

Pentraxyna 3 – nowy wskaźnik w ocenie procesu miażdżycowego

Pentraxin 3 – a new marker in the assessment of atherosclerosis

Aleksandra Syguła¹, Janusz Gumprecht²

STRESZCZENIE

Miażdżyca jest powszechnym problemem zdrowotnym, stanowiącym główną przyczynę chorób układu sercowo-naczyniowego. Wyniki wielu eksperymentów i badań klinicznych potwierdzają, że w procesie jej rozwoju ważną rolę odgrywa stan zapalny. Jednym z markerów zapalenia, białkiem ostrej fazy produkowanym w odpowiedzi na mediatory stanu zapalnego, m.in. przez komórki budujące blaszkę miażdżycową, jest pentraxyna 3. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań przypuszcza się, że białko to może okazać się ważnym wczesnym wskaźnikiem rozwoju i zaawansowania zmian miażdżycowych, a tym samym stać się nowym markerem przydatnym do wykrywania chorób na podłożu miażdżycy we wczesnych etapach ich rozwoju, umożliwiając wdrożenie leczenia zapobiegającego ich progresji.

SŁOWA KLUCZOWE

miażdżyca, białko ostrej fazy, pentraxyna 3, stan zapalny

ABSTRACT

Atherosclerosis is a medical problem of high prevalence being a main cause of cardiovascular diseases. Outcomes of many experimental and clinical studies have confirmed that inflammation plays an important role in atherogenesis. One of inflammatory markers, acute phase protein produced in response to inflammatory signals, among others by several type of cells in atherosclerotic plaques, is pentraxin 3 (PTX3). On the basis of outcomes of performed studies it is supposed that PTX3 may become a new indicator useful for detecting diseases of atherosclerotic origin on their very early stages of development what may enable the implementation of treatment to prevent their progression.

KEY WORDS

atherosclerosis, acute phase protein, pentraxin 3, inflammation

¹Wielospecjalistyczny Szpital Powiatowy im. dr Hagera w Tarnowskich Górach
²Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

ADRES

DO KORESPONDENCJI:

Prof. dr hab. n. med. Janusz Gumprecht
Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
ul. 3 Maja 13–15
tel. 32 370 44 15
41-800 Zabrze
e-mail: jgumprecht@sum.edu.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2012, 66, 3, 57–62
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ISSN 0208-5607

WSTĘP

Miażdżyca to przewlekły proces zapalny ściany naczyń tętniczych, prowadzący do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego – jednej z najczęstszych przyczyn zgonów w Polsce i na świecie. Dla oceny ryzyka i wdrożenia profilaktyki lub intensyfikacji leczenia miażdżycy bardzo istotne jest wczesne wykrycie markerów uszkodzenia naczyniowego oraz czynników ryzyka rozwoju choroby [1].

Wspólne występowanie czynników wpływających na rozwój miażdżycy, takich jak: otyłość brzuszna, zwiększone stężenie triglicerydów, nieprawidłowa glikemia na czczo, zmniejszone stężenie cholesterolu HDL (*high density lipoprotein*) we krwi oraz podwyższone ciśnienie tętnicze krwi lub aktualne leczenie tych zaburzeń, zostały wyodrębnione jako zespół metaboliczny [2]. W zespole tym wzrasta również stężenie szeregu mediatorów zaangażowanych w stan zapalny ściany naczyń, takich jak: interleukiny, interferon gamma (INF gamma), czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF alfa – *tumor necrosis factor alpha*) oraz białko C-reaktywne (CRP – *C-reactive protein*), których oznaczenie pomaga określić stopień nasilenia zmian miażdżycowych. W przebiegu miażdżycy powstają – pod wpływem wspomnianych mediatorów stanu zapalnego – blaszki miażdżycowe złożone z pokrywy zbudowanej z włókien kolagenowych i komórek mięśni gładkich, rdzenia lipidowego oraz nacieków z komórek zapalnych [1]. Z uwagi na przewlekły charakter miażdżycy proces ten umownie został podzielony na trzy główne etapy: inicjacji, progresji i powikłań [1].

Etap inicjacji polega na aktywacji wielu procesów immunologicznych zapoczątkowanych uszkodzeniem komórek śródbłonna naczyń przez takie czynniki, jak: toksyczne składniki dymu tytoniowego, wolne rodniki tlenowe, niektóre przeciwciała, bakterie, np. *Chlamydia pneumoniae*, produkty glikacji białek, utlenione cząsteczki LDL (oxyLDL) [1]. Czynniki te zaburzają mechanizmy obronne śródbłonna, co prowadzi do przylegania, a następnie migracji leukocytów przez śródbłonek do błony wewnętrznej naczynia. Procesy te są sterowane przez szereg mediatorów procesu zapalnego o działaniu zarówno pro-, jak i przeciwmiażdżycowym [1].

Wiadomo, że odpowiedź immunologiczna i czynniki zapalne są zaangażowane w rozwój zmian miażdżycowych od momentu uszko-

dzenia śródbłonna naczyniowego aż do czasu ostrej klinicznej manifestacji. Zgodnie z aktualnym pojmowaniem tego zjawiska, przewlekły, miernie nasilony stan zapalny toczący się w ścianie naczyniowej może prowadzić do przyspieszenia akumulacji asymptomatycznych zmian miażdżycowych, a nagła i bardziej nasilona aktywność zapalna poprzedza końcowe uszkodzenie blaszki miażdżycowej [3]. Nie wiadomo jednak, czy czynniki zapalne mają charakter sprawczy w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych, czy jedynie wyłaniają się jako wskaźniki toczącego się uszkodzenia naczyniowego.

Różne czynniki wchodzące w skład wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, m.in. CRP czy w ostatnim czasie pentraxyna 3 (PTX3), oceniano pod kątem potencjalnej roli biomarkerów procesu miażdżycowego [4]. Funkcję PTX3 w procesie zapalenia, a także możliwość traktowania jej jako wskaźnika stopnia zaawansowania procesu miażdżycowego, próbowano określić w wielu badaniach. Podejmowano także próby wykazania związku stężenia PTX3 z innymi wskaźnikami stosowanymi w diagnostyce chorób układu sercowo-naczyniowego i niektórymi elementami postępowania terapeutycznego.

PENTRAXYNA 3

Pentraxyna 3 po raz pierwszy została opisana przez Breviario w 1992 r. Jest ona białkiem z rodziny pentraxyn, zbudowanym z 381 aminokwasów, o masie cząsteczkowej 40,165 kD i multimerycznej strukturze [5]. Pentraxyny to grupa białek ostrej fazy, będących podstawowym elementem wrodzonej odporności humoralnej, które zależnie od długości łańcucha peptydowego dzielą się na pentraxyny krótkie (CRP i surowiczy amyloid P) oraz długie (pentraxyny 3 i 4 oraz neuronalne pentraxyny 1 i 2) [6]. Pentraxyny krótkie produkowane są w wątrobie pod wpływem mediatorów stanu zapalnego, głównie interleukiny 6, natomiast PTX3, należąca do grupy długich pentraxyn, jest produkowana pod wpływem interleukiny 1 beta, TNF alfa, lipopolisacharydu, fragmentów mikroorganizmów i niektórych białek błonowych oraz czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak oxyLDL [7,8]. Czynniki hamującymi produkcję PTX3 są: interleukina 4, interleukina 13 i IFN gamma.

Źródłem PTX3 są m.in. monocyty krwi obwodowej, makrofagi, komórki nabłonka, śródbłonna naczyniowego, mięśni gładkich, adi-

pocyty, komórki dendrytyczne, pneumocyty i komórki mięsakotfuszcza [9,10]. Ponadto jej obecność wykazano również w ziarnistościach neutrofilii, gdzie jako pula szybko uwalnianego białka może zostać uwolniona w razie nagłej potrzeby [11].

Pentraxyna 3 pobudza układ odpornościowy organizmu przez aktywację układu dopełniacza (wiążąc jego fragment C1q), a także – niezależnie od tego układu – przez nasilanie takich mechanizmów, jak aglutynacja i opsonizacja. Stężenie PTX3 we krwi wzrasta szybko, w ciągu 6–8 godzin, w takich stanach chorobowych, jak: ostre zespoły wieńcowe, niestabilna choroba wieńcowa oraz u chorych z niewydolnością krążenia, w przebiegu sepsy, a także infekcji bakteryjnych i grzybiczych, w niektórych chorobach nowotworowych oraz chorobach z autoagresji [12,13,14,15,16]. Białko to wywiera korzystny wpływ na regenerację neuronów, apoptozę komórek i organizację macierzy międzykomórkowej [17]. W warunkach stymulacji komórek śródbłonna przez mediatory prozapalne, takie jak interleukina 1 beta, TNF alfa czy lipopolisacharyd, PTX3 pobudza syntezę czynnika tkankowego TF (*tissue factor*), aktywując kaskadę krzepnięcia co – być może – dowodzi także proaterogenicznej roli PTX3, w warunkach nasilonej aktywności zapalnej [18].

Rola PTX3 w rozwoju zmian miażdżycowych wielokrotnie była przedmiotem zainteresowania badaczy.

BADANIA NA MODELU ZWIERZĘCYM

Norata i wsp. w badaniu na myszach porównywali profil lipidowy, rozwój zmian miażdżycowych w ścianie aorty i wzór ekspresji genów dla czynników prozapalnych w ścianie naczyniowej. Wszystkie badane zwierzęta pozbawione były genu kodującego apolipoproteinę E (Apo E), a dodatkowo podzielono je na trzy podgrupy, wśród których pierwszą pozbawiono także genu dla PTX3, druga była heterozygotyczna pod względem tego genu, a trzecią stanowiły homozygoty dominujące w odniesieniu do genu kodującego PTX3.

Wykazano, że myszy pozbawione genu dla PTX3 i Apo E charakteryzowały się najbardziej rozległymi zmianami miażdżycowymi, dodatkowo związanymi z nasiloną ekspresją genów dla czynników prozapalnych w ścianie naczyniowej (czynników adhezyjnych, cytokin, chemokin), zwiększonym odsetkiem monocytów w szpiku kostnym i akumulacją

makrofagów w obrębie blaszki miażdżycowej. Ponadto u myszy pozbawionych genu dla Apo E zauważono zwiększoną ekspresję PTX3 w obrębie zaawansowanych zmian miażdżycowych potwierdzającą wyniki badań oceniających blaszki miażdżycowe u ludzi [19,20].

Zwiększone stężenie PTX3 obserwowane w chorobach sercowo-naczyniowych być może odzwierciedla fizjologiczną odpowiedź ochronną, korelującą z ciężkością procesu chorobowego. Mimo że wyniki wspomnianego badania wskazują na ochronną rolę PTX3 w procesie miażdżycowym, warto zauważyć, że cząsteczka ta ma także właściwości prozapalne i prozakrzepowe, gdyż wykazano zdolność indukowania przez nią czynnika tkankowego w monocytach i komórkach śródbłonna – zatem może ona wykazywać różne zdolności zależnie od warunków, stopnia nasilenia zapalenia, lokalizacji czy patologii naczyniowej [17,18].

Oceny roli PTX3 w procesie miażdżycowym podjęli się również Salio i wsp., badając jej stężenie w ostrych zespołach wieńcowych będących powikłaniami miażdżycy. Badano grupy zwierząt posiadające gen kodujący PTX3, pozbawione tego genu oraz takie, które nie posiadały genu kodującego interleukinę 1 beta oraz liganda dla toll-podobnych receptorów (TLR – *toll like receptors*), tj. czynników stymulujących wytwarzanie badanego białka. Określano ekspresję PTX3 przed oraz po kontrolowanym niedokrwieniu mięśnia sercowego oraz reperfuzji niedokrwionego wcześniej obszaru.

Jednym z elementów tego badania było podawanie egzogennej ludzkiej rekombinowanej PTX3 przed i po niedokrwieniu, a następnie ocena wpływu jej obecności na wielkość martwicy. W przypadku niedokrwienia mięśnia sercowego stężenie PTX3 zaczynało wzrastać już 8 godzin po zamknięciu naczynia wieńcowego, a szczyt osiągało po 24 godzinach, natomiast w innych narządach, takich jak mięśnie szkieletowe, wątroba, płuca czy nerki, nie obserwowano zależności wzrostu stężenia badanego białka w odpowiedzi na niedokrwienie mięśnia sercowego, co dowodzi jego lokalnej produkcji.

Rezultaty badania ujawniły większy obszar niedokrwienia i mniejszy reperfuzji u gryzoni pozbawionych PTX3. Ponadto w mięśniu sercowym tej grupy zwierząt stwierdzono większą ilość nacieków zapalnych złożonych z neutrofilii, makrofagów, licznych apoptotycznych kardiomiocytów, a mniejszą ilość nowych naczyń, co z kolei sugeruje kardioprotekcyjną

rolę badanego markera. Co więcej, zauważono zniesienie różnic pomiędzy wielkością zniszczeń w mięśni sercowym między zwierzętami posiadającymi gen dla badanego markera i mającymi zdolność produkowania PTX3 a tymi, które go nie mają, natomiast otrzymały PTX3 egzogennie [12].

BADANIA KLINICZNE

Jenny i wsp. przeprowadzili badanie, w którym poddali analizie związek PTX3 z rozwojem chorób układu sercowo-naczyniowego oraz ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Badaniem objęto 5888 osób powyżej 65. roku życia, obciążonych zwiększonym ryzykiem rozwoju miażdżycy. W analizie uwzględniono szereg czynników mogących wpływać na stężenie PTX3 we krwi, w tym: BMI (*body mass index*), ciśnienie tętnicze krwi, lipidogram, wskaźnik kostka-ramię (ABI – *ankle-brachial index*), wielkość kompleksu intima-media tętnicy szyjnej (IMT – *intima media thickness*), glikemię na czczo, spożywanie alkoholu, palenie papierosów, stosowanie niektórych leków, takich jak: aspiryna, statyny i niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Uzyskane wyniki ujawniły brak zależności między stężeniem badanego markera a stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, statyn oraz paleniem papierosów. Zaobserwowano natomiast wzrost stężenia PTX3 wraz z wiekiem, glikemią na czczo, stężeniem insuliny i wartością wskaźnika ABI oraz zmniejszenie stężenia PTX3 wraz ze wzrostem spożycia alkoholu. Stężenie PTX3 było wyższe u osób z objawową chorobą wieńcową, po zawale mięśnia sercowego, udarze mózgowym niż u osób bez objawów choroby układu sercowo-naczyniowego. U pacjentów poniżej 70. roku życia stężenie PTX3 wzrastało wprost proporcjonalnie do grubości kompleksu IMT – markera subklinicznej miażdżycy, natomiast u badanych z prawidłową grubością kompleksu IMT nie wykazano takiego związku. Wyniki tego badania ujawniły także związek PTX3 z innymi wykładnikami stanu zapalnego, takimi jak: interleukina 6, leukocytoza krwi obwodowej i stężenie fibrynogenu [22].

Przedmiotem badania Zanetti i wsp. była ocena związku PTX3 z profilem lipidowym u osób z zespołem metabolicznym. Porównywano stężenie PTX3 u 41 osób z cechami zespołu metabolicznego w odniesieniu do 32 zdrowych ochotników. U wszystkich osób bio-

racujących udział w badaniu oznaczono we krwi stężenie glukozy, cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, LDL, triglicerydów oraz CRP, a także wyliczono BMI, zmierzono obwód talii, wartość ciśnienia tętniczego krwi oraz grubość kompleksu IMT. Po analizie wyników stwierdzono obecność wyższego stężenia PTX3 u osób z zespołem metabolicznym oraz wykazano wprost proporcjonalną zależność badanego markera do stężenia triglicerydów, a odwrotnie proporcjonalną do stężenia HDL. W grupie z niższym stężeniem cholesterolu HDL było więcej osób z zespołem metabolicznym, w grupie tej potwierdzono wyższe stężenie PTX3, a jego wartość była wprost proporcjonalna do grubości kompleksu IMT tętnic szyjnych [23].

Określenie związku PTX3 z czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego było także przedmiotem zainteresowania Jylhava i wsp., którzy zakwalifikowali do badania 1559 osób, cechujących się insulinoopornością, hipercholesterolemią i nadciśnieniem tętniczym, bez wywiadu obciążonego występowaniem choroby sercowo-naczyniowej, oraz 108 osób zdrowych, wszyscy w wieku 46–76 lat. Osoby poddane badaniu podzielono na grupy w zależności od dominującego zaburzenia i oceniano następujące zmienne: lipidogram, wartość glikemii na czczo, stężenie insuliny, CRP, BMI, obwód talii, wielkość kompleksu IMT oraz dodatkowo aktywność dioksygenazy indoloaminy (IDO) – markera stanu zapalnego, produkowanego przez komórki prezentujące antygen o immunosupresyjnym wpływie na limfocyty pomocnicze.

Wyniki badania wykazały związek osoczowego stężenia PTX3 z kilkoma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. W grupie osób z insulinoopornością jako głównym zaburzeniem, stężenie PTX3 wzrastało z wiekiem, aktywnością IDO, ciśnieniem tętna, natomiast zmniejszało się ze wzrostem stężenia cholesterolu LDL. Wśród osób z hipercholesterolemią stężenie PTX3 rosło z wiekiem, stężeniem HDL, ciśnieniem skurczowym oraz ciśnieniem tętna, podczas gdy w grupie z nadciśnieniem tętniczym dominującym zaburzeniem był wzrost stężenia PTX3 w miarę wzrostu ciśnienia skurczowego, ciśnienia tętna oraz aktywności IDO. Interesujące jest, że badania nie wykazały ani różnic w stężeniu PTX3 wśród osób zdrowych, ani – w żadnej z badanych grup – związku stężenia PTX3 z paleniem papierosów czy grubością kompleksu IMT [3].

Ohbayashi i wsp. w trwającym 6 miesięcy badaniu z zastosowaniem pitavastatyny, obejmującym 35 osób z nieleczoną dotychczas hipercholesterolemią, dowiedli, że podawanie tej statyny nie tylko poprawiło profil lipidowy, lecz także spowodowało redukcję grubości kompleksu IMT oraz obniżenie stężenia PTX3 u chorych z wyjściowo wysokimi jej wartościami [24]. Natomiast Jenny i wsp. nie wykazali zależności stężenia PTX3 od stosowania statyn [22]. Zatem, ze względu na różnice w obserwacjach zależności badanego markera od stosowania statyn – leków o kluczowym znaczeniu w zahamowaniu postępu miażdżycy – niezbędne jest kontynuowanie badań.

Stężenie PTX3 analizowano w badaniach przeprowadzonych nie tylko u osób bez objawów, ale także z objawami chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym z niewydolnością krążenia. Matsubara i wsp. wykazali we krwi osób z niewydolnością krążenia (z prawidłową lub obniżoną frakcją wyrzutową) wyraźnie wyższe stężenia tego markera niż u osób bez cech niewydolności krążenia. W badaniu tym wśród 75 uczestników (zarówno z niewydolnością krążenia, jak i bez niej) po przezskórnej angioplastyce wieńcowej zaobserwowano wyższe stężenie PTX3 w krążeniu wieńcowym niż w krążeniu obwodowym, zwłaszcza u chorych z cechami niewydolności krążenia, co potwierdza miejscową produkcję badanego białka ostrej fazy. W grupie pacjentów z cechami dekomensacji układu krążenia wyższe były także stężenia innych markerów stanu zapalnego, takich jak interleukina 6, TNF alfa oraz biochemicznego miernika niewydolności krążenia BNP [14].

Stężenie PTX3 oceniano też w ostrych zespołach wieńcowych w celu sprawdzenia przydatności tego markera jako predyktora obecności zaawansowanej, objawowej miażdżycy naczyń wieńcowych. Latini i wsp. u 724 pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) oznaczyli stężenie PTX3, CRP, troponiny T (TnT), kinazy kreatyninowej (CK) oraz N-końcowego odcinka prohormonu natiuretycznego peptydu typu B (NT-proBNP). Pentraxyna 3 okazała się najwcześniejszym

i najlepszym predykatorem 3-miesięcznej umieralności wśród chorych ze STEMI [25].

Podobne rezultaty uzyskali Matsui i wsp., którzy u pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową i zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) oznaczali stężenie PTX3, NT-pro-BNP i CRP. Autorzy ci wykazali, że podwyższone wartości PTX3 oraz NT-proBNP mogą być wczesnymi predyktorami 6-miesięcznego nawrotu zespołów wieńcowych, co sugeruje, że ich oznaczanie może poprawić ocenę ryzyka w tej grupie pacjentów [13].

PODSUMOWANIE

Niewątpliwie zarówno rola PTX3, jak i jej związek z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego wymaga jeszcze przeprowadzenia wielu badań, jednak już na podstawie przytoczonych tu obserwacji należy sądzić, że PTX3 może być w przyszłości obiecującym markerem oceny rozwoju miażdżycy subklinicznej, jak i pełnoobjawowej, który pozwoli na wcześniejsze wyodrębnienie osób z grupy ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego.

Pentraxyna 3 charakteryzuje się wczesnym wzrostem stężenia we krwi od momentu wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego, wobec czego może ułatwiać jego szybkie rozpoznanie i zakwalifikowanie do dalszego postępowania leczniczego oraz określenia rokowania, może być również pomocna w określaniu rokowania u osób z niewydolnością krążenia. Przewagą PTX3 nad innymi wskaźnikami stanu zapalnego, jak np. CRP czy fibrynogen, jest pozawątrobowe i niezależne od wydolności tego narządu, miejsce produkcji, dzięki czemu dość precyzyjnie odzwierciedla nasilenie miejscowego stanu zapalnego.

Warto też wspomnieć o ochronnym wpływie PTX3 na obszar niedokrwienia spowodowany zaawansowaną miażdżycą naczyń wieńcowych, co być może sprawi, że egzogenne podawanie ludzkiej rekombinowanej PTX3 może okazać się elementem postępowania w leczeniu objawowej miażdżycy i jej powikłań.

PIŚMIENNICTWO

1. Faxon D.P., Fuster V., Libby P. et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: group III; pathophysiology. *Circulation* 2004; 109: 2617–2625.

2. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059–1062.

3. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115–126.

4. Jylhävä J, Haarala A., Kähönen M. et al. Pentraxin 3 (PTX3) is associated with cardiovascular risk factors: the Health 2000 Survey. *Clin. Exp. Immunol.* 2011; 164: 211–217.
5. Bottazzi B., Garlanda C., Salvatori G. et al. Pentraxins as a key component of innate immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 2006; 18: 10–15.
6. Mantovani A., Garlanda C., Bottazzi B. et al. The long pentraxin PTX3 in vascular pathology. *Vascul. Pharmacol.* 2006; 45: 326–330.
7. Bottazzi B., Vouret-Craviari V., Bastone A. et al. Multimer formation and ligand recognition by the long pentraxin PTX3. Similarities and differences with the short pentraxins C-reactive protein and serum amyloid P component. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 32817–32823.
8. Bottazzi B., Garlanda C., Cotena A. et al. The long pentraxin PTX3 as a prototypic humoral pattern recognition receptor: interplay with cellular innate immunity. *Immunol. Rev.* 2009; Vol. 227: 9–18.
9. Han B., Mura M., Andrade C.F. et al. TNF alpha-induced long pentraxin PTX3 expression in human lung epithelial cells via JNK. *J. Immunol.* 2005; 175: 8303–8311.
10. Willeke F., Assad A., Findeisen P. et al. Overexpression of a member of the pentraxin family (PTX3) in human soft tissue liposarcoma. *Eur. J. Cancer.* 2006; 42: 2639–2646.
11. Peri G., Introna M., Corradi D. et al. PTX3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation* 2000; 102: 636–641.
12. Salio M., Chimenti S., De Angelis N. et al. Cardioprotective function of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation* 2008; 117: 1055–1064.
13. Matsui S., Ishii J., Kitagawa F. et al. Pentraxin 3 in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2010; 210: 220–225.
14. Matsubara J., Sugiyama S., Nozaki T. et al. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 861–869.
15. Garlanda C., Hirsch E., Bozza S. et al. Non-redundant role of the long pentraxin PTX3 in anti-fungal innate immune response. *Nature* 2002; 420: 182–186.
16. Reading P.C., Bozza S., Gilbertson B. et al. Antiviral activity of the long chain pentraxin PTX3 against influenza viruses. *J. Immunol.* 2008; 180: 3391–3398.
17. Napoleone E., di Santo A., Bastone A. et al. Long pentraxin PTX3 upregulates tissue factor expression in human endothelial cells: a novel link between vascular inflammation and clotting activation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22: 782–787.
18. Napoleone E., di Santo A., Peri G. et al. The long pentraxin PTX3 up-regulates tissue factor in activated monocytes: another link between inflammation and clotting activation. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 76: 203–209.
19. Norata G.D., Marchesi P., Venu V. et al. Deficiency of the long Pentraxin PTX3 Promotes Vascular Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation* 2009; 120: 699–708.
20. Rolph M.S., Zimmer S., Bottazzi B. et al. Production of the long pentraxin PTX3 in advanced atherosclerotic plaques. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22: e10–e14.
21. Mallat Z., Tedgui A. HDL, PTX3, and vascular protection. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 809–811.
22. Psaty M., Jenny N.S., Alice M. et al. The Cardiovascular Health Study Associations of Pentraxin 3 With Cardiovascular Disease and All-Cause Dead. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009; 29: 594–599.
23. Zanetti M., Bosutti A., Ferreira C. et al. Circulating pentraxin 3 levels are higher in metabolic syndrome with subclinical atherosclerosis: evidence for association with atherogenic lipid profile. *Clin. Exp.* 2009; 9: 243–248.
24. Ohbayashi H., Miyazawa C., Miyamoto K. et al. Pitavastatin improves plasma pentraxin 3 and arterial stiffness in atherosclerotic patients with hypercholesterolemia. *J. Atheroscler. Thromb.* 2009; 16: 490–500.
25. Latini R., Maggioni A., Peri G. et al. Prognostic Significance of the Long Pentraxin PTX3 in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2004; 110: 2349–2354.