

Μη αιμοστατικές δράσεις του παράγοντα Χα Υπάρχουν πλειοτροπικές δράσεις των άμεσων από του στόματος αντι-Χα αντιπηκτικών;

Σ. Παπαδάκη, Α.Δ. Τσελέπης

Ερευνητικό Κέντρο Αθηροθρόμβωσης/Εργαστήριο Βιοχημείας,
Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Non-haemostatic functions of Factor Xa Are there pleiotropic effects of the direct oral anti-Xa anticoagulants?

S. Papadaki, A.D. Tselepis

Atherothrombosis Research Centre/Laboratory of Biochemistry,
Department of Chemistry Τμήμα Χημείας, University
of Ioannina, Ioannina, Greece

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Ο παράγων Χα (Factor Χα, FXa) είναι μια σερινοπρωτεάση που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον καταρράκτη της πήξης μετατρέποντας την προθρομβίνη σε θρομβίνη, συμβάλλοντας στον επακόλουθο σχηματισμό του θρόμβου. Εξαιτίας του ρόλου που διαδραματίζει στην πήξη ο FXa αποτελεί έναν σημαντικό στόχο της αντιπηκτικής θεραπείας, με ιδιαίτερη έμφαση στα φάρμακα που αναστέλλουν άμεσα τη δράση του. Εκτός όμως από τον ρόλο του στη θρόμβωση, όλο και περισσότερα δεδομένα υποστηρίζουν τη συμμετοχή του FXa σε κυτταρικούς μηχανισμούς που σχετίζονται με πληθώρα φυσιολογικών και παθοφυσιολογικών οντοτήτων, συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονής και της αθηροσκλήρωσης. Αυτές οι μη αιμοστατικές δράσεις του FXa διαμεσολαβούνται από τους υποδοχείς που ενεργοποιούνται από πρωτεάσες (Protease Activated Receptors, PARs). Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι ο FXa επιδρά σε διάφορους τύπους κυττάρων διαμέσου της ενεργοποίησης των υποδοχών PAR-1 και PAR-2, αποτελώντας μεσολαβητή κυτταρικών αποκρίσεων που σχετίζονται με ποικιλία φλεγμονωδών νοσημάτων. Στην παρούσα ανασκόπηση ανα-

ABSTRACT: Activated Factor Xa (FXa) is a serine protease that has a key role in the coagulation cascade by converting prothrombin to thrombin, contributing to the following clot formation. Because of its role to the coagulation cascade, FXa is an important target for anticoagulant therapy emphasizing in drugs that directly inhibit its action. Apart from the role it plays in thrombosis, new evidence suggests the involvement of FXa in cellular mechanisms that mediate physiological and pathophysiological conditions, including inflammation and atherosclerosis. These non-haemostatic functions of FXa are predominantly mediated via the activation of Protease-Activated Receptors (PARs). Specifically, FXa exerts direct effects on a wide variety of cell types via activation of its two main receptors, PAR-1 and PAR-2, acting as a mediator of cellular responses that are associated with various inflammatory diseases. This review examines the non-haemostatic functions of FXa that are mediated via PARs activation, and its contribution to the pathophysiology of thromboembolic disorders. Furthermore, pleiotropic effects of rivaroxaban, a direct oral anticoagulant that targets FXa, related to

Αλέξανδρος Δ. Τσελέπης, MD, PhD
Ερευνητικό Κέντρο Αθηροθρόμβωσης/
Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Χημείας,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, 451 10 Ιωάννινα
Τηλ: 26510-083 65, Fax: 26510-083 65
e-mail: atselep@uoi.gr

Alexandros D. Tselepis, MD, PhD
Atherothrombosis Research Centre/
Laboratory of Biochemistry, Department of Chemistry,
University of Ioannina, GR-451 10 Ioannina, Greece
Tel: (+30) 26510-083 65, Fax: (+30) 26510-087 85
e-mail: atselep@uoi.gr

λύονται οι μη αιμοστατικές δράσεις του FXa διαμέσου της ενεργοποίησης των PARs και η συμβολή του στην παθοφυσιολογία των θρομβοεμβολικών παθήσεων. Επιπλέον, εξετάζονται οι πλειοτροπικές δράσεις του από του στόματος χορηγούμενου άμεσου αναστολέα του FXa, rivaroxaban, στην αθηροσκλήρωση, τη φλεγμονή καθώς και την αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση.

Λέξεις ευρετηρίου: Παράγων Xa, καταρράκτης της πήξης, υποδοχείς που ενεργοποιούνται από πρωτεάσες, αντι-Xa αντιπηκτικά.

atherosclerosis, inflammation and platelet activation are examined.

Key words: Factor Xa, coagulation cascade, protease-activated receptors, anti-Xa anticoagulants.

1. Εισαγωγή

Η αιμόσταση αποτελεί έναν φυσιολογικό μηχανισμό διαμέσου του οποίου ο οργανισμός αποτρέπει την εκτεταμένη απώλεια αίματος μετά από τραυματισμό του αγγειακού τοιχώματος, διατηρώντας φυσιολογική τη ροή του αίματος. Η αιμόσταση, ως μία δυναμική διαδικασία, εξαρτάται από την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και του καταρράκτη της πήξης. Ο καταρράκτης της πήξης βασίζεται σε μια σειρά πρωτεολυτικών αντιδράσεων που ρυθμίζονται από σερινοπρωτεάσες και οδηγούν στη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες.¹ Η ινωδολύση αποτελεί έναν επίσης φυσιολογικό μηχανισμό ο οποίος έχει ως στόχο την παρεμπόδιση εκτεταμένου σχηματισμού θρόμβου και την επακόλουθη θρόμβωση και αυτό επιτυγχάνεται με την αποικοδόμηση του ινωδογόνου από τη σερινοπρωτεάση πλασμίνη.² Αυξημένη λειτουργία του μηχανισμού της αιμόστασης ή μειωμένη λειτουργία της ινωδολύσης μπορεί να οδηγήσει στη θρόμβωση, μια παθοφυσιολογική οντότητα κατά την οποία παράγεται εκτεταμένη ποσότητα θρομβίνης, της σερινοπρωτεάσης-κλειδί στον καταρράκτη της πήξης, η οποία ενεργοποιείται από τον παράγοντα Xa (Factor Xa, FXa) και μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες οδηγώντας στον σχηματισμό του θρόμβου.³ Η θρόμβωση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων και γενικότερα της καρδιαγγειακής νόσου.^{3,4}

2. FXa: Δομή και ρόλος στον καταρράκτη της πήξης

Όλες οι πρωτεΐνες της πήξης, συμπεριλαμβανομένου και του FXa, συντίθενται στη μη ενεργοποιημένη τους μορφή. Ο μη ενεργοποιημένος παράγων X (FX) είναι προϊόν ενός γονιδίου εντός του χρωμοσώματος 13q34

και αποτελεί μια γλυκοπρωτεΐνη μονής πρωτεϊνικής αλυσίδας 74 kDa, η οποία υπόκειται σε μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις προκειμένου να εκκριθεί από το ήπαρ στην κυκλοφορία του αίματος.⁵ Το τελικό στάδιο τροποποιήσεων του FX περιλαμβάνει τη διάσπασή του σε μια ελαφριά αλυσίδα 16,2 kDa και μια βαριά αλυσίδα 42 kDa και την απελευθέρωση του βασικού τριπεπτιδίου R¹⁴⁰KR¹⁴², από το κέντρο του μορίου. Οι δύο αλυσίδες που συνδέονται με δισουλφιδικό δεσμό αποτελούν τον ώριμο FX ο οποίος εκκρίνεται από το ήπαρ και στη συνέχεια ενεργοποιείται προς FXa στην κυκλοφορία του αίματος, προκειμένου να εκφράσει τις προ-πηκτικές και κυτταρικές του δράσεις.⁵

Κατά τη φυσιολογική διαδικασία της αιμόστασης, ο σχηματισμός του ινώδους μπορεί να πραγματοποιηθεί διαμέσου δύο συγκλινόντων σηματοδοτικών μονοπατιών, του εξωγενούς και του ενδογενούς, τα οποία πυροδοτούνται από την έκθεση του ιστικού παράγοντα (Tissue Factor, TF) στην κυκλοφορία του αίματος, μετά από αγγειακό τραυματισμό και τον σχηματισμό του συμπλόκου TF-FVIIa. Στο εξωγενές μονοπάτι, το σύμπλοκο TF-FVIIa οδηγεί άμεσα στον σχηματισμό του FXa,⁶ ενώ στο ενδογενές, ο FX ενεργοποιείται έμμεσα μετά από ενεργοποίηση του FIX προς FIXa, η οποία μεσολαβείται επίσης από το σύμπλοκο TF-FVIIa. Ο FXa αποτελεί ένα σημείο σύγκλισης μεταξύ των δύο μονοπατιών του καταρράκτη της πήξης⁷ και αλληλεπιδρά με τον παράγοντα Va (Factor, Va, FVa) και φωσφολιπίδια για να σχηματίσουν το σύμπλοκο της προθρομβινάσης το οποίο μετατρέπει την ανενεργό προθρομβίνη (Factor II, FII) στην ενεργό θρομβίνη (Factor IIa, FIIa).^{8,9} Η θρομβίνη υδrolύει με τη σειρά της το ινωδογόνο για να σχηματιστεί το ινώδες, ξεκινώντας τον σχηματισμό του θρόμβου, ενώ παράλληλα ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια. Κληρονομικές ελλείψεις πρωτεϊνών του εξωγε-

νούς ή/και του ενδογενούς μονοπατιού,¹⁰⁻¹² έχουν ως αποτέλεσμα ανεπαρκή σχηματισμό θρόμβου *in vivo*, οδηγώντας σε αιμορραγικές διαταραχές. Επομένως, και τα δύο μονοπάτια της πήξης είναι ζωτικής σημασίας για τον μηχανισμό της αιμόστασης.

3. Μη αιμοστατικές δράσεις του FXa

Εκτός από τον σημαντικό ρόλο του στον καταρράκτη της πήξης, ο FXa φαίνεται να συμμετέχει σε πληθώρα βιολογικών και παθοφυσιολογικών διαδικασιών.^{1,9} Τα μονοπάτια της πήξης και της φλεγμονής βρίσκονται σε αλληλεπίδραση μεταξύ τους τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθοφυσιολογικές οντότητες, με τον FXa να αποτελεί έναν συνδετικό κρίκο.^{13,14} Τα τελευταία χρόνια, η επιστημονική κοινότητα έχει στρέψει την προσοχή της στη μελέτη των μη αιμοστατικών δράσεων του FXa οι οποίες ασκούνται διαμέσου των υποδοχέων που ενεργοποιούνται από πρωτεάσες-1 και -2 (Protease-Activated Receptors-1 and -2, PAR-1 and PAR-2) και προκαλούν ποικίλες σηματοδοτικές αποκρίσεις σε διάφορους τύπους κυττάρων (πίνακας 1).¹⁵ Συνεπώς, εκτεταμένη ενεργοποίηση των PAR-1 και -2 διαμέσου του

FXa θα μπορούσε να σχετίζεται με ποικίλες παθοφυσιολογικές οντότητες όπως είναι η αθηροσκλήρωση, ο καρκίνος, η αγγειογένεση, καθώς και διάφορα φλεγμονώδη νοσήματα^{9,13} (εικόνα 1). Επομένως, είναι φανερό πως η διερεύνηση του ρόλου του FXa σε παθοφυσιολογικές οντότητες που δεν σχετίζονται με την αιμόσταση και τη θρόμβωση, είναι ζωτικής σημασίας.

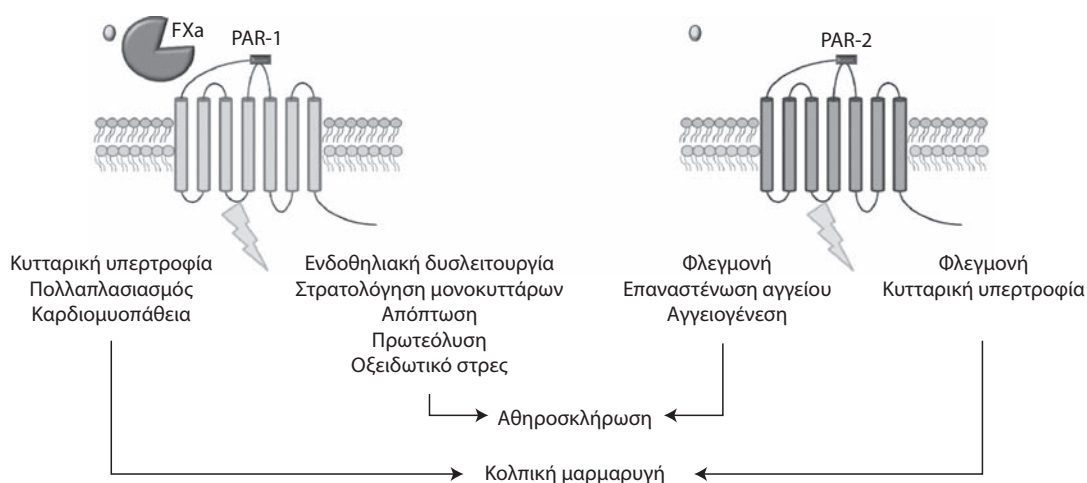
3.1. Κυτταρική ενεργοποίηση διαμέσου των PARs

Μέχρι σήμερα έχουν ανακαλυφθεί τέσσερις PARs (PAR-1 έως -4) που ανήκουν στην υπεροικογένεια των υποδοχέων που συζευγνύονται με G-πρωτεΐνες και αυτο-ενεργοποιούνται μετά από την πρωτεολυτική διάσπαση του εξωκυττάρου N-τελικού τους άκρου από σερινοπρωτεάσες.¹⁶⁻²⁰ Οι PAR-1 και PAR-3 ενεργοποιούνται κυρίως από τη θρομβίνη,^{16,18} ενώ ο PAR-2 κυρίως από την τρυψίνη και άλλες πρωτεάσες που μοιάζουν με την τρυψίνη.¹⁷ Ο PAR-4 ενεργοποιείται τόσο από τη θρομβίνη όσο και από την τρυψίνη.¹⁹ Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες προτείνουν ότι ο PAR-1 βρίσκεται εγγύς του PAR-2 στην κυτταρική επιφάνεια προκαλώ-

Πίνακας 1. Κυτταρικές δράσεις του FXa σε διάφορους τύπους κυττάρων.

Τύπος κυττάρου	Δράση	Υποδοχέας	Αναφορά
HUVECs	Παραγωγή IL-6, -8 και MCP-1 Έκφραση ICAM-1, VCAM-1 και E-σελεκτίνης Προσκόλληση λευκοκυττάρων	PAR-1 και PAR-2	52,53
HUVECs	Έκφραση IL-6 και -8	PAR-2	34
Στεφανιαία αρτηρία/HUVECs	Έκφραση TF, Ενεργοποίηση NFκB Φωσφορυλίωση της JNK Αναστολή των MKP-4 και -5	PAR-1 και PAR-2	54
Ενδοθηλιακά κύτταρα αρτηρίας	Απελευθέρωση IL-6 Ακινητοποίηση Ca ²⁺	PAR-1 και PAR-2	55
HUVECs	Υδρόλυση φωσφολιπιδίων	PAR-2	32
Μονοκύτταρα	Έκφραση TF	Δεν έχει καθοριστεί	90
Μονοπύρνα λευκοκύτταρα	Έκκριση IL-6, -8 και MCP-1	PAR-1	53
Δερματικοί ινοβλάστες	Έκφραση MCP-1, IL-6, -8 και VEGF	Δεν έχει καθοριστεί	49
Ινοβλάστες και μυοβλάστες	Φωσφορυλίωση ERK1/2 Παραγωγή φιμπρονεκτίνης και TGF-β Έκκριση IL-6 και MCP-1 Διαφοροποίηση, πολλαπλασιασμός και μετανάστευση μυοίνοβλαστών	PAR-2	27
Αορτικά SMCs	Φωσφορυλίωση ERK1/2 Κυτταρικός πολλαπλασιασμός	PAR-2	91
SMCs στεφανιαίας αρτηρίας, Αορτικά SMCs, ινοβλάστες	Ακινητοποίηση Ca ²⁺ , Έκφραση TF, Κυτταρικός πολλαπλασιασμός	PAR-1 και PAR-2	91

Συνοτμεύσεις *bFGF*: βασικός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας, *ICAM-1*: ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης-1, *VCAM-1*: μόριο προσκόλλησης κυττάρων αγγείου-1, *MKP*: φωσφατάση κινάσων MAP, *NF-κB*: παράγοντας νέκρωσης κB, *TNF*: παράγοντας νέκρωσης όγκου, *VEGF*: αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας.



Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση των μη αιμοστατικών δράσεων του FXa που διαμεσολαβούνται είτε από τον PAR-1 είτε από τον PAR-2.

ντας ταυτόχρονη σηματοδότηση σε καταστάσεις οξείας φλεγμονής.²¹ Συγκεκριμένα, η θρομβίνη διασπά το N-τελικό άκρο του PAR-1 το οποίο αντί να προκαλέσει αυτο-ενεργοποίηση του υποδοχέα, ενεργοποιεί τον PAR-2.²²

Ο FXa προκαλεί κυτταρική ενεργοποίηση διαμέσου των PAR-1 και PAR-2. Επειδή τόσο η θρομβίνη όσο και ο FXa ενεργοποιούν τα κύτταρα διαμέσου του PAR-1,²³ έχει υποθεθεί ότι η σηματοδότηση που προκαλούν οι δύο αυτοί παράγοντες είναι παρόμοια. Αρκετές μελέτες οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι κυρίως ο PAR-2 και όχι ο PAR-1, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη παθοφυσιολογικών οντοτήτων,²⁴⁻²⁷ οι οποίες συνδέονται άμεσα με την ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης. Συνεπώς, η επαγόμενη από τον FXa κυτταρική ενεργοποίηση διαμέσου του PAR-2, φαίνεται να συνδέει την πήξη με την εξέλιξη ποικίλων παθοφυσιολογικών οντοτήτων.¹³

3.2. Ο FXa επάγει τη μεταγωγή σήματος διαμέσου των PAR-1 και PAR-2

Οι επαγόμενες από τον FXa κυτταρικές αποκρίσεις που προκύπτουν διαμέσου των PAR-1 ή -2, εξαρτώνται από την έκφραση των υποδοχέων αυτών στην κυτταρική επιφάνεια, τη συγκέντρωση του προσδέματος, τη διαλυτότητά του ή την αλληλεπίδραση των υποδοχέων με άλλους παράγοντες πήξης.¹³ Οι PAR-1 και -2 εκφράζονται στην επιφάνεια αρκετών κυτταρικών τύπων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων του καρδιαγγειακού και του ανοσοποιητικού συστήματος.^{13,28-31} Μελέτες έδειξαν ότι ο FXa εντός του συμπλόκου TF-FVIa-FXa ενεργοποιεί μόνο τον PAR-2, ενώ ο ελεύθερος παράγο-

ντας ενεργοποιεί τόσο τον PAR-1 όσο και τον PAR-2.^{32,33} Η ενεργοποίηση του PAR-2 από τον FXa οδηγεί στην ενδοκυττάρια σηματοδότηση της πορείας της φωσφατιδυλο-ίνοσιτόλης, η οποία επηρεάζει τα επίπεδα του ασβεστίου.³⁴ Επιπρόσθετα, ο FXa οδηγεί στη φωσφορυλίωση των MAP κινασών (Mitogen-Activated Protein Kinases, MAPK), επάγοντας ποικίλες κυτταρικές αποκρίσεις.¹³

4. Επιπτώσεις της επαγόμενης από τον FXa σηματοδότησης στην παθοφυσιολογία

Οι μη αιμοστατικές δράσεις του FXa σε κυτταρικό επίπεδο, υποδεικνύουν έναν πιθανό ρόλο που διαδραματίζει ο FXa σε φυσιολογικές και παθοφυσιολογικές οντότητες. Η ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης έχει παρατηρηθεί σε ένα ευρύ φάσμα παθοφυσιολογικών οντοτήτων (φλεγμονή, αγγειογένεση), συνεισφέροντας στην εξέλιξή τους.^{23,35} Οι περισσότερες μελέτες είχαν επικεντρωθεί στον ρόλο του FXa στον καταρράκτη της πήξης. Πρόσφατα, η έρευνα επεκτάθηκε στη μελέτη του ρόλου του FXa στην κυτταρική ενεργοποίηση διαμέσου των PARs και συνεπώς στη συμμετοχή του σε διάφορες παθοφυσιολογικές οντότητες.

Οι πρώτες έρευνες προσέγγισαν αυτές τις μη αιμοστατικές δράσεις του FXa διαμέσου μελετών στις οποίες πραγματοποιήθηκαν απαλοιφές τμημάτων του γονιδίου που εκφράζει τον FX σε πειραματόζωα. Η ανεπάρκεια στον FXa οδήγησε στον θάνατο των ζώων, φαινότυπος ο οποίος μοιάζει με εκείνον των ποντικών που εμφανίζουν ανεπάρκεια στην προθρομβίνη και τον PAR-2.³⁶ Επιπλέον, το γεγονός ότι η ενεργοποίηση του

PAR-1 από διάφορους αγωνιστές είχε ως αποτέλεσμα διαφορετικές σηματοδοτικές αποκρίσεις,^{37,38} αλλά και ο κρίσιμος ρόλος του PAR-2 σε ένα ευρύ φάσμα παθοφυσιολογικών οντοτήτων, ενίσχυσαν την υπόθεση ότι η σημαντικότητα του FXa εξαρτάται κυρίως από τη σηματοδότηση που προκαλεί και όχι από τον ρόλο που δραματίζει στον καταρράκτη της πήξης.^{13,14}

4.1. Ο ρόλος του FXa στην αθηροσκλήρωση

Η αθηροσκλήρωση αποτελεί μια χρόνια φλεγμονώδη νόσο του αρτηριακού τοιχώματος, η οποία τελικά οδηγεί σε στένωση του αγγείου, μπορεί όμως να προκαλέσει και θρόμβωση. Χαρακτηρίζεται από τον σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας στο εσωτερικό τοίχωμα των αρτηριών μετά από συνεχή εναπόθεση λιπιδίων (κυρίως χοληστερόλης) στο αρτηριακό τοίχωμα, προκαλώντας τη σταδιακή στένωση του αγγείου. Ακόμη, στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης συμβάλλουν δομικές και λειτουργικές αλλαγές στο αγγειακό τοίχωμα εξαιτίας της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, της μετανάστευσης και του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων, της ίνωσης, της ασβεστοποίησης και της εναπόθεσης κολλαγόνου, οδηγώντας στην απώλεια της ελαστικότητας και την πάχυνση του αγγειακού τοιχώματος (παθολογική αγγειακή αναδιαμόρφωση). Δυσμενής εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας είναι η ρήξη η οποία οδηγεί στη θρόμβωση. Η αθηροσκλήρωση αποτελεί την παθολογική βάση για την εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου, του εγκεφαλικού ισχαιμικού αγγειακού επεισοδίου και της περιφερικής αρτηριακής νόσου.³⁹ Μελέτες έχουν αποδείξει μια στενή σχέση μεταξύ της πήξης του αίματος και της αθηροσκλήρωσης, αποκαλύπτοντας την παρουσία πρωτεϊνών της πήξης εντός της αθηρωματικής πλάκας.^{40,41} Συγκεκριμένα, οι πρωτεολυτικές ιδιότητες του TF, της θρομβίνης και των FXa και FXIIa φαίνεται να είναι αυξημένες στα αρχικά στάδια της αθηρωματικής πλάκας και όχι σε μετέπειτα στάδια.⁴² Τέλος, η παθολογική αγγειακή αναδιαμόρφωση, επάγεται από την εξαρτώμενη από τον FXa ενεργοποίηση των PARs ή από τη διαμεσολαβούμενη από τον FXa έκκριση του TF στην επιφάνεια ενδοθηλιακών κυττάρων, με αποτέλεσμα τη στένωση του αγγείου.⁹

Συνεπώς, ο FXa φαίνεται να επηρεάζει την αθηροσκλήρωση διαμέσου της ενεργοποίησης του PAR-2 ή/και του PAR-1 σε διάφορους τύπους κυττάρων είτε του καρδιαγγειακού είτε του ανοσοποιητικού συστήματος, συμμετέχοντας άμεσα στην ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας.⁴³ Παρόλ' αυτά, ο FXa συμβάλλει στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης και έμμεσα, επάγοντας την

παραγωγή της θρομβίνης η οποία οδηγεί στην κυτταρική ενεργοποίηση διαμέσου του PAR-1, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας.⁴⁴

4.2. Ο ρόλος του FXa στην αγγειογένεση

Η αγγειογένεση αποτελεί μια φυσιολογική διαδικασία κατά την οποία σχηματίζονται νέα αγγεία από μονοστιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων ήδη υπαρχόντων αγγείων, η οποία πολλαπλασιάζεται προς σχηματισμό νέων τριχοειδών αγγείων. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η αγγειογένεση βρίσκεται υπό αυστηρή ρύθμιση, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη και την επούλωση μετά από αγγειακό τραυματισμό.⁴⁵ Διαταραχές στους μηχανισμούς ρύθμισης της αγγειογένεσης μπορεί να οδηγήσουν σε χρόνια φλεγμονή, ανάπτυξη όγκων και μετάσταση.⁴⁶

Κατά την αγγειογένεση υπό παθοφυσιολογικές οντότητες όπως η αθηροσκλήρωση, όπου νέα τριχοειδή σχηματίζονται για την αιμάτωση της αποφραγμένης από την αθηρωματική πλάκα περιοχής, έχει παρατηρηθεί ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης,^{35,47} χωρίς όμως την άμεση επίδραση του FXa στον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων και τον σχηματισμό του αυλού του αγγείου, αποκλείοντας τον άμεσο ρόλο του στην αγγειογένεση. Παρ' όλα αυτά, αρκετές μελέτες έχουν αποκαλύψει στοιχεία που προτείνουν ότι ο FXa επάγει την έκκριση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) και την ενεργοποίηση μεταλλοπρωτεασών της εξωκυττάριας μήτρας (Matrix MetalProteinases, MMPs) από ινοβλάστες,⁴⁸ προσδίδοντας του έναν έμμεσο ρόλο στην αγγειογένεση.⁴⁹ Επιπλέον, ο FXa επάγει τη διαφοροποίηση των ινοβλαστών σε μυοϊνοβλάστες,²⁷ οι οποίοι εκκρίνουν προαγγειογενετικούς παράγοντες, πολλαπλασιάζονται και παράγουν μεγάλη ποσότητα συνδετικού ιστού, οδηγώντας στη στένωση του αγγείου και την αγγειογένεση.^{50,51}

4.3. Επίδραση του FXa

στην οξεία φλεγμονώδη αντίδραση

Πειράματα *in vitro* και *in vivo* έχουν αποδείξει ότι ο FXa συμβάλλει άμεσα στη ρύθμιση φλεγμονωδών αποκρίσεων, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα (Acute Coronary Syndromes, ACS). Μελέτες έχουν αποδείξει ότι ο FXa συμβάλλει στην εμφάνιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου διαμέσου της παραγωγής των ιντερλευκινών-6, -8 (InterLeukin-6 και-8, IL-6 και IL-8) και της πρωτεΐνης MCP-1 (Monocyte Chemotactic Protein-1) σε ενδοθη-

λιακά κύτταρα από ομφάλιο λώρο ανθρώπου (Human Umbilical Endothelial Cells, HUVECs) και μονοπύρηνια λευκοκύτταρα.^{52,53} Επιπλέον, οδηγεί στην ενεργοποίηση του παράγοντα NF-κΒ (Nuclear Factor-κΒ), καθώς και στην αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης στην επιφάνεια ενδοθηλιακών κυττάρων, όπως είναι η E-σελεκτίνη και τα ICAM-1 (InterCellular Adhesion Molecule-1) και VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) με επακόλουθη προσκόλληση λευκοκυττάρων.^{34,52} Σε συνεργασία με τον παράγοντα νέκρωσης όγκου (Tumor Necrosis Factor, TNF), ο FXa επάγει την έκφραση του TF μετά από αναστολή της δράσης των ρυθμιστών που τον καταστέλλουν.⁵⁴ Οι περισσότερες από τις παραπάνω προ-φλεγμονώδεις αποκρίσεις διαμεσολαβούνται κυρίως από τον PAR-2, ενώ κάποιες μελέτες επισημαίνουν και την εμπλοκή του PAR-1.^{54,55}

4.4. Συμβολή του FXa στην κολπική μαρμαρυγή

Η κολπική μαρμαρυγή (Atrial Fibrillation, AF) αποτελεί την πιο κοινή καρδιακή αρρυθμία. Η κολπική αναδιαμόρφωση έχει περιγραφεί σε ασθενείς με AF και περιλαμβάνει δομικές αλλαγές όπως κολπική διαστολή, υπερτροφία και ίνωση,⁵⁶ οι οποίες προκαλούν διαταραχές στην αγωγιμότητα⁵⁷ και πιθανότατα υποβοηθούν στην εξέλιξη της AF.⁵⁸ Είναι γνωστό ότι η AF σχετίζεται με την ενεργοποίηση των κυκλοφορούντων παραγόντων πήξης συμβάλλοντας στην υπερπηκτικότητα του αίματος και την επακόλουθη αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιοεμβολικού ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου.⁵⁹

Οι PAR-1 και PAR-2 εντοπίζονται στην καρδιά. Εκφράζονται κυρίως σε μυϊκά κύτταρα, ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα, ενώ ο PAR-1 εκφράζεται επιπλέον και σε ινοβλάστες.⁶⁰ Πρόσφατη μελέτη απέδειξε ότι ο FXa αποτελεί διαμεσολαβητή της φλεγμονής στην AF, καθώς επάγει την έκφραση φλεγμονωδών παραγόντων και PARs στους ιστούς του κόλπου της καρδιάς. Παράλληλα, μελετήθηκε ο ρόλος του FXa σε συνδυασμό με τεχνητή ταχυαρρυθμία που προκλήθηκε με τη χρήση ηλεκτροδίων στους κολπικούς ιστούς. Ο FXa σε συνδυασμό με την ταχυαρρυθμία έδρασαν συνεργιστικά αυξάνοντας την έκφραση των PARs, την επακόλουθη ενεργοποίηση των MAPKs και του σηματοδοτικού μονοπατιού του NF-κΒ. Το αποτέλεσμα της συνεργιστικής δράσης ήταν η αύξηση της έκφρασης των μορίων IL-8, ICAM-1 και ενδοθηλιακών παραγόντων που σχετίζονται με τη φλεγμονή.⁸ Επιπλέον, η παραπάνω μελέτη απέδειξε ότι η έκθεση των κολπικών ιστών στον FXa οδήγησε σε αύξηση της μεταγραφικής έκφρασης του PAR-2,

ενώ δεν είχε κάποια επίδραση στην έκφραση του PAR-1. Παρόλ' αυτά, η χρήση ανταγωνιστών του PAR-1 επηρέασε την έκφραση των φλεγμονωδών παραγόντων, επισημαίνοντας τη συμμετοχή του στη σηματοδότηση διαμέσου του FXa.

5. Ο FXa ως θεραπευτικός στόχος για την πρόληψη της θρόμβωσης

Η ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του καταρράκτη και των πρωτεϊνών της πήξης, συμπεριλαμβανομένου του FXa, αποτελούν κλινική αιτία για την εμφάνιση θρόμβωσης και άλλων φλεγμονωδών νοσημάτων. Συνεπώς, εξαιτίας του κρίσιμου ρόλου που διαδραματίζει στον καταρράκτη της πήξης, ο FXa αποτελεί έναν σημαντικό στόχο για την ανάπτυξη αντιπηκτικών φαρμάκων που θα αναστέλλουν άμεσα τη δράση του.⁶¹

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά (Direct Oral AntiCoagulants, DOACs) τα οποία αναστέλλουν τη δράση του FXa, αποτελώντας μια εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση έναντι των ανταγωνιστών της βιταμίνης K (Vitamin K Antagonists, VKAs). Το rivaroxaban και το apixaban αποτελούν δύο από του στόματος χορηγούμενους άμεσους αναστολείς του FXa, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Επειδή δεν αποτελούν προφάρμακα, εμφανίζουν υψηλή βιοδιαθεσιμότητα και γρήγορη έναρξη της δράσης τους.^{62,63} Αντίθετα με τη βαρφαρίνη της οποίας η δράση επηρεάζεται από τη βιταμίνη K που λαμβάνεται με την πρόσληψη τροφής, η δράση των rivaroxaban και apixaban δεν επηρεάζεται από την τροφή⁶⁴ και οι αλληλεπιδράσεις τους με άλλα φάρμακα είναι περιορισμένες. Τα παραπάνω χαρακτηριστικά σε συνδυασμό με το δοσοεξαρτώμενο φαρμακοδυναμικό και φαρμακοκινητικό τους προφίλ, διασφαλίζουν μια προβλέψιμη δράση μετά από χορήγηση σταθερής δόσης.^{65,66} Τέλος, και τα δύο φάρμακα παρουσιάζουν διπλό μηχανισμό απέκκρισης, από τα ούρα και από τα κόπρανα, μειώνοντας τον κίνδυνο συσσώρευσης του φαρμάκου σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.^{67,68}

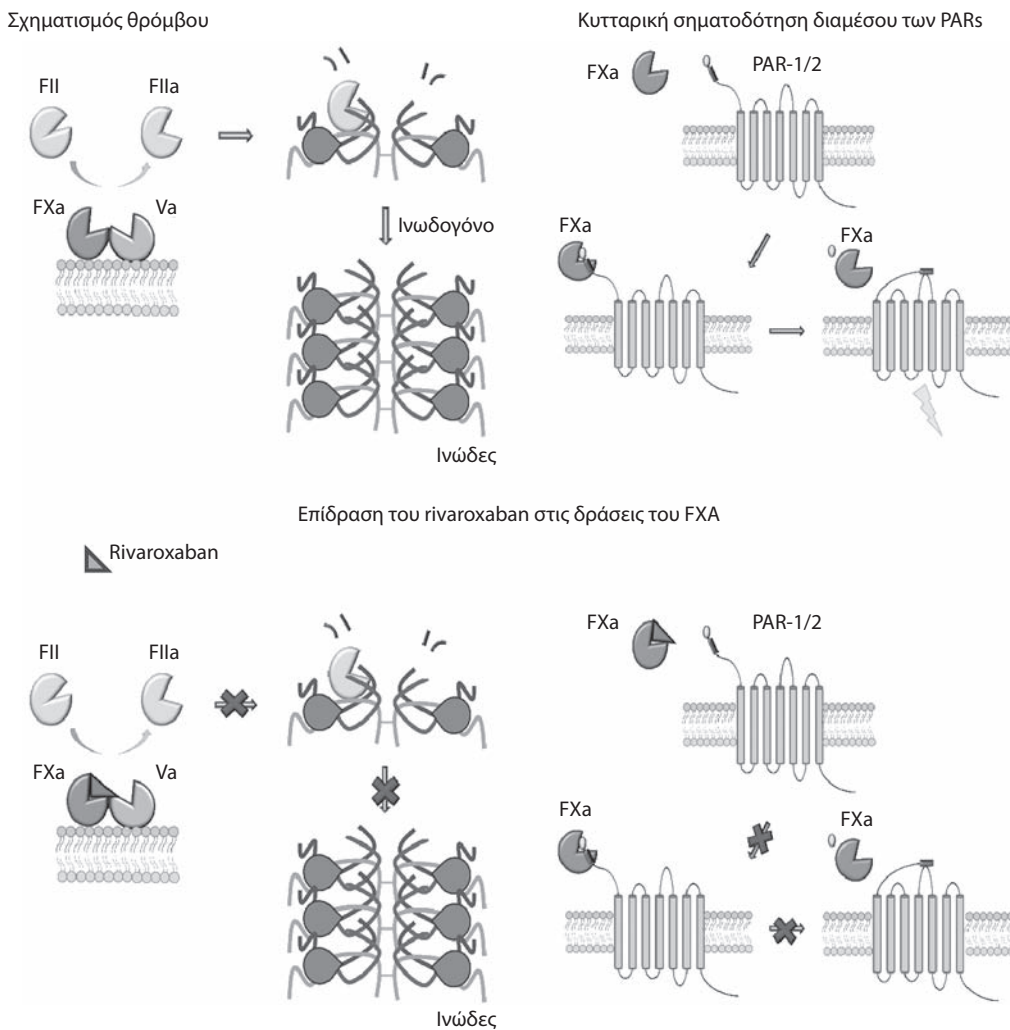
Το rivaroxaban και το apixaban χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πράξη για την πρόληψη του καρδιοεμβολικού ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική AF, για τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (Deep Vein Thrombosis, DVT) και της πνευμονικής εμβολής (Pulmonary Embolism, PE), καθώς και την πρόληψη επαναλαμβανόμενων επεισοδίων PE και

φλεβικής θρομβοεμβολής (Venous ThromboEmbolism, VTE). Ακόμη χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της VTE σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος.

6. Πλειοτροπικές δράσεις των αντι-Χα αντιπηκτικών

Ο κύριος ρόλος των DOACs είναι η αναστολή της μετατροπής της προθρομβίνης σε θρομβίνη και η επακόλουθη μείωση της παραγωγής του ινώδους, μειώνοντας την πιθανότητα θρόμβωσης. Όπως εκτενώ αναφέρθηκε παραπάνω, ο FXa επηρεάζει κυτταρικές

λειτουργίες διαμέσου της ενεργοποίησης των PARs και μπορεί να συνεισφέρει στην εμφάνιση και την εξέλιξη παθολογικών οντοτήτων συμπεριλαμβανομένης της αθηροσκλήρωσης, του καρκίνου και άλλων φλεγμονωδών παθήσεων (εικόνα 2).^{9,13,69,70} Συνεπώς, η αναστολή της δράσης του FXa θα μπορούσε να συμβάλει στην αντιμετώπιση των παραπάνω παθοφυσιολογικών οντοτήτων. Η παρούσα ανασκόπηση επικεντρώνεται στις πλειοτροπικές δράσεις του rivaroxaban ως προς την αθηροσκλήρωση και τη φλεγμονή. Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται συνοπτικά οι πλειοτροπικές δράσεις του rivaroxaban που σχετίζονται με την εμφάνιση ποικίλων παθοφυσιολογικών οντοτήτων.



Εικόνα 2. Ο FXa αλληλεπιδρά με τον FVa και φωσφολιπίδια σχηματίζοντας το σύμπλοκο της προθρομβινάσης το οποίο μετατρέπει τον FII (προθρομβίνη) σε FIIa (θρομβίνη). Εκτός από τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει στον καταρράκτη της πήξης, ο FXa μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρική σηματοδότηση διαμέσου των PAR-1 και PAR-2, διασπώντας το N-τελικό τους άκρο και οδηγώντας στην αυτο-ενεργοποίησή τους. Ο από του στόματος χορηγούμενος άμεσος αναστολέας του FXa, το rivaroxaban, επιδρά στον καταρράκτη της πήξης, εμποδίζοντας τον σχηματισμό του ινώδους, αλλά επηρεάζει και την κυτταρική σηματοδότηση διαμέσου των PARs.

Πίνακας 2. Πλειοτροπικές δράσεις του rivaroxaban.

Παθοφυσιολογική οντότητα	Δράση	Αποτέλεσμα
Αθηροσκλήρωση	Μείωση προ-φλεγμονωδών παραγόντων Ενίσχυση της προστατευτικής ινώδους κάψας Μείωση των έσω διαβρώσεων της πλάκας Σταθεροποίηση αθηρωματικής πλάκας Μείωση εναπόθεσης λιπιδίων Αναστολή συσσώρευσης μακροφάγων	Αθηροπροστατευτική δράση ^{69,73}
Φλεγμονή	Μείωση προ-φλεγμονωδών κυτοκινών Αναστολή αλληλεπίδρασης λευκοκυττάρων-ενδοθηλίου	Αντιφλεγμονώδης δράση ⁸²
Αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση	Αναστολή αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης Αναστολή αλληλεπίδρασης αιμοπεταλίων-λευκοκυττάρων Αναστολή ενεργοποίησης λευκοκυττάρων	Μείωση αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης ⁸⁹

6.1. Ο ρόλος του rivaroxaban στην αθηροσκλήρωση

Συσχέτιση μεταξύ της πήξης και της αθηροσκλήρωσης υποστηρίζεται από την παρουσία παραγόντων πήξης και πρωτεολυτικής δραστηριότητας εντός των αθηρωματικών πλακών, η οποία είναι αυξημένη κατά τα αρχικά στάδια ανάπτυξης της πλάκας.^{71,72} Έχει βρεθεί ότι αναστολή του καταρράκτη της πήξης διαμέσου της μειωμένης παραγωγής θρομβίνης, επηρεάζει την ανάπτυξη και την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης.⁴⁴ Συνεπώς, οι άμεσοι αναστολείς του FXa που οδηγούν σε μειωμένη παραγωγή της θρομβίνης, μπορεί να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη θεραπεία της καρδιαγγειακής νόσου. Για τη διερεύνηση της επίδρασης του rivaroxaban στην εξέλιξη και τη σταθερότητα της αθηρωματικής πλάκας, πραγματοποιήθηκε μελέτη σε ApoE^{-/-} πειραματόζωα με εγκατεστημένη αθηρωματική πλάκα.⁶⁹ Η παραπάνω μελέτη απέδειξε ότι μακροχρόνια χορήγηση του rivaroxaban (δόση 5 mg/kg ημερησίως για 6 μήνες) προκαλεί μείωση προ-φλεγμονωδών παραγόντων, όπως η IL-6, ο TNF-α, και η MCP-1, εντός της αορτής των πειραματόζωων. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ενίσχυση του πάχους της προστατευτικής ινώδους κάψας και μείωση των εσωτερικών διαβρώσεων, οδηγώντας στη σταθεροποίηση της πλάκας. Παρόλ' αυτά, η μείωση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική, ενώ βρέθηκε ότι τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα ήταν χαμηλά. Συνεπώς, είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθούν επιπλέον μελέτες στις οποίες θα ενισχύεται η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου.⁷⁰

Μια πρόσφατη μελέτη απέδειξε ότι χορήγηση του rivaroxaban σε ApoE^{-/-} πειραματόζωα, οδηγεί στη μείωση της ανάπτυξης της αθηροσκλήρωσης. Επιπλέον, το φάρμακο σταθεροποίησε τις αθηρωματικές πλάκες μετά από αναστολή της εναπόθεσης λιπιδίων, της απώ-

λειας κολλαγόνου και της συσσώρευσης των μακροφάγων. Καθώς ο FXa συμβάλλει στην προ-φλεγμονώδη ενεργοποίηση και την πρόσληψη λιπιδίων από τα μακροφάγα, φαίνεται πως το rivaroxaban αποτρέπει την εξέλιξη της πλάκας εν μέρει διαμέσου της αναστολής της ενεργοποίησης των μακροφάγων.⁷³ Στην παραπάνω μελέτη, η χορήγηση του φαρμάκου (δόση 5 mg/kg ημερησίως για 5 μήνες) δεν επηρέασε τον καταρράκτη της πήξης, καθώς τα επίπεδα του FXa και του συμπλόκου θρομβίνης-αντιθρομβίνης στο πλάσμα παρέμειναν ίδια. Η συγκέντρωση του rivaroxaban στο πλάσμα των πειραματόζωων (28,5±2,6 μg/L) ήταν χαμηλότερη σε σχέση με τις μέγιστες συγκεντρώσεις που εντοπίζονται στο πλάσμα ασθενών σε φαρμακοκινητικές μελέτες κατά τις οποίες το φάρμακο χορηγείται δύο φορές ημερησίως (39,7–85,3 μg/L σε δόσεις 5 mg και 65,2–158 μg/L σε δόσεις 10 mg).⁷⁴

Επιπλέον, οι κλινικές μελέτες ATLAS ACS TIMI 46 και ATLAS ACS2 TIMI 51 έδειξαν ότι η δόση των 2,5 mg rivaroxaban 2 φορές την ημέρα είναι ευνοϊκότερη για την πρόληψη των καρδιοεμβολικών παθήσεων, σε σχέση με εκείνη που χρησιμοποιείται για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος (10 mg ημερησίως).⁷⁵⁻⁷⁷ Συνδυασμός των παραπάνω, υποδεικνύει μια σημαντική αθηροπροστατευτική δράση του rivaroxaban σε χαμηλές δόσεις.⁷³

6.2. Επίδραση του rivaroxaban στη φλεγμονή

Οι άμεσοι αναστολείς του FXa πέραν από την αναστολή του καταρράκτη της πήξης, εμφανίζουν αντιφλεγμονώδεις δράσεις καθώς μειώνουν την έκφραση προ-φλεγμονωδών κυτοκινών και αναστέλλουν την

αλληλεπίδραση των λευκοκυττάρων με το ενδοθήλιο. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation End products, AGEs), φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην αγγειακή φλεγμονή και στον σχηματισμό θρόμβου⁷⁸ διαμέσου του υποδοχέα τους, RAGE, που εντοπίζεται στο ενδοθήλιο.⁷⁹ Πειράματα *in vitro* και κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει τη συσχέτιση μεταξύ της υπεργλυκαιμίας, της αγγειακής φλεγμονής και του σχηματισμού θρόμβου.^{80,81}

Οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες του *rivaroxaban* μελετήθηκαν σε ποντίκια με σακχαρώδη διαβήτη και φάνηκε ότι ο σχηματισμός θρόμβου, ο οποίος ξεκινάει μετά από την αλληλεπίδραση λευκοκυττάρων-ενδοθηλίου και λευκοκυττάρων-αιμοπεταλίων, μειώνεται από υψηλές δόσεις του φαρμάκου.⁸² Είναι γνωστό ότι η χρόνια αγγειακή φλεγμονή επιταχύνει τον σχηματισμό θρόμβου σε αθηροσκληρωτικές νόσους, ενώ μελέτες έχουν αναφέρει ότι η χρόνια φλεβική φλεγμονή συμβάλλει στον σχηματισμό της φλεβικής θρόμβωσης.^{83,84} Φλεβικοί θρόμβοι σχηματίστηκαν μετά από σύντομο χρονικό διάστημα ισχαιμίας στα ποντίκια με διαβήτη, η οποία δεν εμφανίστηκε στα μη διαβητικά πειραματόζωα, πιθανότατα εξαιτίας αυξημένης υποξίας και μειωμένης ροής αίματος που οφειλόταν στην υπάρχουσα αγγειακή φλεγμονή. Εκτός από τη βλάβη στο ενδοθήλιο, η ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων, των αιμοπεταλίων και του καταρράκτη της πήξης, συμμετέχουν στην ανάπτυξη της φλεβικής θρόμβωσης.

Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων έχει ως αποτέλεσμα την έκφραση της P-σελεκτίνης στην επιφάνειά τους, η οποία μεσολαβεί στην αλληλεπίδραση αιμοπεταλίων-λευκοκυττάρων, οδηγώντας στην έκκριση κυτοκινών.⁸⁵ Επιπλέον, η ενεργοποίηση των PARs από τη θρομβίνη, φαίνεται να συμμετέχει στη ρύθμιση της έκφρασης μορίων προσκόλλησης στην επιφάνεια των λευκοκυττάρων, αλλά και στην έκκριση κυτοκινών, όπως η IL-6 και -8, που εμφανίζουν προ-φλεγμονώδη δράση.^{85,86} Το *rivaroxaban* θα μπορούσε να καταστείλει έμμεσα την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο τραυματισμένο ενδοθήλιο και της έκκρισης από αυτά προ-φλεγμονωδών παραγόντων, διαμέσου της αναστολής της δράσης του FXa και του σχηματισμού θρομβίνης.⁸²

6.3. Επίδραση του *Rivaroxaban* στην αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση

Η ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης και των αιμοπεταλίων συνδέονται στενά μεταξύ τους αλλά και με την αρτηριακή θρόμβωση. Ασθενείς με συμφορη-

τική καρδιακή ανεπάρκεια (Congestive Heart Failure, CHF), έχουν αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων, εν μέρει κυρίως εξαιτίας της αυξημένης δραστηριότητας προ-πηκτικών παραγόντων⁸⁷ και της στάσης της ροής του αίματος στα περιφερικά αγγεία και την καρδιά.⁸⁸ Η καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από αυξημένη αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση. Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ποντίκια με πειραματική CHF, παρατηρήθηκε αναστολή της αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης από το *rivaroxaban in vivo*. Επιπλέον, το φάρμακο προκάλεσε αναστολή της επαγόμενης από το ADP αιμοπεταλιακής συσώρευσης μετά από χρόνια χορήγηση στα ποντίκια με CHF. Επιπρόσθετα, *in vitro* επώαση ολικού αίματος με *rivaroxaban* και ενεργοποίηση με ADP είχε ως αποτέλεσμα μειωμένη συσώρευση, υποδεικνύοντας μειωμένη αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση. Αντίστοιχη, μείωση της αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης δεν παρατηρήθηκε στο PRP, γεγονός που υποδεικνύει ότι η ανασταλτική δράση του *rivaroxaban* εξαρτάται από την αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με άλλα κύτταρα του αίματος. Τέλος, το *rivaroxaban* μείωσε την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων και την αλληλεπίδραση αιμοπεταλίων-λευκοκυττάρων.⁸⁹

7. Συμπεράσματα

Ο FXa, εξαιτίας του κρίσιμου ρόλου που διαδραματίζει στον καταρράκτη της πήξης, αποτελεί έναν σημαντικό στόχο της αντιπηκτικής θεραπείας. Οι άμεσοι από του στόματος χορηγούμενοι αναστολείς του FXa, *rivaroxaban* και *apixaban*, έχουν λάβει έγκριση από τον FDA και χρησιμοποιούνται ευρέως για την πρόληψη της θρόμβωσης σε διάφορες παθοφυσιολογικές οντότητες. Όμως, όλο και περισσότερα δεδομένα υποστηρίζουν τη συμμετοχή του FXa σε πληθώρα βιολογικών και παθοφυσιολογικών διαδικασιών, εξαιτίας της κυτταρικής ενεργοποίησης που προκαλεί διαμέσου των PARs.⁹ Αυτές οι βιολογικές διαδικασίες συμπεριλαμβάνουν μια πληθώρα παθοφυσιολογικών οντοτήτων όπως είναι η φλεγμονή, η παθολογική αγγειακή αναδιαμόρφωση και η αθηροσκλήρωση. Το *rivaroxaban* πέραν από τις αντιπηκτικές του ιδιότητες, φαίνεται να εμφανίζει πλειοτροπικές δράσεις που σχετίζονται με ποικίλες παθοφυσιολογικές οντότητες, συμπεριλαμβανομένης της αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης, της φλεγμονής και της εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης.

Συμπερασματικά, οι πρόσφατες επιστημονικές έρευνες έχουν οδηγήσει σε σημαντική πρόοδο ως προς την

κατανόηση του ρόλου του FXa στον καταρράκτη της πήξης, αλλά και της δράσης του σε ποικιλία φυσιολογικών και παθοφυσιολογικών κυτταρικών λειτουργιών. Παρόλ' αυτά, κρίνεται απαραίτητη η περαιτέρω διερεύνηση της συμμετοχής του FXa σε κυτταρικές λειτουργίες που σχετίζονται με την παθοφυσιολογία, καθώς και των πλειοτροπικών δράσεων των DOACs και συγκεκριμένα η μακροχρόνια επίδρασή τους σε μη αιμοστατικές λειτουργίες.

Βιβλιογραφία

- Borisoff JI, Spronk HM, ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *The New England journal of medicine* 2011, 364:1746–1760
- Rau JC, Beaulieu LM, Huntington JA et al. Serpins in thrombosis, hemostasis and fibrinolysis. *J Thromb Haemost: JTH* 2007, (Suppl 1): 102–115
- Borisoff JI, Spronk HM, Heeneman S et al. Is thrombin a key player in the "coagulation-atherogenesis" maze? *Cardiovascular research* 2009, 82:392–403
- Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *New England J Med* 2008, 359:938–949
- Krupiczkoj MA, Scotton CJ, Chambers RC. Coagulation signaling following tissue injury: focus on the role of factor Xa. *Int J Biochem & Cell Biol* 2008, 40:1228–1237
- Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development. *Arterioscl, Thromb Vascul Biol* 2004, 24:1015–1022
- Colman RW. Are hemostasis and thrombosis two sides of the same coin? *J Exp Med* 2006, 203:493–495
- Bukowska A, Zacharias I, Weinert S et al. Coagulation factor Xa induces an inflammatory signalling by activation of protease-activated receptors in human atrial tissue. *Eur J Pharmacol* 2013, 718:114–123
- Borensztajn K, Spek CA. Blood coagulation factor Xa as an emerging drug target. *Expert Opin Therap Targ* 2011, 15:341–349
- Renne T, Pozgajova M, Gruner S et al. Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor XII. *J Exp Med* 2005, 202:271–281
- Wang X, Cheng Q, Xu L et al. Effects of factor IX or factor XI deficiency on ferric chloride-induced carotid artery occlusion in mice. *J Thromb Haemost: JTH* 2005, 3:695–702
- Duga S, Salomon O. Factor XI Deficiency. *Sem Thromb Hemost* 2009, 35:416–425
- Borensztajn K, Peppelenbosch MP, Spek CA. Factor Xa: at the crossroads between coagulation and signaling in physiology and disease. *Trends Molec Med* 2008, 14:429–440
- Spronk HM, de Jong AM, Crijns HJ et al. Pleiotropic effects of factor Xa and thrombin: what to expect from novel anticoagulants. *Cardiovasc Research*, 2014, 101:344–351
- Leadley RJ Jr, Chi L, Porcari AR. Non-hemostatic activity of coagulation factor Xa: potential implications for various diseases. *Current Opin Pharmacol* 2001, 1:169–175
- Vu TK, Hung DT, Wheaton VI et al. Molecular cloning of a functional thrombin receptor reveals a novel proteolytic mechanism of receptor activation. *Cell* 1991, 64:1057–1068
- Nystedt S, Emilsson K, Wahlestedt C et al. Molecular cloning of a potential proteinase activated receptor. *Proceed Nat Acad Sci USA* 1994, 91:9208–9212
- Ishihara H, Connolly AJ, Zeng D et al. Protease-activated receptor 3 is a second thrombin receptor in humans. *Nature* 1997, 386:502–506
- Xu WF, Andersen H, Whitmore TE et al. Cloning and characterization of human protease-activated receptor 4. *Proceed Nat Acad Sciences USA* 1998, 95:6642–6646
- Kahn ML, Zheng YW, Huang W et al. A dual thrombin receptor system for platelet activation. *Nature* 1998, 394:690–694
- Kaneider NC, Leger AJ, Agarwal A et al. 'Role reversal' for the receptor PAR1 in sepsis-induced vascular damage. *Nature Immunol* 2007, 8:1303–1312
- Sevigny LM, Austin KM, Zhang P et al. Protease-activated receptor-2 modulates protease-activated receptor-1-driven neointimal hyperplasia. *Arterioscl, Thromb Vascul Biol* 2011, 31:e100–106
- Rao LV, Pendurthi UR. Tissue factor-factor VIIa signaling. *Arterioscl, Thromb Vasc Biol* 2005, 25:47–56
- Damiano BP, Cheung WM, Santulli RJ et al. Cardiovascular responses mediated by protease-activated receptor-2 (PAR-2) and thrombin receptor (PAR-1) are distinguished in mice deficient in PAR-2 or PAR-1. *J Pharmacol Exper Therap* 1999, 288:671–678
- Grandaliano G, Pontrelli P, Cerullo G et al. Protease-activated receptor-2 expression in IgA nephropathy: a potential role in the pathogenesis of interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol: JASN* 2003, 14:2072–2083
- Masamune A, Kikuta K, Satoh M et al. Protease-activated receptor-2-mediated proliferation and collagen production of rat pancreatic stellate cells. *J Pharmacol Experim Therap* 2005, 312:651–658
- Borensztajn K, Stiekema J, Nijmeijer S et al. Factor Xa stimulates proinflammatory and profibrotic responses in fibroblasts via protease-activated receptor-2 activation. *Am J Pathol* 2008, 172:309–320
- Riewald M, Ruf W. Mechanistic coupling of protease signaling and initiation of coagulation by tissue factor. *Proceed Nat Acad Sciences USA* 2001, 98:7742–7747
- E X, Zhang L, Lu J et al. Increased neonatal mortality in mice lacking cellular retinol-binding protein II. *J Biolog Chem* 2002, 277:36617–36623
- Bono F, Schaeffer P, Hault JP et al. Factor Xa activates endothelial cells by a receptor cascade between EPR-1 and PAR-2. *Arterioscl, Thromb Vasc Biol* 2000, 20:E107–112
- Camerer E, Huang W, Coughlin SR. Tissue factor- and factor X-dependent activation of protease-activated receptor 2 by factor VIIa. *Proceed Nat Acad Sciences USA* 2000, 97:5255–526
- Ruf W, Dorfleutner A, Riewald M. Specificity of coagulation factor signaling. *J Thromb Haem: JTH* 2003, 1:1495–1503
- Feistritz C, Lenta R, Riewald M. Protease-activated receptors-1 and -2 can mediate endothelial barrier protection: role in factor Xa signaling. *J Thromb Haemost: JTH* 2005, 3:2798–2805
- Daubie V, Cauwenberghs S, Senden NH, et al. Factor Xa and thrombin evoke additive calcium and proinflammatory responses in endothelial cells subjected to coagulation. *Biochim Biophys Acta* 2006, 1763:860–869
- Nierodzik ML, Karparkin S. Thrombin induces tumor growth, metastasis, and angiogenesis: Evidence for a thrombin-regulated dormant tumor phenotype. *Cancer Cell* 2006, 10:355–362

36. Rosen ED. Gene targeting in hemostasis. Factor X. *Frontiers Bioscience: A J Virtual Library* 2002, 7:d1915–1925
37. Riewald M, Ruf W. Protease-activated receptor-1 signaling by activated protein C in cytokine-perturbed endothelial cells is distinct from thrombin signaling. *J Biol Chem* 2005, 280:19808–19814
38. Borensztajn KS, Bijlsma MF, Groot AP et al. Coagulation factor Xa drives tumor cells into apoptosis through BH3-only protein Bim up-regulation. *Experimental Cell Research* 2007, 313:2622–2633
39. Insull W, Jr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med* 2009, 122:S3–S14
40. Levi M, van der Poll T, Buller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation* 2004, 109:2698–2704
41. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haemat* 2005, 131:417–430
42. Borissoff JJ, Heeneman S, Kilinc E et al. Early atherosclerosis exhibits an enhanced procoagulant state. *Circulation* 2010, 122:821–830
43. Steffel J, Luscher TF, Tanner FC. Tissue factor in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2006, 113:722–731
44. Kalz J, ten Cate H, Spronk HM. Thrombin generation and atherosclerosis. *J Thromb Thromb* 2014, 37:45–55
45. Papetti M, Herman IM. Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *American Journal of Physiology. Cell Physiol* 2002, 282:C947–970
46. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol* 2002, 29:S15–S18
47. Chen J, Bierhaus A, Schiekofe S et al. Tissue factor--a receptor involved in the control of cellular properties, including angiogenesis. *Thromb Haemost* 2001, 86:334–345
48. Rauch BH, Bretschneider E, Braun M et al. Factor Xa releases matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) from human vascular smooth muscle cells and stimulates the conversion of pro-MMP-2 to MMP-2: role of MMP-2 in factor Xa-induced DNA synthesis and matrix invasion. *Circul Research* 2002, 90:1122–1127
49. Bachli EB, Pech CM, Johnson KM et al. Factor Xa and thrombin, but not factor VIIa, elicit specific cellular responses in dermal fibroblasts. *J Thromb Haem: JTH* 2003, 1:1935–1944
50. Desmouliere A, Guyot C, Gabbiani G. The stroma reaction myofibroblast: a key player in the control of tumor cell behavior. *Int J Devel Biol* 2004, 48:509–517
51. Tzouveleki A, Anevlaivis S, Bouros D. Angiogenesis in interstitial lung diseases: a pathogenetic hallmark or a bystander? *Respiratory research* 2006, 7:82
52. Senden NH, Jeunhomme TM, Heemskerck JW et al. Factor Xa induces cytokine production and expression of adhesion molecules by human umbilical vein endothelial cells. *J Immunol* 1998, 161:4318–4324
53. Busch G, Seitz I, Steppich B et al. Coagulation factor Xa stimulates interleukin-8 release in endothelial cells and mononuclear leukocytes: implications in acute myocardial infarction. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2005, 25:461–466
54. Hezi-Yamit A, Wong PW, Bien-Ly N et al. Synergistic induction of tissue factor by coagulation factor Xa and TNF: evidence for involvement of negative regulatory signaling cascades. *Proceed Nat Acad Sciences USA* 2005, 102:12077–12082
55. McLean K, Schirm S, Johns A et al. FXa-induced responses in vascular wall cells are PAR-mediated and inhibited by ZK-807834. *Thromb Res* 2001, 103:281–297
56. De Jong AM, Maass AH, Oberdorf-Maass SU et al. Mechanisms of atrial structural changes caused by stretch occurring before and during early atrial fibrillation. *Cardiov Res* 2011, 89:754–765
57. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P et al. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011, 91:265–325
58. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland Ret al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995, 92:1954–1968
59. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009, 373:155–166
60. Antoniak S, Pawlinski R, Mackman N. Protease-activated receptors and myocardial infarction. *IUBMB life* 2011, 63:383–389
61. Eriksson BI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. *Ann Rev Med* 2011, 62:41–57
62. Kubitzka D, Becka M, Voith B et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59–7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharm Therap* 2005, 78:412–421
63. Pinto DJ, Orwat MJ, Koch Setal. Discovery of 1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide (apixaban, BMS-562247), a highly potent, selective, efficacious, and orally bioavailable inhibitor of blood coagulation factor Xa. *J Med Chem* 2007, 50:5339–5356
64. Kubitzka D, Becka M, Zuehlsdorf M et al. Effect of food, an antacid, and the H₂ antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *J Clin Pharm* 2006, 46:549–558
65. Kubitzka D, Becka M, Roth A et al. Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects. *Current Med Res Opin* 2008, 24:2757–2765
66. Wong PC, Crain EJ, Xin B et al. Apixaban, an oral, direct and highly selective factor Xa inhibitor: *in vitro*, antithrombotic and antihemostatic studies. *J Thromb Haem: JTH* 2008, 6:820–829
67. Weinz C, Schwarz T, Kubitzka D et al. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans. *Drug Metab Disposition: The Biol Fate Chem* 2009, 37:1056–1064
68. Raghavan N, Frost CE, Yu Z et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Disp: The Biol Fate Chem* 2009, 37:74–81
69. Zhou Q, Bea F, Preusch M et al. Evaluation of plaque stability of advanced atherosclerotic lesions in apo E-deficient mice after treatment with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban. *Med Inflammation* 2011, 2011:432080
70. Schurgers LJ, Spronk HM. Differential cellular effects of old and new oral anticoagulants: consequences to the genesis and progression of atherosclerosis. *Thromb Haem* 2014, 112:909–917
71. Wilcox JN, Noguchi S, Casanova J. Extrahepatic synthesis of factor VII in human atherosclerotic vessels. *Arterioscl Thromb Biol* 2003, 23:136–141
72. Migdalski A, Kotschy M, Jawien A. Tissue factor, tissue factor pathway inhibitor and vascular endothelial growth factor-A in

- carotid atherosclerotic plaques. *Eur J Vasc Endov Surgery: Official J Eur Society Vasc Surgery* 2005, 30:41–47
73. Hara T, Fukuda D, Tanaka K et al. Rivaroxaban, a novel oral anti-coagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis* 2015
 74. Gulseth MP, Michaud J, Nutescu EA. Rivaroxaban: an oral direct inhibitor of factor Xa. *Am J Health-system Pharmacy: AJHP: Official J Am Soc of Health-System Pharm* 2008, 65:1520–1529
 75. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009, 374:29–38
 76. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *New Engl J Med* 2012, 366:9–19
 77. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al. Comparison of the efficacy and safety of two rivaroxaban doses in acute coronary syndrome (from ATLAS ACS 2-TIMI 51). *Am J Card* 2013, 112: 472–478
 78. Yamagishi S, Matsui T. Advanced glycation end products, oxidative stress and diabetic nephropathy. *Oxid Med Cell Long* 2010, 3:101–108
 79. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. The RAGE axis: a fundamental mechanism signaling danger to the vulnerable vasculature. *Circul Res* 2010, 106:842–853
 80. Piro M, Giubilato G, Pinnelli M et al. Endothelium and inflammation. *Panmin Med* 2005, 47:75–80
 81. Yamagishi S. Advanced glycation end products and receptor-oxidative stress system in diabetic vascular complications. *Therap Apheresis and Dialysis: Official peer-reviewed J Int Soc Apheresis, Jap Soc Apheresis, Jap Society for Dial Ther* 2009, 13:534–539
 82. Iba T, Aihara K, Yamada A et al. Rivaroxaban attenuates leukocyte adhesion in the microvasculature and thrombus formation in an experimental mouse model of type 2 diabetes mellitus. *Thromb Res* 2014, 133:276–280
 83. Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. *Eur J Vasc End Surgery: Official J Eur Soc Vasc Surg* 2011, 41:117–125
 84. Gresele P, Momi S, Migliacci R. Endothelium, venous thrombo-embolism and ischaemic cardiovascular events. *Thromb Haem* 2010, 103:56–61
 85. O'Brien M. The reciprocal relationship between inflammation and coagulation. *Topics Comp Anim Med* 2012, 27:46–52
 86. Shpacovitch V, Feld M, Hollenberg MD et al. Role of protease-activated receptors in inflammatory responses, innate and adaptive immunity. *J Leuk Biol* 2008, 83:1309–1322
 87. Chin BS, Conway DS, Chung NA et al. Interleukin-6, tissue factor and von Willebrand factor in acute decompensated heart failure: relationship to treatment and prognosis. *Blood Coagulation & Fibrinolysis: An Int J Haem Thromb* 2003, 14:515–521
 88. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009, 53:e1–e90
 89. Flierl U, Fraccarollo D, Micka J et al. The direct factor Xa inhibitor Rivaroxaban reduces platelet activation in congestive heart failure. *Pharm Res* 2013, 74:49–55
 90. Akahane K, Okamoto K, Kikuchi M et al. Inhibition of factor Xa suppresses the expression of tissue factor in human monocytes and lipopolysaccharide-induced endotoxemia in rats. *Surgery* 2001, 130:809–818
 91. Kaiser B. DX-9065a, a direct inhibitor of factor Xa. Cardiovascular drug reviews. *Summer* 2003, 21:91–104

Ημερομηνία Υποβολής 23/09/2015
 Ημερομηνία Αποδοχής 07/10/2015