

EPIGENETICKÉ MECHANIZMY AKO POTENCIÁLNY TERAPEUTICKÝ CIEĽ PRI LIEČBE REKURENCIE HĽBKOVEJ ŽILOVEJ TROMBÓZY

Epigenetic mechanisms as a potential therapeutic target in the treatment of deep vein thrombosis recurrence

Tomáš PADÚCH^{1,2}, Katarína JANEČKOVÁ², Viera ŠTVRTINOVÁ², Denisa ČELOVSKÁ²

¹Klinika cievnej chirurgie, LF SZU a NÚSCH, a. s., Bratislava, prednosta MUDr. J. Tomka, PhD., MHA, MPH

²I. interná klinika LF UK a UN Bratislava, prednosta doc. MUDr. S. Kiňová, PhD.

Abstrakt

Nevyprovokovaná epizóda venózneho tromboembolizmu (VTE) vzniká bez prítomnosti rizikového faktora a predstavuje približne polovicu prípadov. Keďže patogenéza nevyprovokovaného VTE nie je doteraz úplne objasnená, pacienti majú vysoké riziko rekurencie a jeho terapia i prevencia rekurencie zostávajú predmetom diskusií. Pre optimalizáciu manažmentu je potrebné hlbšie pochopenie patogenézy nevyprovokovanej epizódy, čo zahŕňa aj identifikáciu nových klinickopatologických entít a molekulových cieľov pre vývoj inovatívnych terapeutických stratégií. Práve endotelová dysfunkcia, ako súčasť Virchowovej triády, má kľúčovú úlohu pri nevyprovokovaných epizódach VTE, jej prítomnosť u týchto pacientov však zatiaľ nebola dostatočne preskúmaná (tab. 1, obr. 1, lit. 50). *Text v PDF www.lekarsky.herba.sk.*

KLÚČOVÉ SLOVÁ: venózny tromboembolizmus, hĺbková žilová trombóza, rekurencia, endotelová dysfunkcia.

Lek obz 2025, 74 (8): 300-306

Abstract

An unprovoked episode of venous thromboembolism (VTE) occurs in the absence of any identifiable risk factor and accounts for up to 50% of cases. Since the pathogenesis of unprovoked VTE remains incompletely understood, patients face a high risk of recurrence, and its treatment as well as its prevention continue to be subjects of debate. A deeper understanding of the pathogenesis of unprovoked VTE is essential to optimize management, which include identification of new clinico-pathological entities and molecular targets for the development of novel treatment strategies. Endothelial dysfunction, a key component of Virchow's triad, plays a crucial role in unprovoked VTE episodes. However, its presence and significance in these patients have not yet been thoroughly investigated (Tab. 1, Fig. 1, Ref. 50). *Text v PDF www.lekarsky.herba.sk.*

KEY WORDS: venous thromboembolism, deep vein thrombosis, recurrence, endothelial dysfunction.

Lek obz 2025, 74 (8): 300-306

Hĺbková žilová trombóza

Tradičné delenie hĺbkovej žilovej trombózy (HŽT) na vyprovokovanú (aspoň jeden rizikový faktor prítomný) a nevyprovokovanú (bez identifikovateľného environmentálneho alebo získaného rizikového faktora) sa ukazuje ako nedostatočné. Dôraz pri klasifikácii sa má klásť aj na typ rizikových faktorov – prítomnosť prechodných (reverzibilných) a chronických rizikových faktorov (21). Medzinárodná spoločnosť pre trombózu a hemostázu (ISTH) odporúča klasifikovanie rizika rekurencie VTE na základe toho, či epizóda bola nevyprovokovaná alebo vyprovokovaná, a ak bola vyprovokovaná, treba určiť, či provokujúci rizikový faktor bol prechodný alebo chronický (23). Smernice Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) odporúčajú využívať klasifikačný systém ISTH, ktorý rozdeľuje vyprovokované epizódy podľa typu rizikového

faktora na prechodné (veľké alebo malé), chronické nemalígne, na epizódy spojené s aktívnym malígnym ochorením, a na nevyprovokované hĺbkové žilové trombózy (HŽT) (26). Správne určenie povahy HŽT – teda, či ide o vyprovokovanú alebo nevyprovokovanú formu – ako aj identifikácia typu a kumulácie rizikových faktorov má významný prognostický význam (tab. 1). Od toho závisí nielen odhad rizika rekurencie, ale aj správne nastavenie dĺžky a intenzity antikoagulačnej liečby (AKL). U pacientov s vyprovokovaným VTE v dôsledku prechodného rizikového faktora sa riziko rekurencie pohybuje na relatívne nízkej úrovni 3,3 % v prvom roku po ukončení AKL v porovnaní s pacientmi s nevyprovokovaným VTE, u ktorých riziko rekurencie tvorí až 10,3 % po roku od ukončenia AKL (36) a zvyšuje sa na 16 % po 2 rokoch, 25 % po 5 rokoch a 36 % po 10 rokoch (24).

Tabuľka 1. Kategorizácia rizikových faktorov venózneho tromboembolizmu (VTE) na základe rizika recidívy v dlhodobom horizonte (26).

Riziko dlhodobej recidívy	Rizikové faktory pre index pľúcnej embólie	Príklady
Nízke (< 3 % za rok)	Hlavné prechodné alebo reverzibilné faktory spojené s > 10x zvýšeným rizikom indexu výskytu VTE (v porovnaní s pacientmi bez RF)	Chirurgický výkon v celkovej anestézii trvajúcej > 30 min
		Pripútanie na posteľ počas hospitalizácie trvajúcej > 3 dni v dôsledku akútneho alebo dekompenzovaného chronického ochorenia
		Úraz spojený so zlomeninami
Stredné (3 - 8 % za rok)	Prechodné alebo reverzibilné rizikové faktory spojené s ≤ 10 x zvýšeným rizikom indexu prvého výskytu VTE	Malý chirurgický výkon v celkovej anestézii < 30 min
		Hormonálna estrogénová liečba/ antikoncepcia
		Hospitalizácia v dôsledku akútneho ochorenia trvajúca < 3 dni
		Tehotenstvo alebo šesto-nedele
		Pripútanie na posteľ mimo nemocnice trvajúce ≥ 3 dni v dôsledku akútneho ochorenia
		Zranenie dolnej končatiny (bez zlomeniny) s nútenou imobilitou trvajúcou ≥ 3 dni
		Dlhý let
	Nemaligné pretrvávajúce RF	Zápalové črevné ochorenia
		Aktívne autoimunitné ochorenia
	Neidentifikovateľné RF	
Vysoké (> 8 % za rok)		Aktívne onkologické ochorenie
		Jedna alebo viacero predošlých epizód VTE bez hlavného prechodného alebo ireverzibilného RF
		Antifosfolipidový syndróm

RF - rizikový faktor

Patofyziologický mechanizmus VTE

Podstatou patogenézy VTE je Virchowova triáda, ktorú tvoria tri hlavné komponenty: venostáza, hyperkoagulačný stav a poškodenie či alterácia cievneho endotelu. Princípy patofyziológie VTE sa v súčasnosti považujú za oveľa komplexnejšie, dnes tu radíme aj porušený fibrinolytický systém.

Prvé dva mechanizmy - stáza krvného prietoku a hyperkoagulačný stav sú zvyčajne spojené s vyprovokovanými epizódami VTE, pri ktorých možno identifikovať zreteľný environmentálny, získaný alebo reverzibilný rizikový faktor. Tretí pilier Virchowovej triády, endotelová dysfunkcia (ED), je však často opomínaný, hoci môže

predstavovať kľúčový patogenetický faktor najmä pri nevyprovokovaných epizódach, kde ostatné rizikové faktory chýbajú. V tejto súvislosti je skúmanie alterácií cievneho endotelu a jeho molekulových prejavov mimoriadne dôležité, keďže by mohlo prispieť k lepšiemu pochopeniu mechanizmov vzniku nevyprovokovaného VTE a potenciálne k definovaniu nových terapeutických cieľov.

Stáza má úlohu pri trombóze vyvolanej imobilizáciou a stavmi, ktoré vedú k zmenám krvného prietoku. Konkrétne stáza a následná hypoxia môžu indukovať aktiváciu endotelu, a tým aj ED, ktorá následne podporuje tvorbu trombov (2). Hyperkoagulabilita je stav spôsobený abnormalitami v činnosti trombocytov, ako aj v koagulačných a fibrinolytických dráhach (19). Je charakteristická pre pacientov s genetickými variáciami spojenými s trombofiliou. Pri familiárnej trombofilii majú dôležitú úlohu interakcie medzi génmi a medzi génmi a prostredím; koexistencia rôznych protrombotických defektov zvyšuje riziko vzniku VTE. To znamená, že na rozdiel od dedičnej hemofílie dedičná trombofília nesleduje model jedného génového defektu. Najvýznamnejšie genetické rizikové faktory pre vznik VTE sú deficity prirodzených antikoagulantov (antitrombín, proteín C a proteín S), mutácia faktora V Leiden (FVL), mutácia faktora II G20210A (PTM), krvná skupina ABO, mutácie fibrinogénu γ (FGG) a faktora XI (FXI). Tieto faktory, ako mutácia FVL, PTM, deficit proteínu C, proteínu S a F XI, sa však nezadajú spoľahlivými prediktormi rizika rekurencie (15).

Van Hylckama Vlieg a kol. navrhli zjednodušený genetický rizikový skórovací model (5-SNP GRS), ktorý zahŕňa FVL rs6025, PTM rs1799963, ABO rs8176719, FGG rs2066865 a FXI rs2036914, ktorý by mohol byť užitočný pri klasifikácii rizika u pacientov s vysokým rizikom prvej príhody, ako aj rekurencie (16). Zaznamenalo sa zvýšené riziko rekurencie u pacientov so zdvojenou prítomnosťou mutácií (FVL + PTM), (FVL + FGG), (FVL + FXI) a (FXI + FGG). 5-SNP model sa javí dostačujúci na predikciu rekurencie VTE u pacientov s vyprovokovanou, ale aj nevyprovokovanou prvou epizódou (15).

Podobné zistenia uviedli Ahmad a kol., ktorí preukázali, že 8-SNP GRS (navyšujúci zahŕňajúci apolipoproteín M (*ApoM* rs805297), inhibítor aktivátora plazminogénu 1 (*PAI-1* rs1799889) a mitochondriálny transkripčný faktor A (*TFAM* rs1937)) dosahuje lepšiu účinnosť pri predikcii rekurencie VTE v porovnaní s predošlým modelom 5-SNP GRS (1).

Endotelová dysfunkcia

Pokiaľ ide o tretí prvok Virchowovej triády, teda alteráciu endotelu, ten sa pôvodne spájal najmä s artériovou trombózou, nie s venóznou. Sevitt a kol. preukázali, že poškodenie cievnej steny nie je nevyhnutnou podmienkou pre vznik venózneho trombu (43), kým jeho úloha pri vzniku artériového trombu bola pozorovaná (17). Tento proces je sprostredkovaný expozíciou von Willenbrandovho faktora (vWF) a tkanivového faktora (TF), ktoré iniciujú koagulačné procesy. V súlade

s tým sa artériové a venózne tromby líšia svojím zložením – artériové tromby sú prevažne tvorené trombocytmi (17), kým venózne tromby pozostávajú najmä z fibrínu, pričom trombocyty sa do procesu zapájajú až v neskoršom štádiu prostredníctvom interakcie s fibrínovou sieťou (44). Najnovšie klinické poznatky však spochybňujú striktné dichotomické vnímanie artériovej a venózne trombozy a poukazujú na ich vzájomné prepojenie. Ukazuje sa, že venózne tromboembolizmus (VTE) a aterosklerotické kardiovaskulárne príhody zdieľajú viaceré spoločné rizikové faktory. Objavujú sa dôkazy o tom, že alterácia endotelovej zložky, konkrétne endotelová dysfunkcia (ED) má kľúčovú úlohu v patogenéze VTE. U pacientov s epizódou VTE bola zaznamenaná znížená prietokom sprostredkovaná vazodilatácia a zvýšené plazmatické hladiny molekúl spojených s endotelovým poškodením, ako sú P-selektín a vWF (20, 35, 49). Zápal, ED a tromboza sú úzko prepojené procesy, pričom zápal môže byť buď následkom, alebo príčinou VTE príhody (32).

Integrita endotelu je dôležitým ochranným mechanizmom, ktorý zabezpečuje obehovú homeostázu a zabráňuje tvorbe trombu. Endotelová dysfunkcia je charakterizovaná nerovnováhou medzi prokoagulačnými a antikoagulačnými faktormi a medzi prozápalovými a protizápalovými mediátormi, je kľúčovým faktorom v patogenéze mnohých kardiovaskulárnych ochorení, vrátane hypertenzie, koronárnych artériových chorôb, aterosklerózy, ochorení srdca, diabetes mellitus, pľúcnej hypertenzie a venózne trombozy. Charakterizuje ju znížená vazodilatácia, prozápalový stav a protrombotické vlastnosti endotelu. Mechanizmy zahŕňajú zníženú produkciu oxidu dusnatého, oxidačný stres a zvýšenú expresiu adhézných molekúl, čo vedie k zápalovým reakciám a tromboze (12).

Podstatou endotelovej dysfunkcie sa ukazuje špecifický mechanizmus nazývaný endotelovo-mezenchýmový prechod (EndMT), ktorý prispieva k dysfunkcii endotelu počas zápalu. EndMT má vlastnosti podobné epitelovo-mezenchýmovému prechodu (EMT) a často sa považuje za jeho špecifickú formu. Prvýkrát bol objavený pri výskume vývoja srdca a ukazuje sa, že EndMT sa vyskytuje pri postnatálnych patológiách spojených s ochoreniami, ako je fibróza, rakovina a pľúcna hypertenzia (18).

Súčasný dôkaz naznačuje, že zápalom indukovaný EndMT, podobne ako EMT, je do značnej miery riadený dvoma signálnymi dráhami: dráhou transformujúceho rastového faktora beta (TGF β) a non-TGF β dráhou. TGF β je najznámejší induktor EndMT a zvyšuje expresiu transkripčných faktorov, ktoré následne zvyšujú expresiu mezenchýmových markerov (7). Tieto poznatky podporujú hypotézu, že endotelová dysfunkcia, najmä prostredníctvom mechanizmu EndMT, môže predstavovať významný patofyziologický článok pri vzniku venózne trombozy, vrátane nevyprovokovaných epizód. Pretrvávajúci zápal a s ním spojená aktivácia endotelových buniek môžu viesť k strate ich antitrombotických vlastností a navodeniu protrombotického fenotypu.

Zameranie ďalšieho výskumu na identifikáciu špecifických molekulových dráh, ktoré riadia EndMT, by mohlo otvoriť nové možnosti cielej prevencie a liečby VTE u pacientov bez zrejmych rizikových faktorov.

EndMT mechanizmus

EndMT mechanizmus, ktorý vedie k fenotypovej zmene endotelu, sa spája so získaním mezenchýmalných znakov a vlastností a vedie k patologickým stavom. Nastáva po aktivácii endotelových buniek (EB) prozápalovými faktormi (napr. IL-1 β , TNF- α , NF- κ B a endotoxíny), ale aj po zmenách v prostredí, ako je hypoxia, a uvoľňovaní molekulových vzorov spojených s poškodením (DAMP) v extracelulárnom priestore. Endotelové bunky sú vybavené špecifickými receptormi a senzormi, ktoré im umožňujú reagovať na tieto signály a následne prispôsobiť svoj fenotyp (37).

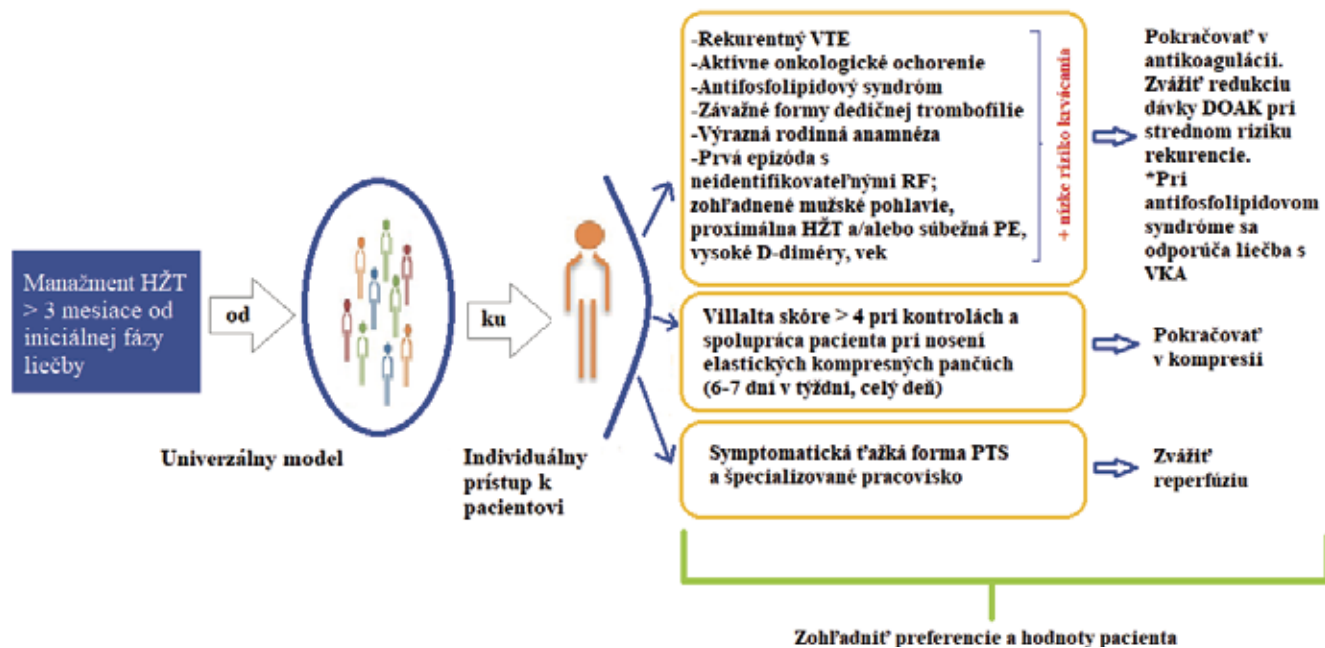
Interleukín 1 β je prozápalový cytokín a predstavuje kľúčový spúšťač EndMT. Fenotypové zmeny vyvolané IL-1 β v endotelových bunkách boli prvýkrát preukázané na ľudských dermálnych mikrovaskulárnych EB liečených IL-1 β , kde došlo k morfológickým zmenám, reorganizácii cytoskeletu a zníženej expresii typických endotelových markerov, ako je vWF a CD31 (42). Heterogenita EB môže do veľkej miery vysvetľovať rozdiely v ich náchylnosti na rôzne patologické stavy. Lokálne prostredie ovplyvňuje expresiu kľúčových regulačných funkcií EB, čo im pravdepodobne umožňuje aktívne sa podieľať na imunitných a zápalových reakciách. Methe a kol. preukázali, že špecifické žilové prietoky a prietoky v koronárnych artériách rozdielne regulujú expresiu adhézných endotelových molekúl, ako aj transkripčných faktorov v EB ľudskej vena saphena magna a EC ľudskej koronárnej artérie (34).

Terapia

Manažment HŽT si vyžaduje individualizovaný terapeutický prístup prihliadajúci na komplexnosť klinického obrazu, prítomné rizikové faktory, ako aj celkové riziko rekurencie a krvácania (obr. 1). Základom štandardnej liečby je AKL, ktorej trvanie je prispôbené individuálnemu profilu pacienta (21). V posledných rokoch sa pozornosť výskumu sústreďuje na úlohu biomarkerov, predovšetkým D-diméru, v predikcii rekurencie a optimalizácii dĺžky AKL. Paralelne sa skúmajú nové prístupy, ako sú geneticky podmienené formy cielej antikoagulačného manažmentu či využitie protizápalových liekov na moduláciu ED, čím sa otvárajú dvere k personalizovanej medicíne.

AKL je účinná pri liečbe prvej epizódy HŽT, ako aj v prevencii jej rekurencie, pričom minimálne trvanie je 3 mesiace. Liečba prebieha v troch fázach: iniciálna (prvých 10 dní) zabezpečuje rýchle dosiahnutie účinnej antikoagulácie; následne hlavná fáza (do 3 mesiacov) slúži na stabilizáciu trombotického procesu a prevenciu včasnej rekurencie; a napokon predĺžená, časovo neobmedzená fáza (nad 3 mesiace) má za cieľ redukovať dlhodobé riziko opakovanej trombozy (33). Hoci predĺžená liečba preukázateľne znižuje riziko rekurencie,

Obrazok 1. Posun v manažmente hĺbkovej žilovej trombozy (HŽT): od univerzálneho prístupu k individuálnemu (33).



treba vyvážiť jej prínos s rizikom krvávacích komplikácií, ktoré sú významným limitujúcim faktorom. Riziko rekurencie sa líši v závislosti od klinického obrazu pacienta a najmä podľa toho, či bola prvá epizóda vyprovokovaná alebo neprovokovaná (21). Pri výbere antikoagulancia došlo za posledné dekády k výraznému posunu. Kým v minulosti boli antagonisti vitamínu K (VKA) hlavnými zástupcami dlhodobej AKL, súčasné odporúčania väčšiny medzinárodných a národných odborných spoločností uprednostňujú priame perorálne antikoagulanty (DOAK) – najmä u pacientov bez aktívneho onkologického ochorenia, závažnej renálnej insuficiencie či iných komorbidít so zvýšeným rizikom krvácania. Viaceré štúdie potvrdili vyššiu bezpečnosť DOAK v porovnaní s VKA, najmä v súvislosti s nižším rizikom veľkého krvácania, a to aj vo vyšších vekových skupinách (47). V porovnaní VKA a DOAK sa riziko krvácania s vekom zvyšuje pre obe skupiny, ale DOAK sú spojené s nižším rizikom krvácania v porovnaní s VKA. Mnohé nové klinické štúdie sa sústreďujú práve na zhodnotenie antikoagulačných stratégií a dlhodobého rizika rekurencie podľa rizikovo-stratifikačných skupín definovaných v súčasných smerniciach.

Významným špecifikom sú pacienti s aktívnym onkologickým ochorením, kde VTE predstavuje nielen častú komplikáciu, ale aj prognostický faktor. Až 5 – 20 % pacientov s malignitou prekoná epizódu VTE, pričom približne u 20 % pacientov s novodiagnostikovanou VTE sa retrospektívne identifikuje onkologické ochorenie (30). V minulosti bola v tejto indikácii štandardom liečba heparínom s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH). Nové dôkazy však naznačujú, že niektoré DOAK, najmä edoxaban a rivaroxaban, sú u pacientov s nízkym rizikom krvácania vhodnou alternatívou k LMWH. Táto zmena sa odrazila aj v odporúčaní ISTH z roku 2018 (25) a následne v usmerne-

niach ESC z roku 2019, ktoré odporúčajú použitie DOAK u onkologických pacientov bez gastrointestinálnych nádorov alebo výrazného rizika krvácania (26).

Napriek týmto pozitívnym trendom štúdia Kaneda a kol. upozorňuje na vysoký výskyt prerušenia AKL u onkologických pacientov v dôsledku krvávacích komplikácií (22). Hoci DOAK sú čoraz častejšie používané aj v tejto populácii, liečba VTE v onkologickom kontexte ostáva výzvou a výber optimálnej stratégie si vyžaduje komplexné zhodnotenie benefitov a rizík. V tejto oblasti je priestor pre ďalší výskum a vývoj nových, bezpečnejších liečebných alternatív.

Inhibícia kontaktnej dráhy na úrovni faktora XI (FXI) predstavuje nový terapeutický prístup v antikoagulácii, ktorého cieľom je oddeliť proces hemostázy od trombozy. Farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti jednotlivých inhibítorov FXI sa líšia, čo ovplyvňuje ich klinické využitie. Práve agens s dlhým biologickým polčasom eliminácie, ako sú antisense oligonukleotidy, sú obzvlášť vhodné na liečbu pri tromboze súvisiacej s malignitou. Nevýhodou inhibítorov FXI zostáva nedostupnosť špecifických antidot (5).

V predklinickej štúdií sa preukázalo, že inhibícia FXI alebo jeho aktívnej formy FXIa narúša aktiváciu koagulačnej kaskády sprostredkovanú nádorovými bunkami, najmä v prípadoch, keď je expresia tkanivového faktora a jeho prokoagulačná aktivita nízka. Tento mechanizmus by mohol mať klinický význam u onkologických pacientov. Expresia tkanivového faktora však významne kolíše v závislosti od typu malignity. Vyššiu expresiu TF preukazujú najmä nádory mozgu, pankreasu a pľúc, kým pri iných, ako je karcinóm prsníka, býva jeho expresia nižšia. Okrem toho TF často narastá s progresiou nádorového ochorenia. Vzhľadom na túto variabilitu môže byť účinnosť FXI inhibítorov v prevencii tromboembolických komplikácií odlišná pri rôznych typoch rakoviny, a preto

nemusi poskytovať jednotnú mieru tromboprolifexie naprieč celým onkologickým spektrom (31).

S rastúcim poznaním molekulových mechanizmov VTE sa čoraz viac pozornosti venuje epigenetickým reguláciám, ktoré by mohli predstavovať nový terapeutický cieľ. Epigenetické procesy zahŕňajú metyláciu DNA, modifikáciu histónov a pôsobenie nekódujúcej RNA. Tieto procesy regulujú transkripciu génov a genómovú stabilitu bez zmien v sekvencii DNA (11). Epigenetické mechanizmy sa podieľajú na rôznych biologických procesoch, ako je normálny rast, vývoj a diferenciácia buniek. V posledných rokoch prirahuje globálna metylácia DNA značnú pozornosť ako biomarker rôznych chorôb, vrátane nádorových ochorení, diabetes mellitus 2. typu alebo kardiovaskulárnych chorôb. Ich lepšie pochopenie by mohlo prispieť k identifikácii možností, ako predchádzať alebo zvrátiť endotelovo-mezenchymálnu tranzíciu (EndMT), čím by sa obmedzila vaskulárna remodelácia spojená s HŽT. Niektoré štúdie skúmali, ako sa metylácia DNA a modifikácia histónov podieľajú na VTE. Expresia niekoľkých proteínov z koagulačnej kaskády vrátane FVII, FVIII a tkanivový polypeptidový antigén (tPA) bola regulovaná mechanizmami metylácie DNA, čo viedlo k zmene ich plazmatických hladín (3). Analýza metylácie DNA z celej krvi preukázala potenciálnu súvislosť medzi úrovňami metylácie a kvantitatívnymi biomarkermi trombotických porúch (41). Konkrétne modifikácia histónov – citrulinácia, ktorá sa vyskytuje pri tvorbe neutrofilových extracelulárnych pascí (NET), sa vo veľkej miere podieľa na VTE. Štúdie ukázali, že expresia génu tPA bola citlivá na modifikácie histónov v EB a modifikovaná inhibíciou histondeacetylázy (HDAC) (10, 27). In vivo bola inhibícia HDAC kyselinou valproovou spojená so znížením trombotickej záťaže, čo podporuje hypotézu o jej potenciálnom antitrombotickom účinku (28). Endotelové progenitorové bunky (EPC) majú dôležitú úlohu pri rozpúšťaní trombu a rekanalizácii, ale nepriaznivé prostredie pri HŽT znižuje ich funkciu. Nekódujúce RNA, najmä dlhé nekódujúce (incRNA) a mikroRNA (miRNA), majú kľúčovú úlohu pri zlepšovaní biologickej funkcie EPC. Nekódujúce RNA sa stali klinickými biomarkermi chorôb a očakáva sa, že budú slúžiť ako nové ciele pri liečbe viacerých ochorení (45). EPC môžu nielen proliferovať, migrovať a podporovať angiogénu prostredníctvom diferenciácie na EB, ale vylučujú aj cytokíny a vaskulárne rastové faktory, ktoré tiež majú dôležitú úlohu v spomínaných procesoch obnovy endotelu a angiogenézy (29). Vzhľadom na uvedené poznatky predstavujú epigenetické mechanizmy a nekódujúce RNA s EPC významný potenciál pre ďalší vývoj personalizovanej diagnostiky, prevencie a biologickej liečby HŽT.

Potrombotický syndróm ako komplikácia HŽT a význam ED

Najzávažnejšie komplikácie HŽT predstavujú jej rekurencia, potrombotický syndróm (PTS), krvácanie spôsobené AKL a smrť (45). Štúdie ukázali, že použitie DOAK v iniciálnej fáze a aj na dlhodobú liečbu HŽT

namiesto VKA znižuje riziko PTS približne o 50 % (39). Z výsledkov prospektívnych kohortových a randomizovaných klinických štúdií sa predpokladá, že PTS postihuje až do 50 % pacientov po prvej epizóde proximálnej HŽT, pričom až u 10 % je natoľko závažný, že výrazne znižuje kvalitu života pacienta. Údaje z GARFIELD-VTE registra preukázali, že pacienti s PTS mali nižšiu prevalenciu prechodných rizikových faktorov HŽT a vyššiu prevalenciu chronických rizikových faktorov. Zaujímavým zistením však bolo, že u pacientov s rakovinou v anamnéze sa nepreukázala väčšia pravdepodobnosť PTS, aj keď limitáciou v tejto skupine bol nízky počet subjektov a ich horšie prežívanie (38).

Etiopatogenéza PTS nie je dosiaľ úplne objasnená. Predpokladá sa, že hlavnú úlohu predstavuje venózna hypertenzia v dôsledku chronického zápalu, zníženej fibrinolýzy, obštrukcie žíl, prestavby tkaniva a aktivácie endotelu (8). Pri HŽT dochádza k aktivácii EB v reakcii na poškodenie endotelu, ktorá vedie k zvýšenej povrchovej expresii bunkových adhézných molekúl (CAM), ako je P-selektín, E-selektín, vaskulárna bunková adhézna molekula 1 (VCAM-1) a intercelulárna adhézna molekula 1 (ICAM-1), čo podporuje príľnavosť a aktiváciu leukocytov k endotelu, čím zosilňuje trombózu a zápal (48). Prítomnosť rastových faktorov, proteáz a cytokínov vylučovaných leukocytmi poškodzuje venózne chlopne, vyvoláva reflux a venóznou hypertenziu (14). Fibróza steny je výsledkom remodelácie fibroblastov a buniek hladkého svalstva a ukladania kolagénu. Matricové metaloproteázy (MMP) sa tiež podieľajú na remodelácii po HŽT, a tým prispievajú k potrombotickému poškodeniu žilovej steny (6). Bittar a kol. na vzorke pacientov s ťažkým PTS zistili, že pacienti s HŽT vykazovali vyššie hladiny sICAM-1 v porovnaní so zdravými pacientmi (v priemere 60,8 ng/ml a 44,9 ng/ml), pričom práve pacienti s ťažkým stupňom PTS preukazovali významne zvýšené hladiny sICAM-1 (70,5 ng/ml) v porovnaní s pacientmi s miernym/bez PTS (55,2 ng/ml). Navyše pacienti s ťažkým PTS preukazovali zvýšené hladiny sE-selektínu, inak u pacientov klasifikovaných podľa závažnosti PTS neboli žiadne významné rozdiely v iných markeroch endotelovej dysfunkcie (4).

CX₃C- fraktalkín je angiogénnym chemokínom, ktorý produkuje EB a ďalšie imunitné bunky, pričom jeho expresia je pravdepodobne vyvolaná aktiváciou endotelu po HŽT. Vyskytuje sa v rozpustnej forme aj ako membránovo viazaná forma na povrchu zapáleného endotelu, kde podporuje chemotaxiu a adhéziu buniek. Hoci boli hladiny fraktalkínu nedávno spojené s aterosklerózou a rôznymi klinickými ochoreniami, jeho úloha pri PTS zostáva neznáma. Predpokladá sa, že zápal a endotelová dysfunkcia súvisiace s PTS stimulujú sekréciu fraktalkínu, čím sa udržiava zápalový proces pri tomto ochorení (46, 50). Ranero a kol. vyslovili hypotézu, že fraktalkín nepredstavuje iba užitočný biomarker PTS, ale aj potenciálny cieľ terapie. Zároveň sa domnievajú, že EPC by mohli predstavovať potenciálny klinický biomarker a nový cieľ výskumu v oblasti profylaxie a liečby HŽT a PTS (40).

V systematickom prehľade prospektívnych štúdií boli analyzované asociácie rôznych biomarkerov s výskytom PTS. Spoľahlivá súvislosť bola preukázaná pre D-dimér a ICAM-1, kým výsledky pre C-reaktívny proteín (CRP) a interleukín 6 (IL-6) boli nekonzistentné. Interleukín 10 (IL-10) bol významne asociovaný s vývojom PTS. Medzi ďalšie biomarkery, ktoré boli v jednotlivých štúdiách významne spojené s PTS, patrili adiponektín, tPA, histidínom bohatý glykoproteín (HRG), trombínom aktivované inhibítory fibrinolýzy (TAFI), MMP-1 a MMP-8, ako aj ich inhibítory (TIMP-1 a TIMP-2) (13).

Záver

Endotelová dysfunkcia a jej úloha vo vzniku trombózy predstavujú oblasť, ktorá si vyžaduje rozsiahlejší výskum, najmä vzhľadom na nedostatočné zastúpenie v rozsiahlych klinických štúdiách a na veľkých súboroch pacientov. Tento aspekt je obzvlášť relevantný u osôb, ktoré prekonalí nevyprovokovanú epizódu hĺbkovej žilovej trombózy (HŽT). Vzhľadom na kľúčovú úlohu endotelu v patogenéze trombózy je nevyhnutné hlbšie preskúmať jeho možné štruktúrne a funkčné alterácie u pacientov s nevyprovokovaným žilovým tromboembolizmom (VTE). Detailnejšie pochopenie týchto zmien by mohlo viesť k objasneniu mechanizmov vzniku trombózy v neprítomnosti tradičných rizikových faktorov. Identifikácia špecifických endotelových markerov alebo patologických dráh, ktoré sa podieľajú na vzniku nevyprovokovaných trombotických príhod, by mohla otvoriť nové možnosti cielej liečby. Osobitnú pozornosť si zasluhuje fenomén endotelovo-mezenchymálnej tranzície (EndMT), ktorý sa ukazuje ako významný mechanizmus pri zápalom podmienenej ED. Jeho modulácia by tak mohla predstavovať inovatívny terapeutický prístup v liečbe aj prevencii PTS. V súčasnosti ostáva základom primárnej liečby aj sekundárnej prevencie antikoagulačná liečba. Do budúcnosti však identifikácia nových molekulových cieľov založených na porozumení endotelových procesov môže zásadne ovplyvniť individualizáciu starostlivosti, minimalizovať riziko rekurencie a zlepšiť dlhodobú prognózu pacientov.*

*Táto prehľadová práca neobsahuje priame štúdie na ľudských či zvieracích objektoch.

Autori publikácie vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

1. AHMAD A, et al. Risk prediction of recurrent venous thromboembolism: a multiple genetic risk model. *J thrombosis and thrombolysis* 2019, 47 (2): 216 – 226.
2. BAHLOUL M, et al. Post-traumatic pulmonary embolism: incidence, pathophysiology, risk factors of early occurrence, and impact outcome. A narrative review. *American J cardiovascular disease* 2020, 10 (4): 432 – 443.
3. BENINCASA G, et al. Interplay between genetics and epigenetics in modulating the risk of venous thromboembolism: A new challenge for personalized therapy. *Thrombosis research* 2019, 177: 145 – 153.
4. BITTAR LF, et al. Increased inflammation and endothelial markers in patients with late severe postthrombotic syndrome. *PLoS ONE* 2020, 15 (1): 1 – 14.
5. CAPODANNO D, et al. Factor XI inhibitors for the prevention and treatment of venous and arterial thromboembolism. *Nature Reviews Cardiology* 2025.
6. DEATRICK KB, et al. Postthrombotic vein wall remodeling: preliminary observations. In *J vascular surgery* 2011, 53 (1): 139 – 146.
7. DEJANA E, et al. The molecular basis of endothelial cell plasticity. *Nature communications* 2017, 8: 14361.
8. DEROO S, et al. The vessel wall: A forgotten player in post thrombotic syndrome. *Thrombosis and haemostasis* 2010, 104 (4): 681 – 692.
9. DONADINI MP, AGENO W. Which patients with unprovoked VTE should receive extended anticoagulation? The minority. *J thrombosis and thrombolysis* 2011, 31 (3): 301 – 305.
10. DUNOYER-GEINDRE S, KRUIHOF EKO. Epigenetic control of tissue-type plasminogen activator synthesis in human endothelial cells. *Cardiovascular research* 2011, 90 (3): 457 – 463.
11. FEINBERG AP. The Key Role of Epigenetics in Human Disease Prevention and Mitigation. *The New England J medicine* 2018, 378 (14): 1323 – 1334.
12. GODO S, SHIMOKAWA H. Endothelial Functions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2017, 37 (9): e108 – e114.
13. HARBSMEIER AN, et al. Biomarkers and the post-thrombotic syndrome: A systematic review of biomarkers associated with the occurrence of the post-thrombotic syndrome after lower extremity deep venous thrombosis. *Phlebology* 2023, 38 (9): 577 – 598.
14. HENKE PK, COMEROTA AJ. An update on etiology, prevention, and therapy of postthrombotic syndrome. *J vascular surgery* 2011, 53 (2): 500 – 509.
15. HODEIB H, et al. Genetic Risk Profiling Associated with Recurrent Unprovoked Venous Thromboembolism. *Genes* 2021, 12 (6).
16. HYLCKAMA VLIET, A. van et al. Genetic variations associated with recurrent venous thrombosis. *Circulation Cardiovascular genetics* 2014, 7 (6): 806 – 813.
17. CHEN J, LÓPEZ JA. Interactions of platelets with subendothelium and endothelium. *Microcirculation (New York)* 2005, 12 (3): 235 – 246.
18. CHO JG, et al. Endothelial to Mesenchymal Transition Represents a Key Link in the Interaction between Inflammation and Endothelial Dysfunction. *Frontiers in immunology* 2018, 9: 294.
19. CHUNG I, LIP GYH. Virchow's triad revisited: blood constituents. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis* 2003, 33 (5 – 6): 449 – 454.
20. JEZOVIK MK, et al. Patients With a History of Idiopathic Deep Venous Thrombosis Have Long-Term Increased Levels of Inflammatory Markers and Markers of Endothelial Damage. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis* 2017, 23 (2): 124 – 131.
21. KAKKOS SK, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *European J Vascular and Endovascular Surgery* 2021, 61 (1): 9 – 82.
22. KANEDA K, et al. Anticoagulation strategies and long-term recurrence in patients with venous thromboembolism in the era of direct oral anticoagulants. *European J Internal Medicine* 2023, 118 (Aug.): 59 – 72.
23. KEARON C, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thrombosis and Haemostasis* 2016, 14 (7): 1480 – 1483.

24. KHAN F, et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)* 2019, 366: l4363.
25. KHORANA AA, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J thrombosis and haemostasis* 2018, 16 (9): 1891 – 1894.
26. KONSTANTINIDES SV, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European heart journal* 2020, 41 (4): 543 – 603.
27. LARSSON P, et al. Histone deacetylase inhibitors stimulate tissue-type plasminogen activator production in vascular endothelial cells. *J thrombosis and thrombolysis* 2013, 35 (2): 185 – 192.
28. LARSSON P, et al. Valproic acid selectively increases vascular endothelial tissue-type plasminogen activator production and reduces thrombus formation in the mouse. *J thrombosis and haemostasis* 2016, 14 (12): 2496 – 2508.
29. LI WD, LI XQ. Endothelial progenitor cells accelerate the resolution of deep vein thrombosis. *Vascular pharmacology* 2016, 83: 10 – 16.
30. LYMAN GH, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood advances* 2021, 5 (4): 927 – 974.
31. MÄDER J, et al. Effect of factor XI inhibition on tumor cell-induced coagulation activation. *J thrombosis and haemostasis* 2024, 22 (1): 199 – 212.
32. MANDEL J, et al. Beyond Hemostasis: Platelet Innate Immune Interactions and Thromboinflammation. *International J molecular sciences* 2022, 23 (7).
33. MAZZOLAI L, et al. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function. *European J Preventive Cardiology* 2022, 29 (8): 1248 – 1263.
34. METHE H, et al. Vascular bed origin dictates flow pattern regulation of endothelial adhesion molecule expression. *American J Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 2007, 292 (5).
35. MIGLIACCI R, et al. Endothelial dysfunction in patients with spontaneous venous thromboembolism. *Haematologica* 2007, 92 (6): 812 – 818.
36. MOUNT HR, et al. Recurrent Venous Thromboembolism. *American family physician* 2022, 105 (4): 377 – 385.
37. PILARD M, et al. Endothelial Cell Phenotype, a Major Determinant of Venous Thrombo-Inflammation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2022, 9 (Apr): 1 – 18.
38. PRANDONI P, et al. Incidence and predictors of post-thrombotic syndrome in patients with proximal DVT in a real-world setting: findings from the GARFIELD-VTE registry. *J Thrombosis and Thrombolysis* 2024, 57 (2): 312 – 321.
39. PRANDONI P. New perspectives for prevention of the post-thrombotic syndrome. *Bleeding Thrombosis and Vascular Biology* 2022, 1 (1).
40. RANERO S, et al. Endothelium-biomarkers for postthrombotic syndrome: a case-control study. *Blood coagulation & fibrinolysis* 2023, 34 (3): 144 – 151.
41. ROCAÑÍN-ARJÓ A, et al. Thrombin generation potential and whole-blood DNA methylation. *Thrombosis Research* 2015, 135 (3): 561 – 564.
42. ROMERO LI, et al. Interleukin-1 induces major phenotypic changes in human skin microvascular endothelial cells. *J cellular physiology* 1997, 173 (1): 84 – 92.
43. SEVITT S. The structure and growth of valve-pocket thrombi in femoral veins. *J clinical pathology* 1974, 27 (7): 517 – 528.
44. STONE J, et al. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. *Cardiovascular diagnosis and therapy* 2017, 7 (Suppl 3): S276 – S284.
45. SUN LL, et al. Non-coding RNAs regulating endothelial progenitor cells for venous thrombosis: promising therapy and innovation. *Stem cell research & therapy* 2024, 15 (1): 7.
46. UMEHARA H, et al. Fractalkine and vascular injury. *Trends in immunology* 2001, 22 (11): 602 – 607.
47. VANASCHKE T, et al. Impact of age, comorbidity, and polypharmacy on the efficacy and safety of edoxaban for the treatment of venous thromboembolism: An analysis of the randomized, double-blind Hokusai-VTE trial. *Thrombosis research* 2018, 162: 7 – 14.
48. WAKEFIELD TW, et al. Mechanisms of venous thrombosis and resolution. *Arteriosclerosis thrombosis and vascular biology* 2008, 28 (3): 387 – 391.
49. WOLBERG AS, et al. Venous thrombosis. *Nature reviews Disease primers* 2015, 1 : 15006.
50. ZHANG X, et al. Chemokine CX3CL1 and its receptor CX3CR1 are associated with human atherosclerotic lesion vulnerability. *Thrombosis research* 2015, 135 (6): 1147 – 1153.

Do redakcie došlo 5. 5. 2025.

Adresa pre korešpondenciu:
Doc. MUDr. Denisa Čelovská, PhD.
 I. interná klinika LF UK a UN
 Mickiewiczova 13
 813 69 Bratislava
 E-mail: denisa.celovska@gmail.com