

Επίδραση των στατινών στη λειτουργικότητα των πρόδρομων ενδοθηλιακών κυττάρων

Β.Γ. Χαντζιχρήστος, Α.Δ. Τσελέπης

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

Effect of statins in endothelial progenitor cell functionality

V.G. Chantzichristos, A.D. Tselepis

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Τα πρόδρομα ενδοθηλιακά κύτταρα (EPCs) είναι μονοπύρνα κύτταρα, τα οποία ανιχνεύονται κυρίως στο περιφερικό αίμα. Το κύριο χαρακτηριστικό τους είναι ότι μπορούν να διαφοροποιηθούν σε ώριμα ενδοθηλιακά κύτταρα. Επιπλέον, τα EPCs διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αναγέννηση του ενδοθηλίου και στην αγγειογένεση. Είναι γνωστό ότι, οι στατίνες είναι υπολιπιδαιμικά φάρμακα τα οποία εμφανίζουν αρκετές πλειοτροπικές δράσεις. Σε αυτό το άρθρο ανασκόπησης γίνεται λόγος για την επίδραση των στατινών στη λειτουργικότητα των EPCs.

Λέξεις ευρετηρίου: Πρόδρομα ενδοθηλιακά κύτταρα, στατίνες, αγγειογένεση, νεοαγγείωση, επανενδοθηλιοποίηση.

1. Εισαγωγή

Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης^{1–3} και εμπλέκεται στην παθογένεια όλων των καρδιαγγειακών νοσημάτων.^{4,5} Η εκτεταμένη βλάβη/δυσλειτουργία του ενδοθηλίου από παράγοντες κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου χαρακτηρίζεται μεταξύ των άλλων από μειωμένη παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων^{6,7} οδηγώντας τελικά στον σχηματισμό

ABSTRACT: Endothelial progenitor cells (EPCs) are mononuclear cells which are found mainly in peripheral blood. Their main characteristic is that they differentiate into mature endothelial cells. Furthermore, EPCs participate in the regeneration of endothelium and in angiogenesis. It is known that, statins are hypolipidemic drugs that exhibit numerous pleiotropic actions. In this review, we discuss the effect of statins in the functionality of EPCs.

Key words: Endothelial progenitor cells, statins, angiogenesis, neovascularization, re-endothelialization.

της αθηρωματικής πλάκας η οποία μπορεί να ραγεί και να καταλήξει σε θρόμβωση.^{8–10} Η αντικατάσταση των κυττάρων που έχουν υποστεί βλάβη μπορεί να συμβεί μέσω της διαίρεσης των γειτονικών ενδοθηλιακών κυττάρων.^{1,11} Μια εναλλακτική κυτταρική πηγή που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αναγέννηση του κατεστραμμένου ή δυσλειτουργικού ενδοθηλίου είναι τα πρόδρομα ενδοθηλιακά κύτταρα (EPCs) που βρίσκονται στην κυκλοφορία.^{1,11} Ο ορισμός των EPCs είναι σύνθετος εξαιτίας της μη ύπαρξης ενός μοναδικού εξειδικευμένου δείκτη για τα συγκεκριμένα κύτ-

Αλέξανδρος Δ. Τσελέπης, MD, PhD
Ερευνητικό Κέντρο Αθηροθρόμβωσης/
Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Χημείας,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, 451 10 Ιωάννινα,
Τηλ: 26510-083 65, Fax: 26510-087 85
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

ταρα.¹²⁻¹⁵ Τα EPCs εκφράζουν στην επιφάνειά τους τα μόρια συμπλέγματος διαφοροποίησης CD34 και CD133/AC133, καθώς και τον υποδοχέα 2 του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGFR-2/KDR).¹⁶⁻¹⁸ Τα EPCs είναι ένας πληθυσμός πολυδύναμων κυττάρων τα οποία μπορούν να διαφοροποιηθούν σε ώριμα ενδοθηλιακά κύτταρα κάτω από διάφορες συνθήκες όπως το αυξημένο οξειδωτικό στρες,^{16,17} συνεισφέροντας στη διατήρηση της ακεραιότητας της ενδοθηλιακής στιβάδας στο αγγειακό δίκτυο.¹

Είναι γνωστό ότι, οι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης (στατίνες) αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της φαρμακευτικής αντιμετώπισης των δυσλιπιδαιμιών.^{19,20} Η χορήγηση στατινών οδηγεί σε ελάττωση των επιπέδων χοληστερόλης των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-χοληστερόλη), η οποία αποτελεί κύριο στόχο της υπολιπιδαιμικής αγωγής.²¹ Ο κύριος μηχανισμός δράσης των στατινών είναι η αναστολή της αναγωγάσης 3-υδροξυμεθυλο-γλουταρύλο συνενζύμου Α οδηγώντας στην παρεμπόδιση της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης. Η ταυτόχρονη αναστολή της σύνθεσης του μεβαλονικού οξέος, το οποίο αποτελεί πρόδρομο μόριο της χοληστερόλης, οδηγεί στη μείωση της παραγωγής αρκετών μη στεροειδών ισοπρενοειδών μορίων, όπως το φαρνεσυλπυροφωσφορικό (FPP) και το γερανυλγερανυλπυροφωσφορικό (GGPP) τα οποία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε διάφορες κυτταρικές λειτουργίες.^{22,23} Στον μηχανισμό αυτόν αποδίδονται οι περισσότερες πλειοτροπικές δράσεις των στατινών, όπως η βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, η σταθεροποίηση της πλάκας, η μείωση των δεικτών της φλεγμονής, η αύξηση του αριθμού των κυκλοφορούντων EPCs και η προαγωγή του πολλαπλασιασμού και της μετανάστευσης των EPCs.^{24,25}

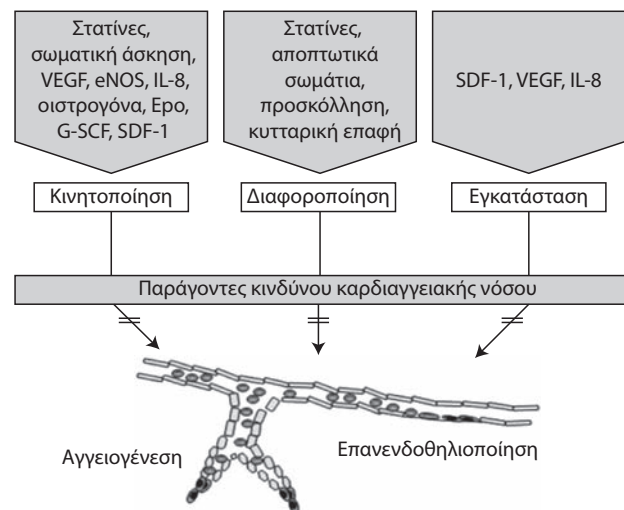
Στο συγκεκριμένο άρθρο ανασκόπησης θα αναφερθεί με συντομία ο ρόλος των EPCs στην πολύπλοκη διαδικασία της αναγέννησης του ενδοθηλίου του αρτηριακού τοιχώματος όπως επίσης και στη νεοαγγείωση. Ιδιαίτερη έμφαση θα δοθεί στην επίδραση των στατινών στα EPCs σε σχέση με τις παραπάνω δράσεις τους.

2. Ο ρόλος των EPCs στην αναγέννηση του ενδοθηλίου του αρτηριακού τοιχώματος

Η αθηροσκλήρωση είναι μια χρόνια συστηματική φλεγμονώδης νόσος του αρτηριακού τοιχώματος, η οποία είναι ασυμπτωματική.^{6,26,27} Οι αθηρωματικές πλάκες μπορούν να μειώσουν σημαντικά την παροχή

αίματος σε ένα όργανο οδηγώντας σε συμπτώματα όπως στηθάγχη, διαλείπουσα χωλότητα, υπέρταση, κ.λπ. Όταν οι αθηρωματικές πλάκες μεγαλώσουν εμφανίζεται βλάβη ή και απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων.^{26,28} Παράλληλα με την ανάπτυξη των αθηρωματικών πλακών, παρατηρείται προοδευτική μείωση των επιπέδων των EPCs στους ασθενείς με αυξημένη αθηρωμάτωση. Η αθηρωματική πλάκα μπορεί να υποστεί ρήξη και να σχηματιστεί θρόμβος. Η καταστροφή του ενδοθηλίου και ο σχηματισμός του θρόμβου πυροδοτούν την κινητοποίηση των EPCs από τον μυελό των οστών οδηγώντας στην αύξηση των επιπέδων τους στο περιφερικό αίμα.²⁷

Τα EPCs μπορούν να κινητοποιηθούν από διάφορους παράγοντες ανάμεσα στους οποίους συγκαταλέγεται και η ερυθροποιητίνη (Epo).²⁹⁻³¹ Η Epo είναι μια ορμόνη η οποία παράγεται φυσιολογικά από τους νεφρούς και συνεισφέρει στην κινητοποίηση των EPCs σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (εικόνα 1).³² Άλλοι παράγοντες είναι η σωματική άσκηση και τα οιστρογόνα οι οποίοι αυξάνουν τον αριθμό και βελτιώνουν τη λειτουργικότητα των EPCs (εικόνα 1).³³⁻³⁶ Επιπρόσθετα, ο στρωματικός αυξητικός παράγοντας (SDF-1) είναι μια χημειοκίνη η οποία εκκρίνεται από τα αιμοπετάλια και ασκεί χημειοτακτική επίδραση στα EPCs.³⁷ Επίσης, τα EPCs μπορούν από μόνα τους να απελευθερώσουν SDF-1 με παρακρινικό τρόπο.³⁸ Έρευνες έδειξαν ότι, ο SDF-1 προάγει την κινητοποίηση των EPCs στο περιφερικό αίμα και

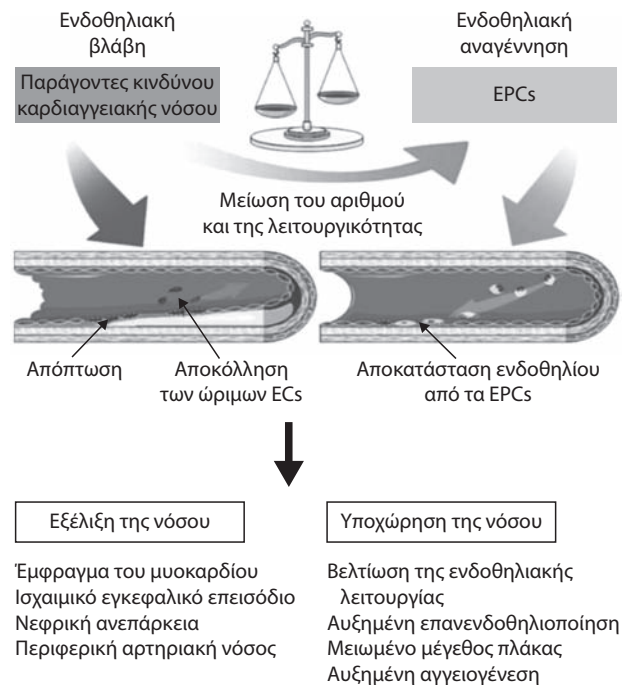


Εικόνα 1. Απεικόνιση των παραμέτρων που συνεισφέρουν στην κινητοποίηση, διαφοροποίηση και εγκατάσταση των EPCs. Οι διαδικασίες της αγγειογένεσης και της επανενδοθηλιοποίησης οι οποίες μεσολαβούνται από τα EPCs, εξασθενούνται από τους παράγοντες κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου (Τροποποιημένο από Werner N et al).^{11,39}

βελτιώνει τη νεοαγγείωση σε πειραματόζωα με ισχαιμία (εικόνα 1). Η παρεμπόδιση της σηματοδότησης του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) ή της ενδοθηλιακής συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS) αναστέλλει όλες τις επιδράσεις οι οποίες επάγονται από τον SDF-1, υποδεικνύοντας ότι η σηματοδότηση του VEGF/eNOS εμπλέκεται στη διαδικασία της αυξορύθμισης του SDF-1 στη νεοαγγείωση (εικόνα 1).^{39,40} Ο VEGF μπορεί να συνεισφέρει στην απελευθέρωση των EPCs από τον μυελό των οστών στην κυκλοφορία του αίματος.³⁹ Επιπρόσθετα, μελέτες έδειξαν ότι η κινητοποίηση των πρόδρομων κυττάρων προϋποθέτει την ενεργοποίηση της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NOS), η οποία είναι υπεύθυνη για την απελευθέρωση των πρόδρομων κυττάρων από τον μυελό των οστών.^{41,42} Ένας άλλος παράγοντας που ρυθμίζει την κινητοποίηση των EPCs στην κυκλοφορία του αίματος είναι η φλεγμονώδης χημειοκίνη ιντερλευκίνη-8 (IL-8) (εικόνα 1). Μελέτες που έγιναν σε πειραματόζωα απέδειξαν ότι, η δράση αυτή της IL-8 ενισχύεται σημαντικά (συnergιστική δράση) από τον παράγοντα διέγερσης αποικικών κοκκιοκυττάρων (G-SCF) (εικόνα 1).^{43,44}

Μετά από την κινητοποίηση των EPCs στην κυκλοφορία, ακολουθεί η εγκατάστασή τους στις περιοχές όπου υπάρχει βλάβη συνεισφέροντας με αυτόν τον τρόπο στην αναγέννηση του ενδοθηλίου.⁴⁵ Ο SDF-1, ο VEGF και η IL-8 διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εγκατάσταση των EPCs (εικόνα 1).^{46,47} Οι μηχανισμοί οι οποίοι εμπλέκονται στη στρατολόγηση των EPCs από την κυκλοφορία του αίματος στις περιοχές όπου θα πραγματοποιηθεί η προσκόλληση και διαφοροποίηση των κυττάρων βασίζονται κυρίως στην αλληλεπίδραση ανάμεσα στον γλυκοπρωτεϊνικό προσδέτη-1 της Ρ-σελεκτίνης (PSGL-1) που εκφράζεται στα EPCs και στην Ρ-σελεκτίνη των αιμοπεταλίων.³⁹ Ο πολλαπλασιασμός και η διαφοροποίηση των EPCs επηρεάζονται από το περιβάλλον στο οποίο αναπτύσσονται τα κύτταρα, όπου η επαφή ανάμεσά τους καθώς και η παρουσία αυξητικών παραγόντων διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο (εικόνα 1).

Οι παράγοντες κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου όπως το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία και η υπέρταση μειώνουν σε σημαντικό βαθμό τον αριθμό και τη λειτουργικότητα των EPCs οδηγώντας στη μειωμένη αγγειογένεση και επανενδοθηλιοποίηση (εικόνας 1, 2).¹¹ Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία η οποία προκαλείται μπορεί να οδηγήσει σε παθολογικές καταστάσεις όπως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (AMI) και ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (εικόνα 2).^{48,49} Έρευνες έχουν δείξει ότι, τα EPCs μπορούν να συνει-



Εικόνα 2. Απεικόνιση των χαρακτηριστικών της ενδοθηλιακής βλάβης και της αναγέννησης του ενδοθηλίου από τα EPCs (Τροποποιημένο από Fadini GP et al).⁵³

σφέρουν στην αποκατάσταση της ακεραιότητας του ενδοθηλίου στα σημεία της βλάβης οδηγώντας στην αναγέννηση της ενδοθηλιακής στιβάδας, στη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και στην αυξημένη αγγειογένεση και επανενδοθηλιοποίηση (εικόνα 2).^{11,50-53} Τέλος, ένας από τους παράγοντες ο οποίος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην κινητοποίηση και διαφοροποίηση των EPCs είναι οι στατίνες. Οι συγκεκριμένες πλειοτροπικές δράσεις των στατινών οι οποίες εντάσσονται στο πλαίσιο της γενικότερης αγγειοπροστατευτικής τους δράσης θα αναφερθούν εκτενώς παρακάτω (εικόνα 1).^{11,54-58}

3. Ο ρόλος των EPCs στη νεοαγγείωση

Η ανάπτυξη των αιμοφόρων αγγείων διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε διάφορες παθοφυσιολογικές διαδικασίες.⁵⁹ Η επαναγγείωση είναι η διαδικασία αποκατάστασης ή αναγέννησης των αιμοφόρων αγγείων τα οποία έχουν υποστεί βλάβη.⁶⁰ Η επαναγγείωση μπορεί να πραγματοποιηθεί με τρεις διαφορετικές διαδικασίες:

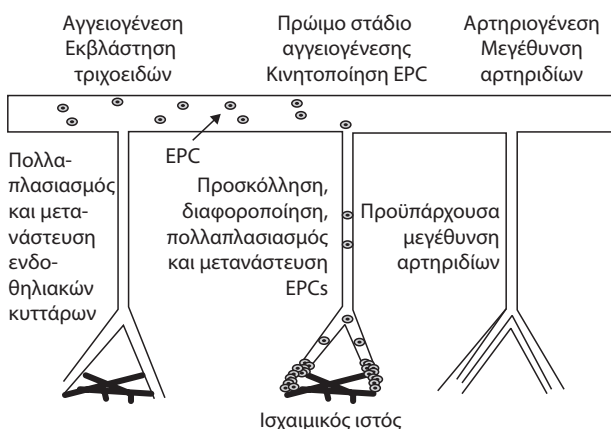
1. Το πρώιμο στάδιο της αγγειογένεσης (vasculogenesis) που είναι ο σχηματισμός νέων αιμοφόρων αγγείων χωρίς να προϋπάρχουν αγγεία, μέσω μιας *de novo* παραγωγής των ενδοθηλιακών κυττάρων.

2. Την αγγειογένεση (angiogenesis), που είναι η περαιτέρω εξάπλωση και δικτύωση των αρχικών αγγείων, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό νέων τριχοειδών από ώριμα ενδοθηλιακά κύτταρα των αιμοφόρων αγγείων που ήδη υπάρχουν.^{59,61,62}
3. Και την αρτηριογένεση (arteriogenesis), δηλαδή την ανάπτυξη βοηθητικών αγγείων αυξάνοντας το μέγεθος και την ικανότητα των βοηθητικών συνδέσεων των αρτηριδίων που ήδη υπάρχουν (εικόνα 3).⁶³

Τόσο η αγγειογένεση όσο και το πρώιμο στάδιο της αγγειογένεσης συνεισφέρουν στη διαδικασία της νεοαγγείωσης (neovascularization). Τα EPCs κινητοποιούνται από τον μυελό των οστών στην περιοχή της νεοαγγείωσης και στη συνέχεια διαφοροποιούνται σε ενδοθηλιακά κύτταρα.⁶⁴⁻⁶⁷ Έχει βρεθεί ότι, η χορήγηση των EPCs τα οποία προέρχονται από καλλιέργεια μπορεί να αυξήσει τη νεοαγγείωση στους ισχαιμικούς ιστούς και να βελτιώσει τη λειτουργικότητα των ισχαιμικών ιστών σε πειραματόζωα με μυοκαρδιακή ισχαιμία.⁶⁷⁻⁷⁰ Ο VEGF συμμετέχει στη νεοαγγείωση ως ένα ενδοθηλιακό κυτταρικό μιτογόνο καθώς και ως χημειοτακτικός παράγοντας.^{71,72} Επιπρόσθετα, ο VEGF μπορεί να συνεισφέρει στη μεταγεννητική νεοαγγείωση κινητοποιώντας τα EPCs από τον μυελό των οστών.⁷³

4. Επίδραση των στατινών στη λειτουργικότητα των EPCs

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, μία από τις πλεονεκτήματα των στατινών είναι η αύξηση της κινητοποίησης των EPCs. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι, διάφορες στατίνες όπως η ροσουβαστατίνη, η σιμβαστατίνη και άλλες μπορούν να κινητοποιή-



Εικόνα 3. Μηχανισμοί νέο-επανα-αγγείωσης: αγγειογένεση, πρώιμο στάδιο της αγγειογένεσης και αρτηριογένεση (Τροποποιημένο από Freedman SB et al).⁶³

σουν τα EPCs από τον μυελό των οστών, να αυξήσουν τη στρατολόγησή τους στα σημεία που υπάρχουν αγγειακές βλάβες και τη διαφοροποίησή τους σε ενδοθηλιακά κύτταρα οδηγώντας σε αυξημένη επανενδοθηλιοποίηση και μειωμένη ανάπτυξη των αγγειακών βλαβών.^{54, 58,74-77}

Οι μηχανισμοί κινητοποίησης των EPCs από τις στατίνες επικεντρώνονται κυρίως στο σηματοδοτικό μονοπάτι φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης-3-κινάσης/Akt/eNOS (PI3k/Akt/eNOS). Σε ένα πειραματικό μοντέλο με AMI, βρέθηκε ότι η ατορβαστατίνη αυξάνει σημαντικά τη μεσολαβούμενη από το NO αγγειοδιαστολή, την κινητοποίηση των EPCs και τη νεοαγγείωση του έμφρακτου μυοκαρδίου στα ποντίκια.⁷⁴ Εντούτοις, αυτή η επίδραση δεν παρατηρήθηκε στα ποντίκια που είχαν μειωμένη παραγωγή eNOS. Συνεπώς, απαιτείται αυξημένη διαθεσιμότητα της eNOS προκειμένου να γίνει η κινητοποίηση των EPCs από την ατορβαστατίνη.⁷⁴ Επιπρόσθετα, βρέθηκε ότι οι στατίνες όπως η σιμβαστατίνη αυξάνουν την κινητοποίηση των EPCs που προέρχονται από τον μυελό των οστών μέσω της διέγερσης του σηματοδοτικού μονοπατιού Akt, ενώ η αρνητική υπερέκφραση της Akt παρεμποδίζει λειτουργικά τη συγκεκριμένη διαδικασία.⁵⁸ Οι αυξημένες ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS) στον μυελό των οστών οδηγούν στη μειωμένη κινητοποίηση και λειτουργικότητα των EPCs στα αρχικά στάδια που ακολουθούν μετά το έμφραγμα. Εντούτοις, η αγωγή με στατίνες μπορεί να ελαττώσει τα επίπεδα των ROS, να αυξήσει την έκφραση των VEGF πρωτεϊνών, τη φωσφορυλίωση της Akt και της eNOS, οδηγώντας έτσι στην αυξημένη κινητοποίηση των EPCs.^{42,78}

Οι επιδράσεις των στατινών στην κινητοποίηση και λειτουργικότητα των EPCs έχουν επίσης εξεταστεί και στους ανθρώπους, όπου ο αριθμός και η λειτουργικότητα των κυκλοφορούντων EPCs βρέθηκε να μειώνεται σε σημαντικό βαθμό σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (CAD) και μεταβολικό σύνδρομο.^{79,80} Επιπλέον, οι παράγοντες κινδύνου της αθηροσκλήρωσης, όπως ο διαβήτης, το κάπνισμα, η ηλικία και η παχυσαρκία ελαττώνουν τον αριθμό και τη λειτουργικότητα των κυκλοφορούντων EPCs.^{81,82} Αντίθετα, οι στατίνες αυξάνουν τον αριθμό και τη λειτουργικότητα των EPCs συνεισφέροντας στην αποκατάσταση της ενδοθηλιακής βλάβης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.⁸³ Σε μελέτες που έγιναν σε ποντίκια με ισχαιμία των πίσω άκρων αποδείχθηκε ότι, οι στατίνες ελαττώνουν την απόπτωση και τη γήρανση των EPCs μέσω της ενεργοποίησης του μονοπατιού Akt/NOS. Αυτή η προστατευτική δράση μειώθηκε σημαντικά όταν χρησιμοποιήθηκαν αναστολείς της Akt ή της NOS.⁸⁴ Επιπλέον, τα κυκλοφορούντα EPCs στους

ασθενείς με CAD παρουσίασαν μειωμένη διαφοροποίηση σε καρδιοκύτταρα *in vitro*. Η μειωμένη διαφοροποίηση των EPCs μπορεί να βελτιωθεί με τη χορήγηση της ατορβαστατίνης *in vivo*.⁸⁵

Ένα σημαντικό θέμα είναι κατά πόσο οι επιδράσεις των στατινών είναι δόσοεξαρτώμενες. Μια μελέτη *in vitro* απέδειξε ότι, η ατορβαστατίνη προκαλεί δόσοεξαρτώμενη αύξηση στη μετανάστευση των EPCs.⁸⁶ Επιπλέον, μια άλλη μελέτη *in vitro* έδειξε ότι ο πολλαπλασιασμός, η μετανάστευση και η αναστολή της απόπτωσης των EPCs αυξάνονται σε χαμηλές δόσεις φλουβαστατίνης, αλλά αναστέλλονται σε σημαντικό βαθμό όταν χρησιμοποιηθούν υψηλότερες δοσολογίες.⁸⁴ Σε μια κλινική μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με AMI και ανάσπαση του ST οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επιτυχημένη πρωτογενή αγγειοπλαστική και τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν 80 mg ατορβαστατίνης αμέσως μετά την εισαγωγή ή 20 mg ατορβαστατίνης από την ημέρα της αποφόρτισης. Ο αριθμός των EPCs στους ασθενείς αυτούς παρουσιάστηκε αυξημένος μετά την αγωγή όταν έλαβαν την υψηλότερη δόση.⁸³ Αυτό υποδηλώνει ότι, η θεραπεία με αυξημένη χορήγηση στατίνης εμφανίζει καλύτερη θεραπευτική επίδραση. Εντούτοις, πρέπει να τονιστεί ότι, οι παρενέργειες των στατινών είναι συνήθως αυξημένες όταν χρησιμοποιείται υψηλή δοσολογία.²³

Συμπερασματικά, διάφορες έρευνες έδειξαν ότι η θεραπεία με στατίνες επιδρά τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* στην κινητοποίηση, στον πολλαπλασιασμό, στη μετανάστευση, στην προσκόλληση, στη διαφοροποίηση, στη γήρανση και στην απόπτωση των EPCs. Στις παραπάνω διαδικασίες εμπλέκονται διάφοροι μηχανισμοί όπου στους περισσότερους το σηματοδοτικό μονοπάτι PI3k/Akt διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο.^{23,48} Επιπρόσθετα, αποδείχθηκε ότι οι Rho GTPάσες συμμετέχουν στην ενεργοποίηση της PI3k/Akt η οποία επάγεται από τις στατίνες. Η αναστολή της Rho πρωτεϊνικής κινάσης οδηγεί στη γρήγορη φωσφορυλίωση και ενεργοποίηση της Akt διαμέσου της PI3k καταλήγοντας στην αύξηση της παραγωγής του NO.^{87,88} Η δέσμευση του SDF-1 με τον μεμβρανικό υποδοχέα CXCR4 οδηγεί στη φωσφορυλίωση των πρωτεϊνικών κινασών όπως η PI3k και η Akt. Στη συνέχεια, η ενεργοποίηση της Akt συνεισφέρει στην αυξορύθμιση των μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs) και της eNOS. Η NOS καταλύει τη σύνθεση του NO το οποίο είναι απαραίτητο για τη μετανάστευση των EPCs. Τα MMPs μπορούν να αποικοδομήσουν την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία για να πυροδοτήσουν την έναρξη της κυτταρικής μετανάστευσης. Συνολικά, αυτές οι αντιδράσεις προάγουν τη μετανάστευση και

τον πολλαπλασιασμό των EPCs. Στη συνέχεια, τα EPCs μπορούν να διαφοροποιηθούν σε ενδοθηλιακά κύτταρα συνεισφέροντας στη νεοαγγείωση.⁸⁸ Ο συγκεκριμένος μηχανισμός αναπαριστάται στην εικόνα 4. Αν και πολλές ωφέλιμες επιδράσεις των στατινών πραγματοποιούνται από την αυξορύθμιση της eNOS διαμέσου του μονοπατιού PI3K/Akt, οι στατίνες επηρεάζουν την έκφραση της eNOS και μέσω δύο άλλων σημαντικών μηχανισμών. Πρώτον, η αναστολή της γερανυλγερανύλιωσης της Rho, η μεταβολή του κυτταροσκελετού και ο εντοπισμός του mRNA της eNOS μπορούν να παρατείνουν τον χρόνο ημιζωής του mRNA.²³ Δεύτερον, οι στατίνες μπορούν να μειώσουν την ποσότητα της καβεολίνης-1 η οποία είναι μια μεμβρανική πρωτεΐνη που δεσμεύεται στην eNOS οδηγώντας άμεσα στη μείωση της παραγωγής του NO.²³

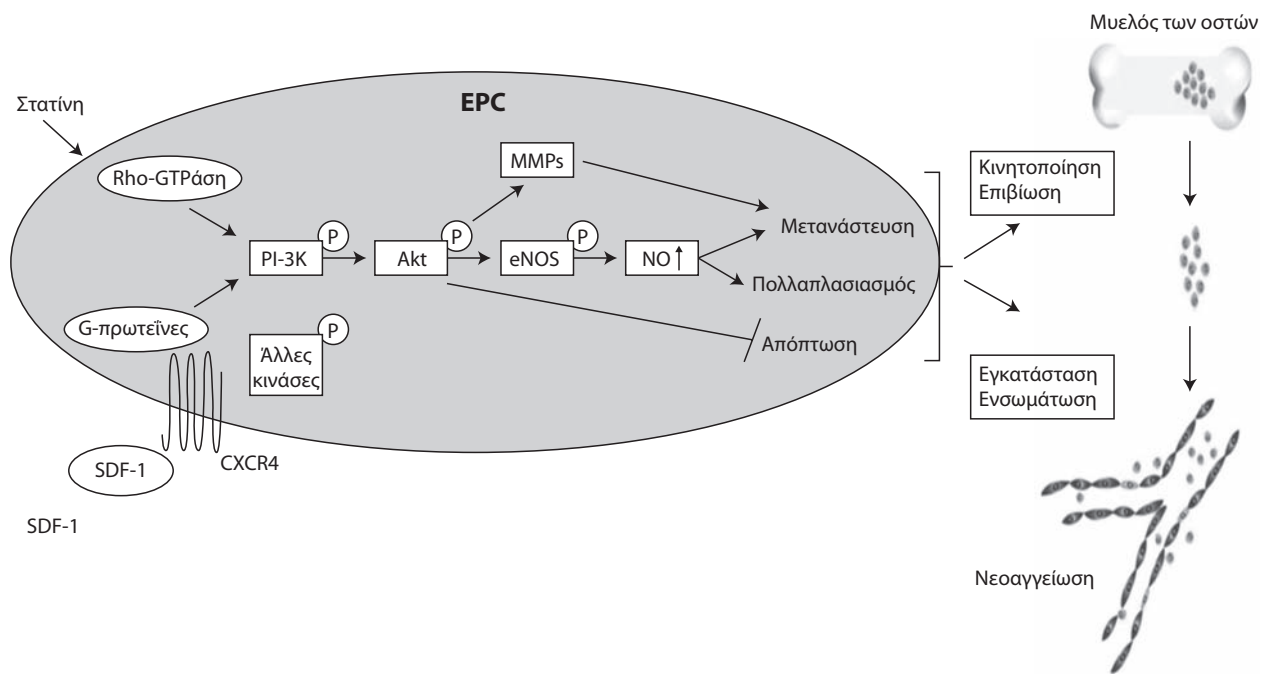
5. Επίδραση των στατινών στην αναγέννηση του ενδοθηλίου

Είναι γνωστό ότι, η ταχεία επανενδοθηλιοποίηση μετά από μια αγγειοπλαστική αναστέλλει την υπερπλασία του νεοσχηματισθέντος χιτώνα. Η επανενδοθηλιοποίηση προάγεται από τον VEGF,^{89,90} τον αυξητικό παράγοντα των ηπατοκυττάρων (HGF),^{91,92} τα οιστρογόνα,⁹³ την προστακυκλίνη⁹⁴ και την αναστολή των υποδοχέων του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α).⁹⁵ Σημαντικό ρόλο στην επανενδοθηλιοποίηση διαδραματίζουν οι στατίνες οι οποίες προάγουν τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων αυξάνοντας εν μέρει την παραγωγή του VEGF.⁹⁶ Έχει αποδειχθεί ότι, οι στατίνες προάγουν την επανενδοθηλιοποίηση μέσω της διέγερσης των ενδοθηλιακών κυττάρων που ήδη υπάρχουν και της κινητοποίησης των EPCs από τον μυελό των οστών, μεταβάλλοντας το προφίλ της έκφρασης συγκεκριμένων μορίων προσκόλλησης, όπως οι ιντεγκρίνες α5β1 και αVβ5.^{54,77} Επιπλέον, διάφορες έρευνες απέδειξαν ότι η μεταμόσχευση των EPCs ή η κινητοποίηση των ενδογενών EPCs με παράγοντες όπως οι στατίνες συνεισφέρουν στην επανενδοθηλιοποίηση των απογυμνωμένων αγγείων *in vivo*.^{54,77,97,98}

6. Επίδραση των στατινών στην αγγειογένεση

6.1 Προαγγειογόνες δράσεις των στατινών

Ο σχηματισμός νέων αγγείων έχει κυρίως αποδοθεί στην αγγειογένεση, η ενεργοποίηση της οποίας, όπως έχει παρατηρηθεί σε διάφορες μελέτες μπορεί να γίνει με στατίνες χαμηλής δοσολογίας.⁹⁹⁻¹⁰¹ Στη μελέτη που έγινε



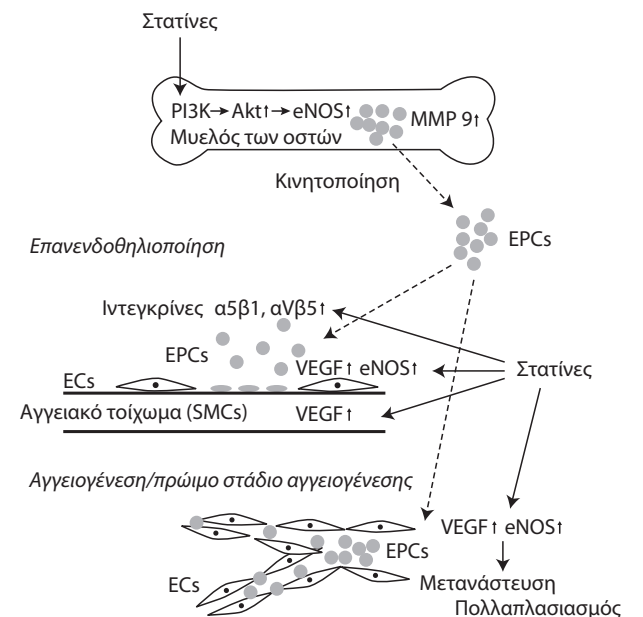
Εικόνα 4. Επίδραση των στατινών και του SDF-1 στην προαγωγή της νεοαγγείωσης (Τροποποιημένο από Yu H et al).⁸⁸

από τους Kureishi et al βρέθηκε ότι, η χορήγηση σιμβα-στατίνης (0,1 mg/kg) προάγει την αγγειογένεση σε ισχαιμικά άκρα των νορμολιπιδαιμικών κουνελιών.⁹⁹ Ο μηχανισμός θεωρείται ότι οφείλεται στην ενεργοποίηση του σηματοδοτικού μονοπατιού PI3k/Akt, το οποίο οδηγεί στη φωσφορυλίωση της eNOS και στην παραγωγή του NO.^{86,99,102} Εκτός των παραπάνω μηχανισμών, αποδείχθηκε ότι τα EPCs που προέρχονται από τον μυελό των οστών εμπλέκονται στον σχηματισμό νέων αγγείων.^{66,68} Στο πλαίσιο αυτό, οι στατίνες επίσης προάγουν τη μετανάστευση και διαφοροποίηση των ενήλικων EPCs που προέρχονται από τον μυελό των οστών διαμέσου ενός μηχανισμού εξαρτώμενου από την Akt και ενισχύουν τη στρατολόγηση των EPCs στις θέσεις σχηματισμού νέων αγγείων (εικόνα 5).^{56,58,86}

6.2 Αντιαγγειογόνες δράσεις των στατινών

Σε αντίθεση με τις προαγγειογόνες δράσεις που αναφέρθηκαν παραπάνω, άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η αυξημένη δοσολογία των στατινών μειώνει τη μετανάστευση, και τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων *in vitro*,¹⁰³ καθώς και την αγγειογένεση σε πειραματικά μοντέλα *in vivo*.^{104,105} Σε μελέτες που έγιναν από τους Vincent et al βρέθηκε ότι η σεριβαστατίνη σε συγκεντρώσεις από 2 έως 5 μM μείωσε την ενεργοποίηση της Fak και της Akt καθώς και τη μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων.^{103,105} Οι αντιαγγειογόνες δρά-

σεις των στατινών οφείλονται σε πλειοτροπικές δράσεις στις οποίες κυρίαρχο ρόλο διαδραματίζει η αναστολή του σηματοδοτικού μονοπατιού Rho/κινάσης εστιακής προσκόλλησης/Akt.¹⁰⁵ Επιπρόσθετα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η αναστολή της αγγειογένεσης θα μπορού-



Εικόνα 5. Οι στατίνες επάγουν την κινητοποίηση των EPCs από τον μυελό των οστών και προάγουν την επανενδοθηλιοποίηση ή αγγειογένεση (Τροποποιημένο από Li M et al).²²

σε να συσχετιστεί με την επίδραση διαφόρων αναστολέων στις διαδικασίες του κυτταρικού κύκλου.¹⁰⁶

7. Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, η συνεισφορά των EPCs στη νεοαγγείωση μπορεί να θεωρηθεί ως ένα αξιόπιστο και χρήσιμο εργαλείο για τη θεραπεία ασθενών με αγγειακές διαταραχές. Η αγγειογένεση είναι μια αρκετά περίπλοκη διαδικασία η οποία αποτελείται από διάφορα στάδια όπως κινητοποίηση των EPCs από τον μυελό των οστών, στρατολόγηση και προσκόλλησή τους στα σημεία που υπάρχει βλάβη και τέλος ενδοθηλιακή αποκατάσταση. Τα EPCs είναι απαραίτητα για την αναγέννηση της ενδοθηλιακής στιβάδας και η σημαντική μείωσή τους παρεμποδίζει την πλήρη αναγέννηση. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι, τα EPCs είναι εφοδιασμένα με αντιοξειδωτικά ενζυμικά συστήματα τα οποία εξασφαλίζουν αυξημένη επιβίωση των κυττάρων σε συνθήκες οξειδωτικού στρες.¹⁰⁷ Οι στατίνες παρουσιάζουν αρκετές πλειοτροπικές δράσεις ανάμεσα στις οποίες είναι και η αύξηση του αριθμού και της λειτουργικότητας των EPCs μέσω διαφόρων μηχανισμών οδηγώντας στη βελτίωση της αγγειογένεσης και της επανενδοθηλιοποίησης.

Βιβλιογραφία

- Favero G, Paganelli C, Buffoli B et al. Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases: life style intervention. *Biomed Res Int* 2014, 2014:1–28
- Butany JW, Verma S, Leask RL et al. Genetic abnormalities of the endothelium. *Microsc Res Tech* 2003, 60:30–37
- Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol* 1999, 31:23–37
- Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000, 101:948–954
- Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000, 101:1899–1906
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002, 420:868–874
- Wassmann S, Nickenig G. Interrelationship of free oxygen radicals and endothelial dysfunction—modulation by statins. *Endothelium* 2003, 10:23–33
- Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* 2002, 90:40–48
- Le Brocq M, Leslie SJ, Milliken P et al. Endothelial dysfunction: From molecular mechanisms to measurement, clinical implications, and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2008, 10:1631–1674
- Briasoulis A, Tousoulis D, Androulakis ES et al. Endothelial dysfunction and atherosclerosis: Focus on novel therapeutic approaches. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2012, 7:21–32
- Werner N, Nickenig G. Influence of cardiovascular risk factors on endothelial progenitor cells: limitations for therapy? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006, 26:257–266
- Hirschi KK, Ingram DA, Yoder MC. Assessing identity, phenotype, and fate of endothelial progenitor cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008, 28:1584–1595
- Sen S, McDonald SP, Coates PT et al. Endothelial progenitor cells: novel biomarker and promising cell therapy for cardiovascular disease. *Clin Sci* 2011, 120:263–283
- Masuda H, Asahara T. Clonogenic assay of endothelial progenitor cells. *Trends Cardiovasc Med* 2013, 23:99–103
- Fadini GP, Losordo D, Dimmeler S. Critical re-evaluation of endothelial progenitor cell phenotypes for therapeutic and diagnostic use. *Circ Res* 2012, 110:624–637
- Zhang Q, Liu L, Zheng XY. Protective roles of HDL, apoA-I and mimetic peptide on endothelial function: through endothelial cells and endothelial progenitor cells. *Int J Cardiol* 2009, 133:286–292
- Khakoo AY, Finkel T. Endothelial progenitor cells. *Annu Rev Med* 2005, 56:79–101
- Skóra J, Bieques J, Pupka A et al. Molecular basics of angiogenesis. *Postepy Hig Med Dosw* 2006, 60:410–415
- Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003, 362:717–731
- Sikka P, Kapoor S, Bindra VK et al. Statin intolerance: now a solved problem. *J Postgrad Med* 2011, 57:321–328
- Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005, 366:1267–1278
- Ii M, Losordo DW. Statins and the endothelium. *Vascul Pharmacol* 2007, 46:1–9
- Wang CY, Liu PY, Liao JK. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol Med* 2008, 14:37–44
- Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005, 45:89–118
- Gupta A, Guyomard V, Zaman MJ et al. Systematic review on evidence of the effectiveness of cholesterol-lowering drugs. *Adv Ther* 2010, 27:348–364
- Hagensen MK, Vanhoutte PM, Bentzon JF. Arterial endothelial cells: still the craftsmen of regenerated endothelium. *Cardiovascular Res* 2012, 95:281–289
- Fadini GP, Agostini C, Sartore S et al. Endothelial progenitor cells in the natural history of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2007, 194:46–54
- Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006, 47:7–12
- Du F, Zhou J, Gong R et al. Endothelial progenitor cells in atherosclerosis. *Front Biosci* 2012, 17:2327–2349
- Takahashi T, Kalka C, Masuda H et al. Ischemia-and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nat Med* 1999, 5:434–438
- Tousoulis D, Andreou I, Antoniadis C et al. Role of inflammation and oxidative stress in endothelial progenitor cell function and mobilization: Therapeutic implications for cardiovascular diseases. *Atherosclerosis* 2008, 201:236–247
- Heeschen C, Aicher A, Lehmann R et al. Erythropoietin is a potent physiologic stimulus for endothelial progenitor cell mobilization. *Blood* 2003, 102:1340–1346
- Laufs U, Werner N, Link A et al. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation* 2004, 109:220–226
- Sandri M, Adams V, Gielen S et al. Effects of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes: results of 3 randomized studies. *Circulation* 2005, 111:3391–3399

35. Volaklis KA, Tokmakidis SP, Halle M. Acute and chronic effects of exercise on circulating endothelial progenitor cells in healthy and diseased patients. *Clin Res Cardiol* 2013, 102:249–257
36. Strehlow K, Werner N, Berweiler J et al. Estrogen increases bone marrow-derived endothelial progenitor cell production and diminishes neointima formation. *Circulation* 2003, 107:3059–3065
37. Langer H, May AE, Daub K et al. Adherent platelets recruit and induce differentiation of murine embryonic endothelial progenitor cells to mature endothelial cells *in vitro*. *Circ Res* 2006, 98:2–10
38. Urbich C, Aicher A, Heeschen C et al. Soluble factors released by endothelial progenitor cells promote migration of endothelial cells and cardiac resident progenitor cells. *J Mol Cell Cardiol* 2005, 39:733–742
39. Li DW, Liu ZQ, Wei J et al. Contribution of endothelial progenitor cells to neovascularization (Review). *Int J Mol Med* 2012, 30:1000–1006
40. Hiasa K, Ishibashi M, Ohtani K et al. Gene transfer of stromal cell-derived factor-1alpha enhances ischemic vasculogenesis and angiogenesis via vascular endothelial growth factor/endothelial nitric oxide synthase-related pathway: next-generation chemokine therapy for therapeutic neovascularization. *Circulation* 2004, 109:2454–2461
41. Heissig B, Hattori K, Dias S et al. Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of kit-ligand. *Cell* 2002, 109:625–637
42. Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nat Med* 2003, 9:1370–1376
43. Laterveer L, Lindley IJ, Hamilton MS et al. Interleukin-8 induces rapid mobilization of hematopoietic stem cells with radioprotective capacity and long term myelolymphoid repopulating ability. *Blood* 1995, 85:2269–2275
44. Laterveer L, Zijlman JM, Lindley IJ et al. Improved survival of lethally irradiated recipient mice transplanted with circulating progenitor cells mobilized by IL-8 after pretreatment with stem cell factor. *Exp Hematol* 1996, 24:1387–1393
45. Assmus B, Urbich C, Aicher A et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce senescence and increase proliferation of endothelial progenitor cells via regulation of cell cycle regulatory genes. *Circ Res* 2003, 92:1049–1055
46. Yamaguchi J, Kusano KF, Masuo O et al. Stromal cell-derived factor-1 effects on *ex vivo* expanded endothelial progenitor cell recruitment for ischemic neovascularization. *Circulation* 2003, 107:1322–1328
47. Kocher AA, Schuster MD, Bonaros N et al. Myocardial homing and neovascularization by human bone marrow angioblasts is regulated by IL-8/Gro CXC chemokines. *J Mol Cell Cardiol* 2006, 40:455–464
48. Liu Y, Wei J, Hu S et al. Beneficial effects of statins on endothelial progenitor cells. *Am J Med Sci* 2012, 344:220–226
49. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004, 15:1983–1992
50. Fontaine V, Filipe C, Werner N et al. Essential role of bone marrow fibroblast growth factor-2 in the effect of estradiol on re-endothelialization and endothelial progenitor cell mobilization. *Am J Pathol* 2006, 169:1855–1862
51. Murayama T, Tepper OM, Silver M et al. Determination of bone marrow-derived endothelial progenitor cell significance in angiogenic growth factor-induced neovascularization *in vivo*. *Exp Hematol* 2002, 30:967–972
52. Iwakura A, Luedemann C, Shastry S et al. Estrogen-mediated, endothelial nitric oxide synthase-dependent mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells contributes to re-endothelialization after arterial injury. *Circulation* 2003, 108:3115–3121
53. Fadini GP, Avogaro A. Cell-based methods for *ex vivo* evaluation of human endothelial biology. *Cardiovasc Res* 2010, 87:12–21
54. Werner N, Priller J, Laufs U et al. Bone marrow-derived progenitor cells modulate vascular re-endothelialization and neointimal formation: effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002, 22:1567–1572
55. Min TQ, Zhu CJ, Xiang WX et al. Improvement in endothelial progenitor cells from peripheral blood by ramipril therapy in patients with stable coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004, 18:203–209
56. Dimmeler S, Aicher A, Vasa M et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest* 2001, 108:391–397
57. Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2001, 103:2885–2890
58. Llevadot J, Murasawa S, Kureishi Y et al. HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *J Clin Invest* 2001, 108:399–405
59. Kässmeyer S, Plendl J, Custodis P et al. New insights in vascular development: Vasculogenesis and endothelial progenitor cells. *Anat Histol Embryol* 2009, 38:1–11
60. Laperge B, Mohammad A, Shuaib A. Endothelial progenitor cells and cerebrovascular diseases. *Prog Neurobiol* 2007, 83:349–362
61. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 2000, 6:389–395
62. Patan S. Vasculogenesis and angiogenesis as mechanisms of vascular network formation, growth and remodeling. *J Neurooncol* 2000, 50:1–15
63. Freedman SB, Isner JM. Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2002, 136:54–71
64. Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2002, 2:727–739
65. Schaper W, Scholz D. Factors regulating arteriogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003, 23:1143–1151
66. Asahara T, Murohara T, Sullivan A et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997, 275:964–967
67. Hiasa K, Ishibashi M, Ohtani K et al. Gene transfer of stromal cell-derived factor-1alpha enhances ischemic vasculogenesis and angiogenesis via vascular endothelial growth factor/endothelial nitric oxide synthase-related pathway: next-generation chemokine therapy for therapeutic neovascularization. *Circulation* 2004, 109:2454–2461
68. Asahara T, Masuda H, Takahashi T et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res* 1999, 85:221–228
69. Murohara T, Ikeda H, Duan J et al. Transplanted cord blood-derived endothelial precursor cells augment postnatal neovascularization. *J Clin Invest* 2000, 105:1527–1536
70. Kamihata H, Matsubara H, Nishiue T et al. Improvement of collateral perfusion and regional function by implantation of peripheral blood mononuclear cells into ischemic hibernating myocardium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002, 22:1804–1810
71. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989, 161:851–858
72. Yoshida A, Anand-Apte B, Zetter BR. Differential endothelial migration and proliferation to basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor. *Growth Factors* 1996, 13:57–64

73. Asahara T, Takahashi T, Masuda H et al. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *EMBO J* 1999a, 18:3964–3972
74. Landmesser U, Engberding N, Bahlmann FH et al. Statin-induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization, left ventricular function, and survival after experimental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2004, 110:1933–1939
75. Schroeter MR, Humboldt T, Schäfer K et al. Rosuvastatin reduces atherosclerotic lesions and promotes progenitor cell mobilisation and recruitment in apolipoprotein E knockout mice. *Atherosclerosis* 2009, 205:63–73
76. Xu H, Yang YJ, Yang T et al. Statins and stem cell modulation. *Ageing Res Rev* 2013, 12:1–7
77. Walter DH, Rittig K, Bahlmann FH et al. Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Circulation* 2002, 105:3017–3024
78. Thum T, Fraccarollo D, Galuppo P et al. Bone marrow molecular alterations after myocardial infarction: Impact on endothelial progenitor cells. *Cardiovasc Res* 2006, 70:50–60
79. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res* 2001a, 89:1–7
80. Jialal I, Devaraj S, Singh U et al. Decreased number and impaired functionality of endothelial progenitor cells in subjects with metabolic syndrome: implications for increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2010, 211:297–302
81. Hill JM, Zalos G, Halcox JP et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003, 348:593–600
82. Tepper OM, Galiano RD, Capla JM et al. Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures. *Circulation* 2002, 106:2781–2786
83. Leone AM, Rutella S, Giannico MB et al. Effect of intensive vs standard statin therapy on endothelial progenitor cells and left ventricular function in patients with acute myocardial infarction: Statins for regeneration after acute myocardial infarction and PCI (STRAP) trial. *Int J Cardiol* 2008, 130:457–462
84. Shao H, Tan Y, Eton D et al. Statin and stromal cell-derived factor-1 additively promote angiogenesis by enhancement of progenitor cells incorporation into new vessels. *Stem Cells* 2008, 26:1376–1384
85. Rupp S, Badorff C, Koyanagi M et al. Statin therapy in patients with coronary artery disease improves the impaired endothelial progenitor cell differentiation into cardiomyogenic cells. *Basic Res Cardiol* 2004, 99:61–68
86. Urbich C, Dernbach E, Zeiher AM et al. Double-edged role of statins in angiogenesis signaling. *Circ Res* 2002, 90:737–744
87. Rikitake Y, Liao JK. Rho GTPases, statins, and nitric oxide. *Circ Res* 2005, 97:1232–1235
88. Yu H, Feng Y. The potential of statin and stromal cell-derived factor-1 to promote angiogenesis. *Cell Adhes Migrat* 2008, 2:254–257
89. Hutter R, Carrick FE, Valdiviezo C et al. Vascular endothelial growth factor regulates reendothelialization and neointima formation in a mouse model of arterial injury. *Circulation* 2004, 110:2430–2435
90. Walter DH, Cejna M, Diaz-Sandoval L et al. Local gene transfer of phVEGF-2 plasmid by gene-eluting stents: an alternative strategy for inhibition of restenosis. *Circulation* 2004, 110:36–45
91. Hayashi K, Nakamura S, Morishita R et al. *In vivo* transfer of human hepatocyte growth factor gene accelerates re-endothelialization and inhibits neointimal formation after balloon injury in rat model. *Gene Ther* 2000, 7:1664–1671
92. Tomita N, Morishita R, Higaki J et al. Novel molecular therapeutic approach to cardiovascular disease based on hepatocyte growth factor. *J Atheroscler Thromb* 2000, 7:1–7
93. Bouchet L, Krust A, Dupont S et al. Estradiol accelerates reendothelialization in mouse carotid artery through estrogen receptor- α but not estrogen receptor- β . *Circulation* 2001, 103:423–428
94. Numaguchi Y, Okumura K, Harada M et al. Catheter-based prostaticin synthase gene transfer prevents in-stent restenosis in rabbit atherosclerotic arteries. *Cardiovasc Res* 2004, 61:177–185
95. Krasinski K, Spyridopoulos I, Kearney M et al. *In vivo* blockade of tumor necrosis factor- α accelerates functional endothelial recovery after balloon angioplasty. *Circulation* 2001, 104:1754–1756
96. Matsuno H, Takei M, Hayashi H et al. Simvastatin enhances the regeneration of endothelial cells via VEGF secretion in injured arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004, 43:333–340
97. Kong D, Melo LG, Gnecci M et al. Cytokine-induced mobilization of circulating endothelial progenitor cells enhances repair of injured arteries. *Circulation* 2004, 110:2039–2046
98. Walter DH, Schächinger V, Elsner M et al. Effect of statin therapy on restenosis after coronary stent implantation. *Am J Cardiol* 2000, 85:962–968
99. Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med* 2000, 6:1004–1010
100. Sata M, Nishimatsu H, Suzuki E et al. Endothelial nitric oxide synthase is essential for the HMG-CoA reductase inhibitor cerivastatin to promote collateral growth in response to ischemia. *FASEB J* 2001, 15:2530–2532
101. Weis M, Heeschen C, Glassford AJ et al. Statins have biphasic effects on angiogenesis. *Circulation* 2002, 105:739–745
102. Brouet A, Sonveaux P, Dessy C et al. Hsp90 and caveolin are key targets for the proangiogenic nitric oxide-mediated effects of statins. *Circ Res* 2001, 89:866–873
103. Vincent L, Chen W, Hong L et al. Inhibition of endothelial cell migration by cerivastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor: contribution to its anti-angiogenic effect. *FEBS Lett* 2001, 495:159–166
104. Asakage M, Tsuno NH, Kitayama J et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor (pravastatin) inhibits endothelial cell proliferation dependent on G1 cell cycle arrest. *Anticancer Drugs* 2004, 15:625–632
105. Vincent L, Soria C, Mirshahi F et al. Cerivastatin, an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase, inhibits endothelial cell proliferation induced by angiogenic factors *in vitro* and angiogenesis in *in vivo* models. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002, 22:623–629
106. Vincent L, Albanese P, Bompais H et al. Insights in the molecular mechanisms of the anti-angiogenic effect of an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *Thromb Haemost* 2003, 89:530–537
107. Dernbach E, Urbich C, Brandes RP et al. Antioxidative stress-associated genes in circulating progenitor cells: evidence for enhanced resistance against oxidative stress. *Blood* 2004, 104:3591–3597

Ημερομηνία Υποβολής 20/09/2015
 Ημερομηνία Αποδοχής 07/10/2015