età e dalla loro interazione con i fattori di rischio ambientali.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.246.254 Sat, 27 Apr 2024, 21:00:22

Per polimorfismo si intende la presenza di alleli multipli in un locus genico con una frequenza ≥ 1% entro una data popolazione; possono essere presenti all'interno di regioni codificanti (esoni) o non codificanti (introni) e possono essere determinati da sostituzioni, delezioni, inserzioni o crossing-over ineguali di singole basi o di sequenze di DNA. Vengono classificati in funzionali (capaci di determinare modificazioni fenotipiche) o non funzionali.

I polimorfismi possono essere utilizzati come marker di malattia quando si associano ad una modificazione (qualitativa o quantitativa) di proteine con una funzione nota che, se alterata, può spiegare almeno in parte la suscettibilità verso una data patologia[11,12].

Infiammazione e cardiopatia ischemica

Nei pazienti affetti da angina instabile livelli elevati di proteina C reattiva (PCR) all'ingresso costituiscono un fattore predittivo indipendente di prognosi sfavorevole a breve termine[13-15]; nel 50% circa di questi pazienti i livelli di PCR rimangono persistentemente elevati alla dimissione e a 3 mesi, e si associano alla ricorrenza di fasi di instabilità e ad un rischio aumentato di infarto miocardico ad 1 anno di follow-up[16,17]. Inoltre i livelli di PCR influenzano la prognosi a lungo termine nella cardiopatia ischemica cronica, in pazienti ad alto rischio ed in soggetti apparentemente sani[18,19]. La correlazione tra PCR e prognosi potrebbe essere mediata dagli effetti vascolari delle citochine proinfiammatorie [fattore di necrosi tumorale (TNF)-α, interleuchina (IL)-1 e IL-6] che inducono la sintesi epatica di PCR. Pertanto i livelli di PCR potrebbero rappresentare un marker della suscettibilità delle cellule infiammatorie a sviluppare un'iperrisposta nei confronti di diversi stimoli infettivi e non infettivi.

Un nostro recente studio ha dimostrato che i monociti circolanti dei pazienti con angina instabile e livelli di PCR elevati mostrano un'aumentata produzione di IL-6 *in vitro* dopo stimolazione con lipopolisaccaride (LPS) batterico; l'entità di tale risposta è risultata correlare positivamente con i livelli circolanti di PCR[20]; inoltre tale gruppo di pazienti mostra un'aumentata risposta di fase acuta *in vivo* ad uno stimolo infiammatorio quale l'angioplastica coronarica (PTCA), anche questa correlata ai livelli basali di PCR[21]. Tali dati suggeriscono che l'intensità della risposta individuale a potenziali stimoli infiammatori potrebbe svolgere un ruolo importante nel determinare l'entità della reazione infiammatoria e nel condizionare la prognosi. Tale variabilità della risposta individuale agli stimoli ambientali potrebbe essere modulata da determinanti genetici della risposta infiammatoria, in particolare da polimorfismi funzionali di geni codificanti per molecole coinvolte nella dinamica del processo infiammatorio.

Polimorfismo C(-260) → T del gene del CD14

Il CD14 è un antigene di differenziazione delle cellule mieloidi altamente espresso a livello della superficie di monociti e macrofagi. Esiste in due forme: una legata alla membrana (mCD14) ed un'altra presente nel plasma in forma solubile (sCD14)[22]. Il CD14 è stato definito "pattern recognition receptor": infatti nei mammiferi esso funge da recettore per la captazione di numerosi componenti della parete batterica di diversi microrganismi, gram-negativi e gram-positivi. Il suo ruolo prioritario è quello di permettere l'attivazione cellulare da parte dell'LPS, e pertanto è sommariamente definito come "LPS receptor"; tuttavia il CD14 funge anche da recettore per numerosi altri ligandi di natura microbica: peptidoglicano (gram-positivi), lipoarabinomannani, acido lipoteicoico, sostanze micobatteriche e fungine, "heat shock protein" 60 della *Chlamydia*.

In base al suo range di attività molto ampio, si ritiene che il CD14 costituisca un elemento fondamentale nella risposta immunitaria innata[23-27]. Uno studio recente ha dimostrato una correlazione tra il polimorfismo C(-260) → T nel promoter del gene del CD14 (in particolare l'omozigosi TT), ed il rischio di infarto del miocardio; in tale studio l'omozigosi TT si associava ad un'aumentata espressione monocitaria di mCD14[28]. In un nostro studio, nei pazienti con angina instabile il genotipo TT del polimorfismo C(-260) → T del gene del CD14 è risultato associato ad elevati livelli di sCD14, a loro volta correlati positivamente con i livelli di PCR e con la produzione monocitaria di IL-6 *in vitro* dopo stimolazione con LPS[29].

È lecito chiedersi quale possa essere la connessione tra un polimorfismo del recettore dell'LPS e la suscettibilità allo sviluppo di una sindrome coronarica acuta. Esistono delle evidenze sperimentali, anche se i dati presenti in letteratura non sono univoci, che hanno individuato un'associazione tra aterosclerosi ed infezioni da batteri gram-negativi (in particolare *Chlamydia pneumoniae*)[30-32] e con la presenza delle loro endotossine nel plasma[33], anche se è ben chiaro che non c'è una correlazione diretta tra prevalenza dell'infezione (determinata mediante valutazione del titolo anticorpale) ed evento coronarico acuto o fase di attività dell'angina instabile; infatti l'infezione da *Chlamydia pneumoniae* è essenzialmente un'infezione cronica subclinica, rilevabile sia nelle sindromi coronariche stabili sia in quelle instabili. Un nostro studio[34] ha indagato l'eventuale correlazione tra l'aumentata risposta del sistema infiammatorio riscontrata nei pazienti con angina instabile e PCR persistentemente elevata, ed infezioni croniche; non è stata però rilevata alcuna correlazione tra la sieropositività per infezione da parte di *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* e *Cytomegalovirus* ed il grado di reattività monocitaria, né tra quest'ultimo ed il titolo anticorpale. Tale lavoro dimostra che non è la sieropositività per agenti infettivi, tra cui la *Chlamydia*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.246.254 Sat, 27 Apr 2024, 21:00:22

pneumoniae, a condizionare l'aumentata risposta proinfiammatoria nei pazienti con angina instabile: questa si verrebbe a configurare come una caratteristica individuale, probabilmente geneticamente mediata. Il monocita-macrofago è in grado di rispondere all'endotossina grazie alla presenza dello specifico recettore, appunto il CD14. L'attivazione LPS-mediata del macrofago, si traduce nel rilascio di un gran numero di citochine proinfiammatorie (TNF-α, IL-1 e IL-6), mediatori in grado di indurre una forte attivazione dell'endotelio, con acquisizione di proprietà protrombotiche e vasocostrittrici. Il legame LPS-CD14 inoltre stimola la sintesi monocitaria di IL-12, citochina che svolge un ruolo chiave nell'induzione dei linfociti Th1, produttori di interferone-γ che a sua volta è un potente induttore dell'attivazione monocitaria ed è risultato coinvolto nella destabilizzazione della placca. L'endotossina stimola inoltre la secrezione macrofagica di fattore tissutale (sostanza dotata di una potente azione procoagulante) e del fattore di crescita di derivazione piastrinica (favorisce la migrazione e proliferazione delle cellule muscolari lisce)[35-38]. Inoltre in virtù della presenza della forma solubile del CD14, l'endotossina può esercitare anche un effetto diretto sulle cellule prive di mCD14 (cellule endoteliali, cellule muscolari lisce), attivandole. Pertanto l'entità dei fenomeni infiammatori associati ad un'endotossinemia di grado variabile (per esempio infezione cronica subclinica), potrebbe essere influenzata da un polimorfismo genetico in grado di condizionare l'espressione monocitaria del CD14 di membrana o i livelli plasmatici del CD14 solubile, modificando la responsività di numerosi tipi cellulari (dotati di mCD14: monociti-macrofagi; privi di mCD14: cellule endoteliali, cellule muscolari lisce) all'endotossina stessa.

Polimorfismo G(-174) → C del gene dell'interleuchina-6

L'IL-6 è una citochina monocitaria proinfiammatoria che costituisce il principale stimolo induttore della sintesi di PCR; i suoi livelli plasmatici sono risultati elevati nelle sindromi coronariche acute ed associati con la prognosi[39]. Studi effettuati *in vitro* hanno dimostrato che il polimorfismo G(-174) → C del gene dell'IL-6 è di tipo funzionale; in particolare il genotipo GG si associa ad un'aumentata sintesi cellulare di IL-6[40]. Studi *in vivo* su volontari sani hanno evidenziato livelli basali di IL-6 più alti negli omozigoti GG; anche nei pazienti affetti da sindrome di Sjögren e da artrite reumatoide l'omozigosi GG si associa a livelli plasmatici più elevati di IL-6 rispetto agli altri genotipi[41]. Nei pazienti con malattia coronarica multivasale sottoposti ad intervento chirurgico di bypass aortocoronarico il genotipo GG si associa a maggiori valori plasmatici di IL-6 post-bypass aortocoronarico e ad un'ospedalizzazione più prolungata rispetto agli altri genotipi[42]. Inoltre il genotipo GG, in associazione all'allele 6A del polimorfismo 5A/6A del promoter del gene della stromelisina 1, è correlato con un'aumentata suscettibilità nei confronti del processo aterosclerotico a livello carotideo[43]. Esistono comunque delle discordanze tra i dati presenti in letteratura[44]; tale constatazione farebbe pensare che il polimorfismo G(-174) → C non sia isolato ma che esista un'associazione tra questo ed altri polimorfismi dello stesso sito, e quindi la produzione di IL-6 potrebbe essere determinata non da un singolo genotipo ma da un "aplotipo"[40].

Polimorfismo VNTR nell'introne 2 del gene dell'interleuchina-1Ra

Le citochine della famiglia dell'IL-1 svolgono un ruolo importante nella regolazione dei meccanismi immunoinfiammatori[45,46]. L'IL-1 è in grado di regolare la mitogenesi delle cellule endoteliali e muscolari lisce, la produzione di matrice extracellulare, la risposta protrombotica delle cellule endoteliali, il processo di adesione dei leucociti e la permeabilità vascolare; pertanto essa svolge un ruolo chiave nella cascata di mediatori che favoriscono la restenosi dopo PTCA[47]. L'IL-1, inoltre, è probabilmente coinvolta nel processo infiammatorio associato alle sindromi coronariche acute. L'IL-1α è espressa sulla superficie dei macrofagi attivati e l'IL-1β è rilasciata dalle piastrine attivate. L'antagonista recettoriale dell'IL-1 (IL-1Ra) è spesso misurato come un indice di severità del processo infiammatorio, in quanto *in vivo* i livelli di IL-1 e IL-1Ra variano in parallelo ed i livelli circolanti di IL-1 sono in genere molto bassi (anche in processi infiammatori sistemici come lo shock settico); pertanto l'IL-1Ra può essere considerato come una proteina di fase acuta. Inoltre, essendo un'antagonista specifico dell'IL-1, l'IL-1Ra è coinvolto nella regolazione del processo infiammatorio a livello della parete vasale[48-50]. Nei pazienti con angina instabile un incremento dei livelli di IL-1Ra e di IL-6 durante i primi 2 giorni di ospedalizzazione è associato ad un aumento del rischio di eventi coronarici intraospedalieri[51]. L'IL-1Ra è il prodotto di un gene polimorfico (IL-1RN); sono state individuate delle associazioni significative tra i polimorfismi dell'IL-1RN e patologie infiammatorie[52-54]. Il polimorfismo di tipo VNTR (variable number tandem repeat) nell'introne 2 è quello più interessante per quanto riguarda la cardiopatia ischemica[55]. L'omozigosi per l'allele 2 di tale polimorfismo è risultata associata alla malattia coronarica monovasale, in particolare nei giovani[56]; inoltre lo stesso genotipo si associa ad un effetto protettivo nei confronti della restenosi in pazienti con malattia monovasale sottoposti a PTCA con impianto di stent[57,58]. Quest'ultimo dato suggerisce che la risposta dei vasi coronarici ad uno stimolo flogistico potrebbe essere modulata da caratteristiche geneticamente determinate del processo infiammatorio.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.246.254 Sat, 27 Apr 2024, 21:00:22

Polimorfismi del gene del fattore di necrosi tumorale

Il TNF comprende due proteine simili dal punto di vista strutturale e funzionale: il TNF-α (chachettina) e il TNF-β (linfotossina).

Il TNF-α, prodotto principalmente dai monociti-macrofagi, è una delle principali citochine infiammatorie e svolge un ruolo importante nell'immunoregolazione. Per i suoi effetti su metabolismo lipidico, coagulazione, insulino-resistenza e funzione endoteliale, il TNF-α potrebbe essere coinvolto nella patogenesi della cardiopatia ischemica[59]. Per il promoter del TNF-α sono stati studiati quattro polimorfismi (-308, -238, -857, -851); i primi due sono quelli più indagati. Il polimorfismo G(308) → A è più frequente negli obesi[59]; inoltre nei soggetti obesi la presenza di tale polimorfismo si associa ad un aumento del rischio di infarto del miocardio[60]. Il recettore del TNF-α di tipo 2 è di fondamentale importanza nel mediarne gli effetti proinfiammatori. Sono state riscontrate associazioni tra il gene di tale recettore (TNF-RSF1B) e ipertensione, ipercolesterolemia ed insulino-resistenza. Un recente studio[61] ha valutato un microsatellite di tale gene comprendente cinque alleli (CA13-CA17) in rapporto alla presenza di malattia coronarica documentata angiograficamente: l'allele CA16 è risultato fortemente associato alla presenza di lesioni aterosclerotiche coronariche; è stata inoltre rilevata un'associazione significativa tra lo stesso allele ed il sovrappeso. Il TNF-β è prodotto dalla stimolazione dei linfociti T ed è coinvolto nella fase iniziale della reazione infiammatoria. Un polimorfismo del TNF-β è risultato associato alla presenza di iperinsulinemia, che di per sé costituisce un fattore di rischio per la cardiopatia ischemica[62].

Conclusioni

I dati attualmente presenti in letteratura suggeriscono che il processo infiammatorio coinvolto nella patogenesi della cardiopatia ischemica potrebbe essere, almeno in parte, geneticamente mediato. In particolare, nell'ambito delle sindromi coronariche acute, diversi determinanti genetici sembrerebbero interagire sinergicamente nel condizionare un'aumentata reattività delle cellule infiammatorie circolanti nei confronti di stimoli infettivi e non infettivi.

Sebbene per focalizzare meglio il ruolo di tali determinanti genetici si rendano necessari ulteriori studi basati su approcci metodologici nuovi (analisi di "linkage" come nello studio PROCARDIS[63]), sembrano comunque aprirsi nuove prospettive nello scenario dei fattori di rischio della cardiopatia ischemica. L'introduzione delle nanotecnologie ("DNA microarray technology") permetterà di valutare migliaia di geni o polimorfismi genetici contemporaneamente, consentendo in tal modo uno screening ampio ed accurato della popolazione in tempi ragionevolmente brevi.

Infine la conoscenza delle basi genetico-molecolari della cardiopatia ischemica permetterà l'individuazione di pazienti dotati di un determinato profilo di rischio genetico, con la possibilità di mettere in atto terapie farmacologiche più specifiche e mirate (farmacogenetica)[64].

Riassunto

In associazione ai fattori di rischio cardiovascolare "classici", i fenomeni infettivi ed infiammatori potrebbero svolgere un ruolo importante nello sviluppo del processo aterosclerotico coronarico; inoltre studi recenti hanno dimostrato un coinvolgimento diretto del processo infiammatorio nella patogenesi delle sindromi coronariche acute, in cui l'entità della reazione infiammatoria e la prognosi sembrano essere condizionate dall'intensità della risposta individuale a potenziali stimoli ambientali infiammatori. La variabilità della reazione agli stimoli ambientali può essere modulata da determinanti genetici, in particolare da polimorfismi funzionali di geni codificanti per molecole coinvolte nella dinamica del processo infiammatorio.

In questa rassegna vengono esposti i dati presenti in letteratura sull'associazione tra alcuni di questi polimorfismi e differenti aspetti della cardiopatia ischemica. Sebbene lo studio delle componenti genetiche sia reso difficoltoso da diversi fattori (variabilità della penetranza, diversa prevalenza in differenti popolazioni e gruppi di età, interazione con i fattori di rischio ambientali), i dati attualmente disponibili suggeriscono comunque che il processo infiammatorio nella cardiopatia ischemica potrebbe essere, almeno in parte, geneticamente mediato. Sembrano pertanto aprirsi nuove prospettive nello scenario dei fattori di rischio di questa complessa sindrome.

Parole chiave: Aterosclerosi; Cardiopatia ischemica; Geni.

Bibliografia

1. Roncaglioni MC, Santoro L, D'Avanzo B, et al. Role of family history in patients with myocardial infarction. An Italian case-control study. GISSI-EFRIM Investigators. Circulation 1992; 85: 2065-72.
2. ten Kate LP, Boman H, Daiger SP, Motulsky AG. Familial aggregation of coronary heart disease and its relation to known genetic risk factors. Am J Cardiol 1982; 50: 945-53.
3. Jorde LB, Williams RR. Relation between family history of coronary artery disease and coronary risk variables. Am J Cardiol 1988; 62 (Part 1): 708-13.
4. Chiodini BD, Barlera S, Franzosi MG, Tognoni G. I geni di suscettibilità all'infarto: una revisione della letteratura. Ital Heart J Suppl 2001; 2: 935-44.
5. Tang Z, Tracy RP. Candidate genes and confirmed genetic polymorphisms associated with cardiovascular diseases: a tabular assessment. J Thromb Thrombolysis 2001; 11: 49-81.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.246.254 Sat, 27 Apr 2024, 21:00:22

6. Maseri A, Biasucci LM, Liuzzo G. Pathogenic mechanisms in unstable angina. Heart 1999; 82: I2-I4.
7. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature 1993; 362: 801-8.
8. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 342: 115-26.
9. Biasucci LM, Liuzzo G, Angiolillo DJ, Sperti G, Maseri A. Inflammation and acute coronary syndromes. Herz 2000; 25: 108-12.
10. Biasucci LM, Liuzzo G, Buffon A, Maseri A. The variable role of inflammation in acute coronary syndromes and in restenosis. Semin Intervent Cardiol 1999; 4: 105-10.
11. Brock DJ. Molecular genetics for the clinician. Cambridge: Cambridge University Press, 1993.
12. Willard HF. Human genetics. In: Leder P, Clayton DA, Rubenstein E, eds. Introduction to molecular medicine. New York, NY: Scientific American, 1994: 1-26.
13. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. N Engl J Med 1994; 331: 417-24.
14. Biasucci LM, Meo A, Buffon A, et al. Independent prognostic value of CRP levels for in-hospital death and myocardial infarction in unstable angina. (abstr) Circulation 2000; 102: 499.
15. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1460-5.
16. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. Circulation 1999; 99: 855-60.
17. Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R, et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. Circulation 1999; 100: 1958-63.
18. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Lancet 1997; 349: 462-6.
19. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 1997; 336: 973-9.
20. Liuzzo G, Angiolillo DJ, Buffon A, et al. Enhanced response of blood monocytes to in vitro lipopolysaccharide-challenge in patients with recurrent unstable angina. Circulation 2001; 103: 2236-41.
21. Liuzzo G, Buffon A, Biasucci LM, et al. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. Circulation 1998; 98: 2370-6.
22. Ziegler-Heitbrock HW, Ulevitch RJ. CD14: cell surface receptor and differentiation marker. Immunol Today 1993; 14: 121-5.
23. Hailman E, Lichenstein HS, Wurfel MM, et al. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein accelerates the binding of LPS to CD14. J Exp Med 1994; 179: 269-77.
24. Pugin J, Heumann ID, Tomasz A, et al. CD14 is a pattern recognition receptor. Immunity 1994; 1: 509-16.
25. Gupta D, Kirkland TN, Viriyakosol S, Dziarski R. CD14 is a cell-activating receptor for bacterial peptidoglycan. J Biol Chem 1996; 271: 23310-6.
26. Kol A, Lichtman AH, Finberg RW, Libby P, Kurt-Jones EA. Cutting edge: heat shock protein (HSP) 60 activates the innate immune response: CD14 is an essential receptor for HSP60 activation of mononuclear cells. J Immunol 2000; 164: 13-7.
27. Ulevitch RJ, Tobias PS. Recognition of gram-negative bacteria and endotoxin by the innate immune system. Curr Opin Immunol 1999; 11: 19-22.
28. Hubacek JA, Rothe G, Pit'ha J, et al. C(-260) → T polymorphism in the promoter of the CD14 monocyte receptor gene as a risk factor for myocardial infarction. Circulation 1999; 99: 3218-20.
29. Santamaria M, Angiolillo DJ, Colizzi C, et al. Un polimorfismo del gene del CD14 è correlato ai livelli circolanti di CD14 solubile e si associa ad un'aumentata risposta proinfiammatoria nei pazienti con angina instabile. (abstr) Ital Heart J 2001; 2 (Suppl 2): 18.
30. Orfila JJ. Seroepidemiological evidence for an association between Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis. Atherosclerosis 1998; 140 (Suppl 1): S11-S15.
31. Gurfinkel E, Bozovich G. Chlamydia pneumoniae: inflammation and instability of the atherosclerotic plaque. Atherosclerosis 1998; 140 (Suppl 1): S31-S35.
32. Noll G. Pathogenesis of atherosclerosis: a possible relation to infection. Atherosclerosis 1998; 140 (Suppl 1): S3-S9.
33. Wiedermann CJ, Kiechl S, Dunzendorfer S, et al. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1975-81.
34. Colizzi C, Rizzello V, Angiolillo DJ, et al. In vitro hyperreactivity to lipopolysaccharide in patients with history of unstable angina is not associated with seropositivity for Cytomegalovirus, Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae. Cardiologia 1999; 44: 377-80.
35. Libby P, Ordovas JM, Auger KR, Robbins AH, Birinyi LK, Dinarello CA. Endotoxin and tumor necrosis factor induce interleukin-1 gene expression in adult human vascular endothelial cells. Am J Pathol 1986; 124: 179-85.
36. Bhagat K, Moss R, Collier J, Vallance P. Endothelial "stunning" following a brief exposure to endotoxin: a mechanism to link infection and infarction? Cardiovasc Res 1996; 32: 822-9.
37. Henry MM, Moore JM. Endotoxin-induced procoagulant activity in equine peripheral blood monocytes. Circ Shock 1988; 26: 297-309.
38. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? Lancet 1997; 350: 430-6.
39. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. Circulation 1996; 94: 874-7.
40. Woods A, Brull DJ, Humphries SE, Montgomery HE. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. Eur Heart J 2000; 21: 1574-83.
41. Hulkkonen J, Pertovaara M, Antonen J, Pasternack A, Hurme M. Elevated interleukin-6 plasma levels are regulated by the promoter region polymorphism of the IL-6 gene in primary Sjögren's syndrome and correlate with the clinical manifestations of the disease. Rheumatology (Oxford) 2001; 40: 656-61.
42. Burzotta F, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, et al. Relation of the -174 G/C polymorphism of interleukin-6 to interleukin-6 plasma levels and the lenght of hospitalization after surgical coronary revascularization. Am J Cardiol 2001; 88: 1125-8.
43. Rauramaa R, Vaisanen SB, Luong LA, et al. Stromelysin-1 and interleukin-6 gene promoter polymorphisms are determinants of asymptomatic carotid artery atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 2657-62.
44. Brull DJ, Montgomery HF, Sanders J, et al. Interleukin-6 gene 174G>C and 572G>C promoter polymorphisms are strong predictors of plasma IL-6 levels after coronary artery

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.246.254 Sat, 27 Apr 2024, 21:00:22

bypass surgery. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 1458-63.
45. Libby P, Warner SJ, Friedman JB. Interleukin 1: a mitogen for human vascular smooth muscle cells that induces the release of growth-inhibitory prostanoids. J Clin Invest 1988; 81: 487-98.
46. di Giovine FS, Duff GW. Interleukin-1: the first interleukin. Immunol Today 1990; 11: 13-20.
47. Libby P, Schwartz G, Brogi E, Tanaka H, Clinton SK. A cascade model for restenosis: a special case of atherosclerosis progression. Circulation 1992; 86: 47-52.
48. Arend WP, Malyak M, Guthridge CJ, Gabay C. Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology. Annu Rev Immunol 1998; 16: 27-55.
49. Gabay C, Smith MF, Eidlen D, Arend WP. Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) is an acute-phase protein. J Clin Invest 1997; 99: 2930-40.
50. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. Blood 1996; 87: 2095-147.
51. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, et al. Increasing levels of (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. Circulation 1999; 99: 2079-84.
52. Clay FE, Tarlow JK, Cork MJ, Cox A, Nicklin MJ, Duff GW. Novel interleukin-1 receptor antagonist exon polymorphisms and their use in allele-specific mRNA assessment. Hum Genet 1996; 97: 723-6.
53. Cox A, Duff GW. Cytokines as genetic modifying factors in immune and inflammatory diseases. J Pediatr Endocrinol Metab 1996; 9 (Suppl 1): 129-32.
54. Duff GW. Cytokines and anti-cytokines. Br J Rheumatol 1993; 32 (Suppl 1): 15-20.
55. Dewberry R, Holden H, Crossman D, Francis S. Interleukin-1 receptor antagonist expression in human endothelial cells and atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 2394-400.
56. Francis SE, Camp NJ, Dewberry R, et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and coronary artery disease. Circulation 1999; 99: 861-6.
57. Francis SE, Camp NJ, Burton AJ, et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and restenosis after coronary angioplasty. Heart 2001; 86: 336-40.
58. Kastrati A, Koch W, Berger PB, et al. Protective role against restenosis from an interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients treated with coronary stenting. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 2168-73.
59. Herrmann SM, Ricard S, Nicaud V, et al. Polymorphisms of the tumor necrosis factor-alpha gene, coronary heart disease and obesity. Eur J Clin Invest 1998; 28: 59-66.
60. Padovani JC, Pazin-Filho A, Simoes MV, Marin-Neto JA, Zago MA, Franco RF. Gene polymorphisms in the TNF locus and the risk of myocardial infarction. Thromb Res 2000; 100: 263-9.
61. Benjafield AV, Wang XL, Morris BJ. Tumor necrosis factor receptor 2 gene (TNFRSF1B) in genetic basis of coronary artery disease. J Mol Med 2001; 79: 109-15.
62. Braun J, Marz W, Winkelmann BR, Donner H, Henning Usadel K, Badenhoop K. Tumor necrosis factor beta alleles and hyperinsulinaemia in coronary artery disease. Eur J Clin Invest 1998; 28: 538-42.
63. Barlera S, Chiodini BD, Franzosi MG, Tognoni G. Il PROCARDIS: un approccio attuale allo studio della genetica dell'infarto miocardico. Ital Heart J Suppl 2001; 2: 997-1004.
64. Wolf CR, Smith G, Smith RL. Science, medicine, and the future: pharmacogenetics. BMJ 2000; 320: 987-90.