

## Athérosclérose : sur la piste des chimiokines

Lucie Poupel et Christophe Combadière

INSERM-UPMC, Université Paris 6, UMR S 945, Laboratoire d'Immunologie Cellulaire, 91 boulevard de l'Hôpital, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

Auteur correspondant : Christophe Combadière, [christophe.combadiere@upmc.fr](mailto:christophe.combadiere@upmc.fr)

Reçu le 28 août 2010

**Résumé** – En plus des troubles du métabolisme des lipides bien connus, l'athérosclérose se caractérise par une inflammation chronique des grosses artères qui se traduit notamment par le recrutement des monocytes au sein de la paroi artérielle. À ce titre, de nombreux travaux chez l'Homme et la souris, montrent que les chimiokines et leurs récepteurs, responsables de la redistribution tissulaire des leucocytes sanguins, sont très fortement impliqués dans les étapes de mise en place et de progression de l'athérosclérose. Ainsi, l'utilisation de modèles murins a notamment mis en évidence le rôle pro-athérogène des couples récepteur/ligand CCR2/CCL2, CX3CR1/CX3CL1 et CCR5/CCL5 dans les différentes étapes de l'athérogenèse et le rôle athéro-protecteur d'autres couples comme CCR1/CCL5 et CXCR6/CXCL16. L'intégration au niveau cellulaire des divers signaux du réseau chimiokinique renforce la complexité des processus de recrutement des leucocytes dans la zone lésionnelle. De plus, la capacité des chimiokines à moduler l'athérogenèse ne semble pas exclusivement liée à leur propriété chimio-attractante mais aussi à leur action sur l'homéostasie leucocytaire. Ces molécules sont donc devenues des cibles thérapeutiques contre l'athérosclérose et plus largement pour le traitement des pathologies inflammatoires. Cette revue se centre principalement sur les chimiokines et leurs récepteurs impliqués dans les toutes premières étapes de recrutement des monocytes sanguins et dresse un état des lieux de la recherche actuelle sur ces acteurs moléculaires de l'inflammation.

**Mots clés** : Chimiokines / athérosclérose / inflammation / monocytes

**Abstract** – Atherosclerosis: on the trail of chemokines.

Atherosclerosis, which is more than a problem of lipid metabolism, is associated with chronic inflammation of large arteries. This is notably caused by the recruitment of circulating blood monocytes to the arterial wall. Extensive studies in humans and mice have shown that the chemokines and their receptors, responsible for leukocyte recirculation, are strongly implicated in the initial onset of atherosclerosis. Murine models have provided further proof of the role of the CCR2/CCL2, CX3CR1/CXCL16 and CCR5/CCL5 axes in the different stages of disease, as well as the preventative roles of CCR1/CCL5 and CXCR6/CXCL16. The integration at the cellular level of various signals in the chemokine network underlines the complex process of leukocyte recruitment to the lesional area. Furthermore the capacity of chemokines to modulate atherosclerosis lies not just with their chemoattractant properties but also with their influence on leukocyte homeostasis. These molecules have therefore quickly become therapeutic targets for atherosclerosis and have opened up new avenues for treating inflammatory diseases. This review principally addresses the implication of chemokines and their receptors in the initial recruitment steps of blood monocytes, and provides an overview of recent research on these molecular controllers of inflammation.

**Key words**: Chemokines / atherosclerosis / inflammation / monocytes

## Introduction

Les maladies cardiovasculaires constituent la principale cause de morbidité et de mortalité identifiée par les données de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans les pays développés, et ce malgré les progrès majeurs réalisés depuis 20 ans dans le diagnostic et le traitement de l'athérosclérose et des accidents cardiovasculaires. Elles résultent dans la plupart des cas d'événements associés au développement et à la rupture des plaques d'athérome. Diverses études épidémiologiques ont mis en évidence de nombreux facteurs de risque associés à la physiopathologie de l'athérosclérose; certains inaltérables (âge, sexe, patrimoine génétique) et d'autres modulables (dyslipidémie, hypertension, diabète, tabagisme, obésité). Toutefois, l'athérosclérose s'avère être plus qu'une simple pathologie associée aux hypercholestérolémies et autres dyslipidémies. Alors qu'elle avait été initialement reconnue comme une maladie métabolique due à une infiltration excessive de lipides, l'athérosclérose est maintenant définie, en particulier après les travaux de Ross, comme une maladie inflammatoire chronique des grosses artères (Ross, 1999). Ces dernières années de recherche ont permis de consolider cette hypothèse inflammatoire : parmi les acteurs menant à la formation et à la progression de la plaque d'athérome, se trouvent d'une part le macrophage et son partenaire sanguin, le monocyte, et d'autre part les chimiokines et leurs récepteurs responsables de la redistribution des leucocytes du sang vers les tissus (Charo & Taubman, 2004; Zernecke *et al.*, 2008). Le recrutement de monocytes circulants au sein de la paroi artérielle, leur accumulation et leur différenciation en macrophages spumeux sont des étapes dont les mécanismes moléculaires restent encore obscurs. Cette revue se centrera principalement sur les toutes premières étapes de recrutement des monocytes sanguins dont les acteurs moléculaires-clés semblent être les chimiokines et leurs récepteurs.

## Athérosclérose

L'athérosclérose est à l'origine de la plupart des accidents cardiovasculaires, qu'il s'agisse d'angor stable et instable, d'infarctus du myocarde et de certaines formes d'accidents vasculaires cérébraux. La naissance, la progression puis la rupture d'une plaque d'athérome correspondent à des processus qui se développent sur plusieurs décennies. L'incidence de l'athérosclérose est variable d'un pays à l'autre; plus élevée en Amérique du Nord et dans le Nord de l'Europe (Scandinavie, Irlande, Ecosse...). Elle est plus

faible en zone méditerranéenne, dans les pays asiatiques, et d'une manière générale dans les pays du Sud. En France, l'athérosclérose est responsable de 38 % des décès chaque année. Globalement, les maladies cardiovasculaires représentent et depuis longtemps la principale cause de mortalité et de morbidité dans les pays occidentaux (Libby, 2005). Leur coût a pu être chiffré pour l'Europe à 169 milliards d'euros pour l'année 2003 (Leal *et al.*, 2006). Ces pathologies sont en passe de devenir aussi la première cause de mortalité dans les pays du Sud, comme c'est déjà le cas dans la zone BRIC (Brésil, Russie, Inde et Chine) (Kaul *et al.*, 2009).

Comme suite à l'apparition de nouveaux traitements et à la prévention des facteurs de risque, l'incidence des complications de l'athérosclérose a régressé au cours des 20 dernières années aux États-Unis et en Europe, mais malgré cela, les pathologies cardiovasculaires restent la principale cause de décès dans le monde et le besoin de nouveaux traitement est aigu. L'origine de l'athérosclérose est principalement liée à un dysfonctionnement de l'endothélium qui passe d'un état non-inflammatoire à un état activé favorisant l'accumulation de lipides et de monocytes. Les causes de ce phénomène peuvent être multiples : la présence de radicaux libres générée par le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète, la perturbation du flux sanguin et surtout l'élévation du taux plasmatique de lipoprotéines de basse densité (LDL). L'athérosclérose résulte d'une accumulation de LDL dans l'intima, provoquant une infiltration de la paroi par les monocytes. Les LDL s'oxydent et acquièrent un fort pouvoir chimio-attractant, permettant le recrutement de nouveaux monocytes. Cette boucle d'amplification engendre une réaction inflammatoire chronique locale qui contribue à l'épaississement de la paroi du vaisseau et à la sténose progressive de l'artère. La composition de la plaque d'athérome se complexifie au cours de son évolution en incorporant de nouveaux matériaux cellulaires et lipidiques mais aussi des cristaux de cholestérol et de calcium. L'évolution de la plaque d'athérosclérose est souvent asymptomatique jusqu'à la rupture de la chape fibreuse recouvrant la plaque. Cet événement donne lieu à la thrombose artérielle, qui est à l'origine des manifestations cliniques de l'athérosclérose. Les causes de cette rupture peuvent être extrinsèques, comme une poussée d'hypertension artérielle qui engendre des pressions mécaniques sur la plaque, ou intrinsèques liées à la vulnérabilité de la plaque elle-même, due principalement à la taille importante de son cœur lipidique et à l'inflammation de sa chape fibreuse. Ces processus d'athérogenèse montrent donc que les monocytes sont des acteurs majeurs de l'initiation et de la progression des plaques d'athérome.

## Monocytes et athérosclérose

Le rôle des monocytes dans le développement de la plaque d'athérome a été mis en évidence par l'étude des souris ostéopérotiques op/op qui sont déficientes en un facteur de croissance de la lignée myéloïde, le M-CSF ou *Macrophage-Colony Stimulating Factor*. Son absence chez la souris entraîne un effondrement du nombre des monocytes sanguins, des macrophages tissulaires et des ostéoclastes (responsables de l'ostéopérose). Lorsque ces souris sont placées dans un contexte génétique propice à l'athérosclérose (croisement avec des souris déficientes en gène du transporteur de cholestérol et de lipides ApoE), elles développent des lésions aortiques dix fois plus petites malgré une augmentation du taux de cholestérol plasmatique (Qiao *et al.*, 1997). Plus récemment, une approche par déplétion des monocytes circulants a confirmé le rôle clé des monocytes-macrophages dans le développement des lésions d'athérosclérose chez la souris (Stoneman *et al.*, 2007). Dans un contexte d'hypercholestérolémie, le nombre de monocytes est drastiquement augmenté, leur survie et leur prolifération étant favorisées (Swirski *et al.*, 2007). Chez l'Homme, le nombre de monocytes circulants est un facteur de risque de l'athérosclérose indépendant des autres marqueurs conventionnels (Chapman *et al.*, 2004; Nozawa *et al.*, 2010) et pourrait être utilisé pour le diagnostic de la progression des plaques d'athérome. L'athérosclérose est donc associée à de profonds changements dans le nombre de monocytes circulants.

## Les chimiokines et le recrutement des monocytes

Les monocytes sanguins dérivent de précurseurs myéloïdes; ils circulent dans le sang pendant 2–3 jours puis migrent dans les tissus où ils se différencient en macrophages ou cellules dendritiques en fonction du microenvironnement (Geissmann *et al.*, 2003; Gordon & Taylor, 2005). Les monocytes sont hétérogènes en termes de phénotype et de fonctions mais, chez l'Homme, ils peuvent être regroupés en deux populations, sur la base de l'expression du récepteur III de la fraction constante des immunoglobulines (CD16) et du récepteur des lipopolysaccharides (CD14). La majeure partie des monocytes expriment fortement le CD14 et faiblement le CD16 et ils sont considérés comme les monocytes « classiques ». La fraction restante exprime fortement le CD16 et beaucoup moins le CD14 et serait issue de la différenciation des monocytes classiques (Passlick *et al.*, 1989). Les différents phénotypes de ces deux populations monocytaires sont également mis en évidence par

leur profil d'expression des récepteurs des chimiokines. Par exemple, les monocytes CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> expriment peu de récepteurs chimiokiniques, comme le CCR5, alors que les monocytes CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup> en expriment de nombreux, comme le CCR1, le CCR2 et le CCR7 (Weber *et al.*, 2000). Du fait de leur amplification au cours des infections (Nockher & Scherberich, 1998; Skrzeczynska *et al.*, 2002) et de leur aptitude à répondre à de nombreux facteurs chimiotactiques, les monocytes CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> sont considérés comme pro-inflammatoires. Cette hypothèse est renforcée par leur plus grande capacité de production de cytokines inflammatoires comme le TNF $\alpha$ , par comparaison à l'autre population monocyttaire CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup> (Belge *et al.*, 2002). Chez la souris, deux populations monocytaires peuvent également être distinguées sur la base de protéines de surface et notamment des récepteurs de chimiokines CCR2 et CX3CR1. Ainsi, les monocytes murins correspondant aux monocytes « classiques » humains sont Gr1<sup>+</sup>/Ly6C<sup>++</sup>/CCR2<sup>+</sup>/CX3CR1<sup>+</sup> et sont définis comme « monocytes inflammatoires ». La population des monocytes murins Gr1<sup>-</sup>/Ly6C<sup>+</sup>/CCR2<sup>-</sup>/CX3CR1<sup>++</sup> serait l'équivalent des monocytes « pro-inflammatoires » CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> humains : ils sont nommés monocytes « patrouilleurs » (Auffray *et al.*, 2007). Une autre population plus rare a été identifiée et se caractérise par une expression intermédiaire du marqueur Ly6C. Cette observation suggère que les monocytes « patrouilleurs » CCR2<sup>-</sup> Ly6C<sup>+</sup> sont issus des monocytes « pro-inflammatoires » CCR2<sup>+</sup> Ly6C<sup>++</sup> (Sunderkotter *et al.*, 2004). Bien que phénotypiquement différents, ces monocytes sont capables de migrer vers les tissus inflammatoires et de s'y différencier en macrophages ou en cellules dendritiques.

## Chimiokines et athérosclérose

Très tôt après leur découverte, les chimiokines inflammatoires comme le CCL2 et CXCL2 ont été associées à l'athérosclérose du fait de leur production par les cellules endothéliales en réponse à une stimulation lipidique (Liao *et al.*, 1991; Wang *et al.*, 1991) et de leur expression au niveau des lésions aortiques (Yu *et al.*, 1992; Koch *et al.*, 1993). Un nombre important de travaux rapportent maintenant le rôle central des chimiokines dans les pathologies cardiovasculaires, que ce soit au niveau du recrutement de cellules circulantes ou de l'activation des cellules musculaires lisses, au niveau de la stabilité des plaques ou encore dans la coagulation liée à la thrombose (Valente *et al.*, 1992; Schecter *et al.*, 1997; Moreau *et al.*, 1999). Nous ne développerons ici qu'une sélection de travaux s'intéressant aux chimiokines impliquées dans la mobilisation monocyttaire et plus particulièrement aux

récepteurs de chimiokines précédemment cités, utilisés pour la caractérisation phénotypique des monocytes.

### Couple CCR2/CCL2

Dès sa caractérisation, le CCL2 a été suspecté d'être responsable du signal de recrutement des monocytes circulants dans la lésion athéromateuse car il est fortement exprimé au niveau des zones riches en macrophages dans les lésions inflammatoires et a pour cible majoritaire les monocytes (Yla-Herttuala *et al.*, 1991; Rollins, 1996; Ikeda *et al.*, 2002). Dès 1998, l'équipe du Dr Charo montrait que l'inactivation de CCR2 chez la souris prédisposée à l'athérosclérose entraîne une réduction de 50 % de la taille des plaques et de 60 % de leur infiltrat macrophagique, sans affecter les taux des lipides et des lipoprotéines plasmatiques (Boring *et al.*, 1998). Une étude similaire menée sur des souris invalidées pour le CCL2 montrait une diminution de 80 % de la taille des plaques et de 55 % de l'infiltrat macrophagique (Gu *et al.*, 1998). Des études par transfert de cellules hématopoïétiques dans des souris irradiées ont permis de déterminer que le CCR2 semblait crucial dans les étapes initiales de l'athérogenèse (Guo *et al.*, 2003) mais pas dans les étapes de progression (Guo *et al.*, 2005). À l'inverse, la surexpression de CCL2 par les cellules hématopoïétiques accélère le développement des lésions athéromateuses (Aiello *et al.*, 1999). Des études plus récentes menées chez l'Homme suggèrent que les effets pro-athérogènes de CCR2 ne peuvent être restreints à son interaction avec le seul ligand CCL2 et pourraient également impliquer une activation par d'autres ligands comme CCL13/MCP-4 (Breland *et al.*, 2010). Ces différentes études mettent en avant le rôle crucial de l'axe CCR2/CCL2 dans l'athérogenèse, mais le fait que les souris invalidées pour ces molécules ne montrent qu'une inhibition partielle de l'athérosclérose indique l'existence d'autres mécanismes responsables du recrutement des monocytes aux stades précoces et tardifs du développement des lésions.

### Couple CX3CR1/CX3CL1

Un autre axe de recrutement des monocytes est le couple CX3CR1/CX3CL1 et il a été plus récemment impliqué dans l'athérosclérose. Le CX3CR1 est en effet présent sur tous les monocytes et caractérise plus spécifiquement les monocytes « patrouilleurs ». Il est également présent sur les cellules endothéliales qui produisent de grandes quantités de son unique ligand CX3CL1 dans les conditions inflammatoires (Greaves *et al.*, 2001). Le CX3CL1 est aussi produit

par de nombreux types cellulaires dont les macrophages (Greaves *et al.*, 2001) et les cellules musculaires lisses (Ludwig *et al.*, 2002). La forme membranaire de CX3CL1 exprimée par les cellules endothéliales renforcerait l'adhésion des monocytes et ainsi limiterait la migration de ces cellules à travers la barrière endothéliale (Umehara *et al.*, 2001). Le rôle du couple CX3CR1/CX3CL1 dans les maladies cardiovasculaires est également démontré par l'étude de l'athérosclérose chez la souris. En effet, les souris déficientes en CX3CR1 développent moins de plaques d'athérosclérose au niveau de l'aorte thoracique et du sinus aortique et les lésions sont moins infiltrées de macrophages (Combadière *et al.*, 2003; Lesnik *et al.*, 2003). Parallèlement, l'athérogenèse est réduite chez les souris déficientes en CX3CL1 (Teupser *et al.*, 2004). Mais, de nouveau, dans ces modèles, l'inactivation du récepteur ou de son unique ligand n'aboutit qu'à une inhibition partielle de l'athérogenèse, suggérant un mécanisme concerté de différents axes de mobilisation des monocytes. Ainsi, la combinaison des déficiences du récepteur ou du ligand de ces couples, par inactivation génétique ou pharmacologique, dans des modèles murins prédisposés à l'athérosclérose, a mis en évidence que trois axes interagissent de façon indépendante sur l'athérosclérose et révèle ainsi un mécanisme complexe de recrutement des monocytes (Tacke *et al.*, 2007; Combadière *et al.*, 2008; Saederup *et al.*, 2008).

### Autres couples chimiokines/récepteurs

D'autres chimiokines inflammatoires comme celles du sous-groupe des chimiokines CCL3, 4 et 5, qui interagissent principalement avec les récepteurs CCR1 et CCR5, sont impliquées dans la redistribution monocyttaire. L'expression de CCR1 et de CCR5 sur différents types cellulaires impliqués dans l'athérosclérose comme les monocytes/macrophages, les lymphocytes T, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses ainsi que l'expression de CCL5 au niveau des lésions athéromateuses suggèrent un rôle de ce couple dans l'athérogenèse. Si les premiers travaux n'ont pas pu montrer un rôle de CCR5 dans les phases initiales de développement des plaques d'athérosclérose (Kuziel *et al.*, 2003), des études plus récentes indiquent que CCR5 participerait aux phases tardives de l'athérogenèse (Quinones *et al.*, 2007) en contrôlant l'accumulation macrophagique et le taux circulant de cytokines et chimiokines inflammatoires (Potteaux *et al.*, 2006). À l'inverse, le transfert adoptif de cellules de moelle osseuse de souris déficientes pour CCR1 chez des souris hypercholestérolémiques entraîne une augmentation de 70 % de la taille des plaques d'athérosclérose (Potteaux *et al.*, 2005), associée à une activation lymphocytaire excessive. Ces

études révèlent que l'engagement de récepteurs distincts mais répondant aux mêmes chimiokines peut produire des effets opposés sur l'athérogenèse, révélant ainsi la complexité et la sélectivité de ces phénomènes.

De nombreuses autres chimiokines ont été étudiées pour leur rôle éventuel dans le développement de l'athérosclérose à la recherche de nouveaux axes pro ou anti-athérogènes. En plus de ses propriétés chimio-attractantes pour les cellules mononuclées myéloïdes qui expriment son unique récepteur CXCR6, la chimiokine CXCL16 agit elle-même comme un récepteur « scavenger » et reconnaît les cellules apoptotiques et les lipides oxydés pour les engager dans une voie d'élimination. La chimiokine CXCL16 est retrouvée dans les plaques d'athéromes (Wuttge *et al.*, 2004); elle est produite par les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules T, elle active les cellules musculaires lisses et les cellules endothéliales (Ludwig & Weber, 2007) et son taux plasmatique est en corrélation avec les maladies coronariennes (Sheikine *et al.*, 2006). La déficience de CXCL16 chez la souris se traduit par une athérogenèse accélérée, une accumulation massive des macrophages dans les zones lésionnelles et une forte production de cytokines inflammatoires (Aslanian & Charo, 2006). À l'inverse, l'absence de CXCR6 ralentit le développement des plaques et l'infiltration macrophagique des lésions (Galkina *et al.*, 2007). Ces travaux ont donc mis en évidence le rôle ambigu de cet axe chimiokinique; CXCR6 serait pro-athérogène par sa capacité à favoriser le recrutement de leucocytes et CXCL16 serait athéro-protecteur en facilitant l'élimination des cellules apoptotiques et les lipides oxydés.

Le récepteur CXCR2 et ses multiples ligands sont également des acteurs importants de l'accumulation macrophagique au niveau de la strie lipidique et de la progression des lésions athéromateuses (Boisvert *et al.*, 1998, 2006). D'une manière différente, le couple CXCL12/CXCR4 aurait un rôle important dans la réparation et le remodelage vasculaire. Toutefois, sa fonction n'a été étudiée que récemment dans les modèles murins en raison de la létalité embryonnaire des animaux déficients en CXCL12 et/ou CXCR4. Ainsi, le blocage chronique de CXCR4 chez des souris hypercholestérolémiques aggrave le développement de l'athérosclérose en provoquant une leucocytose avec une expansion de neutrophiles immatures et en augmentant le nombre de neutrophiles recrutés dans les plaques. En perturbant l'homéostasie des neutrophiles, l'axe CXCL12/CXCR4 révèle l'importante contribution de ces cellules dans la genèse de l'athérosclérose chez la souris et se révèle comme un axe athéro-protecteur (Zernecke *et al.*, 2008).

Si de nombreux couples chimiokiniques sont ainsi impliqués dans l'athérogenèse, principalement en contrôlant le recrutement et l'activation des cellules

mononuclées circulantes, de nombreuses questions restent sans réponse : ces axes interagissent-ils entre eux ? Suivent-ils une séquence d'activation précise ? Se combinent-ils et surtout comment les cellules intègrent-elles les différents signaux d'activation et de recrutement ? De plus, ces chimiokines n'ont longtemps été perçues que comme des acteurs du recrutement des cellules circulantes. Cependant, des études récentes rapportent que les signaux déclenchés par les chimiokines régulent aussi l'homéostasie des monocytes dans le sang et la moelle osseuse (Serbina & Pamer, 2006). Ainsi, l'inhibition combinée des axes CX3CR1, CCR2 et CCR5 bloque la monocytose de la moelle osseuse, réduisant ainsi le nombre de monocytes circulants et limitant le développement de l'athérosclérose (Tacke *et al.*, 2007; Combadière *et al.*, 2008). La capacité des chimiokines à moduler l'initiation et la progression des plaques d'athérosclérose n'est donc pas exclusivement liée à leur propriété de recrutement au niveau de la lésion mais aussi à agir en amont sur l'homéostasie des cellules myéloïdes.

### Pertinence biologique des chimiokines dans les pathologies cardiovasculaires humaines

Des études épidémiologiques chez l'Homme ont mis en évidence le rôle important des couples précédemment présentés dans les pathologies cardiovasculaires. Ainsi, deux variations génétiques du récepteur de CX3CR1 situées dans le cadre de lecture, substituant une valine en position 249 en une isoleucine, et une thréonine en position 280 en une méthionine, sont associées à une diminution du risque d'accidents cardiovasculaires (McDermott *et al.*, 2001, 2003; Moatti *et al.*, 2001). Une étude plus récente indique que ces allèles ne seraient pas associés avec la survenue des accidents cardiovasculaires mais avec une réponse inflammatoire plus importante (Niessner *et al.*, 2005). Si le rôle de l'axe CCR2/CCL2 dans l'athérogenèse est bien établi dans les modèles murins, les études génétiques de cet axe sont plus ambiguës. Bien qu'une première étude ait rapporté une association entre la substitution de la valine 64 en isoleucine du CCR2 et une diminution du risque de maladies cardiovasculaires (Szalai *et al.*, 2001), les études suivantes sont moins concluantes (Ortlepp *et al.*, 2003; Petrakova *et al.*, 2003). Cette confusion est probablement liée à la proximité du gène CCR2 avec le gène CCR5, également polymorphe. Ainsi, certains variants génétiques de l'axe CCR5/CCL5 comme CCR5 $\Delta$ 32 et CCL5-403A sont associés avec un risque réduit d'accidents cardiovasculaires (Gonzalez *et al.*, 2001; Simeoni *et al.*, 2004; Boger *et al.*, 2005) mais d'autres études n'ont pas pu le confirmer (Kuziel *et al.*, 2003; Petrakova *et al.*, 2005).

Quoiqu'il en soit et bien qu'elles soient souvent difficiles à interpréter, ces études associant polymorphismes des chimiokines et de leurs récepteurs avec les maladies cardiovasculaires renforcent l'hypothèse d'un rôle déterminant des chimiokines et indiquent que ces molécules sont de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles.

### Chimiokines : Cibles thérapeutiques contre l'athérosclérose

Les traitements actuels contre l'athérosclérose utilisent déjà différents agents thérapeutiques : les anti-agrégants plaquettaires, les statines qui visent à diminuer la cholestérolémie, les vasodilatateurs et encore trop souvent des interventions chirurgicales en cas d'ischémie majeure. La capacité des chimiokines à moduler la mobilisation des cellules inflammatoires et le recrutement des monocytes au niveau de la plaque d'athérosclérose indique que les chimiokines peuvent constituer un élément supplémentaire dans cet arsenal thérapeutique. Différentes approches ont été développées pour moduler pharmacologiquement le réseau d'interactions chimiokiniques mais les antagonistes des récepteurs restent actuellement les plus prometteurs.

Les antagonistes les plus étudiés actuellement sont les variants de CCL5, Met-CCL5 et amino-oxyptane-CCL5, qui bloquent les récepteurs CCR1, CCR3 et CCR5 (Proudfoot *et al.*, 1996, 1999; Simmons *et al.*, 1997). Bien que développés à l'origine pour bloquer l'entrée du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ces antagonistes se sont aussi avérés efficaces dans des modèles animaux de maladies inflammatoires (Grone *et al.*, 1999; Panzer *et al.*, 1999). Dans l'athérosclérose, l'administration de Met-CCL5 permet de limiter la formation des plaques et diminue l'infiltration de cellules T et des monocytes (Veillard *et al.*, 2004; Combadière *et al.*, 2008). De façon surprenante, le traitement de souris hypercholestérolémiques par un antagoniste de CCR2 n'a aucun effet sur le développement des lésions athéromateuses et se traduit par une monocytose accrue (Aiello *et al.*, 2010) indiquant que le rôle des chimiokines va bien au delà du simple recrutement de leucocytes sur un site inflammatoire.

Les chimiokines ouvrent donc de nouvelles perspectives dans le traitement de l'athérosclérose. Cependant, aucune molécule qui puisse les cibler n'a encore été testée cliniquement dans l'athérosclérose. Le problème majeur de leur utilisation est la multiplicité de leurs cibles : l'antagoniste chimiokinique peut en effet altérer d'autres phénomènes que ceux qui sont impliqués dans l'athérosclérose et notamment l'homéostasie du système immunitaire.

### Conclusion

L'implication des chimiokines et de leurs récepteurs dans la mise en place et le développement des maladies cardiovasculaires n'est plus à démontrer mais les mécanismes moléculaires et cellulaires de leur participation restent encore à clarifier. Ces molécules présentent un intérêt majeur en terme médical, en tant qu'outils de diagnostic d'abord, permettant soit d'identifier des sujets à risque avant l'apparition de symptômes cliniques, soit de prédire l'évolution pathologique afin d'adapter en conséquence le traitement. D'autre part, en tant que cibles thérapeutiques, les molécules agonistes ou antagonistes de chimiokines constituent un nouveau type de traitement très prometteur pour l'athérosclérose et d'autres maladies inflammatoires.

### Références

- Aiello R.J., Bourassa P.A., Lindsey S., Weng W., Natoli E., Rollins B.J., Milos P.M., Monocyte chemoattractant protein-1 accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19, 1518–1525.
- Aiello R.J., Perry B.D., Bourassa P.A., Robertson A., Weng W., Knight D.R., Smith A.H., Frederick K.S., Kalgutkar A., Gladue R.P., CCR2 receptor blockade alters blood monocyte subpopulations but does not affect atherosclerotic lesions in apoE(-/-) mice. *Atherosclerosis*, 2010, 208, 370–375.
- Aslanian A.M., Charo I.F., Targeted disruption of the scavenger receptor and chemokine CXCL16 accelerates atherosclerosis. *Circulation*, 2006, 114, 583–590.
- Auffray C., Fogg D., Garfa M., Elaine G., Join-Lambert O., Kayal S., Sarnacki S., Cumano A., Lauvau G., Geissmann F., Monitoring of blood vessels and tissues by a population of monocytes with patrolling behavior. *Science*, 2007, 317, 666–670.
- Belge K.U., Dayyani F., Horelt A., Siedlar M., Frankenberger M., Frankenberger B., Espevik T., Ziegler-Heitbrock L., The proinflammatory CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>DR<sup>++</sup> monocytes are a major source of TNF. *J Immunol*, 2002, 168, 3536–3542.
- Boger C.A., Fischereder M., Deinzer M., Aslanidis C., Schmitz G., Stubanus M., Banas B., Kruger B., Riegger G.A., Kramer B.K., RANTES gene polymorphisms predict all-cause and cardiac mortality in type 2 diabetes mellitus hemodialysis patients. *Atherosclerosis*, 2005, 183, 121–129.
- Boisvert W.A., Rose D.M., Johnson K.A., Fuentes M.E., Lira S.A., Curtiss L.K., Terkeltaub R.A., Up-regulated expression of the CXCR2 ligand KC/GRO-alpha in atherosclerotic lesions plays a central role in macrophage accumulation and lesion progression. *Am J Pathol*, 2006, 168, 1385–1395.

- Boisvert W.A., Santiago R., Curtiss L.K., Terkeltaub R.A., A leukocyte homologue of the IL-8 receptor CXCR-2 mediates the accumulation of macrophages in atherosclerotic lesions of LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest*, 1998, 101, 353–363.
- Boring L., Gosling J., Cleary M., Charo I.F., Decreased lesion formation in CCR2<sup>-/-</sup> mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature*, 1998, 394, 894–897.
- Breland U.M., Michelsen A.E., Skjelland M., Folkersen L., Krohg-Sorensen K., Russell D., Ueland T., Yndestad A., Paulsson-Berne G., Damas J.K., Oie E., Hansson G.K., Halvorsen B., Aukrust P., Raised MCP-4 levels in symptomatic carotid atherosclerosis: an inflammatory link between platelet and monocyte activation. *Cardiovasc Res*, 2010, 86, 265–273.
- Chapman C.M., Beilby J.P., McQuillan B.M., Thompson P.L., Hung J., Monocyte count, but not C-reactive protein or interleukin-6, is an independent risk marker for subclinical carotid atherosclerosis. *Stroke*, 2004, 35, 1619–1624.
- Charo I.F., Taubman M.B., Chemokines in the pathogenesis of vascular disease. *Circ Res*, 2004, 95, 858–866.
- Combadière C., Potteaux S., Gao J.L., Esposito B., Casanova S., Lee E.J., Debré P., Tedgui A., Murphy P.M., Mallat Z., Decreased Atherosclerotic Lesion Formation in CX3CR1/Apolipoprotein E Double Knockout Mice. *Circulation*, 2003, 107, 1009–1016.
- Combadière C., Potteaux S., Rodero M., Simon T., Pezard A., Esposito B., Merval R., Proudfoot A., Tedgui A., Mallat Z., Combined inhibition of CCL2, CX3CR1, and CCR5 abrogates Ly6C(hi) and Ly6C(lo) monocytes and almost abolishes atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. *Circulation*, 2008, 117, 1649–1657.
- Galkina E., Harry B.L., Ludwig A., Liehn E.A., Sanders J.M., Bruce A., Weber C., Ley K., CXCR6 promotes atherosclerosis by supporting T-cell homing, interferon-gamma production, and macrophage accumulation in the aortic wall. *Circulation*, 2007, 116, 1801–1811.
- Geissmann F., Jung S., Littman D.R., Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties. *Immunity*, 2003, 19, 71–82.
- Gonzalez P., Alvarez R., Batalla A., Reguero J.R., Alvarez V., Astudillo A., Cubero G.I., Cortina A., Coto E., Genetic variation at the chemokine receptors CCR5/CCR2 in myocardial infarction. *Genes Immun*, 2001, 2, 191–195.
- Gordon S., Taylor P.R., Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5, 953–964.
- Greaves D.R., Hakkinen T., Lucas A.D., Liddiard K., Jones E., Quinn C.M., Senaratne J., Green F.R., Tyson K., Boyle J., Shanahan C., Weissberg P.L., Gordon S., Yla-Hertuala S., Linked chromosome 16q13 chemokines, macrophage-derived chemokine, fractalkine, and thymus- and activation-regulated chemokine, are expressed in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21, 923–929.
- Grone H.J., Weber C., Weber K.S., Grone E.F., Rabelink T., Klier C.M., Wells T.N., Proudfoot A.E., Schlondorff D., Nelson P.J., Met-RANTES reduces vascular and tubular damage during acute renal transplant rejection: blocking monocyte arrest and recruitment. *FASEB J*, 1999, 13, 1371–1383.
- Gu L., Okada Y., Clinton S.K., Gerard C., Sukhova G.K., Libby P., Rollins B.J., Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell*, 1998, 2, 275–281.
- Guo J., de Waard V., Van Eck M., Hildebrand R.B., van Wanrooij E.J., Kuiper J., Maeda N., Benson G.M., Groot P.H., Van Berkel T.J., Repopulation of apolipoprotein E knockout mice with CCR2-deficient bone marrow progenitor cells does not inhibit ongoing atherosclerotic lesion development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25, 1014–1019.
- Guo J., Van Eck M., Twisk J., Maeda N., Benson G.M., Groot P.H., Van Berkel T.J., Transplantation of monocyte CC-chemokine receptor 2-deficient bone marrow into ApoE3-Leiden mice inhibits atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23, 447–453.
- Ikeda U., Matsui K., Murakami Y., Shimada K., Monocyte chemoattractant protein-1 and coronary artery disease. *Clin Cardiol*, 2002, 25, 143–147.
- Kaul S., Bandaru V.C., Suvarna A., Boddu D.B., Stroke burden and risk factors in developing countries with special reference to India. *J Indian Med Assoc*, 2009, 107, 358, 367–370.
- Koch A.E., Kunkel S.L., Pearce W.H., Shah M.R., Parikh D., Evanoff H.L., Haines G.K., Burdick M.D., Strieter R.M., Enhanced production of the chemotactic cytokines interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 in human abdominal aortic aneurysms. *Am J Pathol*, 1993, 142, 1423–1431.
- Kuziel W.A., Dawson T.C., Quinones M., Garavito E., Chenuaux G., Ahuja S.S., Reddick R.L., Maeda N., CCR5 deficiency is not protective in the early stages of atherogenesis in apoE knockout mice. *Atherosclerosis*, 2003, 167, 25–32.
- Leal J., Luengo-Fernandez R., Gray A., Petersen S., Rayner M., Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J*, 2006, 27, 1610–1619.
- Lesnik P., Haskell C.A., Charo I.F., Decreased atherosclerosis in CX3CR1<sup>-/-</sup> mice reveals a role for fractalkine in atherogenesis. *J Clin Invest*, 2003, 111, 333–340.
- Liao F., Berliner J.A., Mehrabian M., Navab M., Demer L.L., Lusis A.J., Fogelman A.M., Minimally modified low density lipoprotein is biologically active *in vivo* in mice. *J Clin Invest*, 1991, 87, 2253–2257.
- Libby P., The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46, 1225–1228.

- Ludwig A., Berkhout T., Moores K., Groot P., Chapman G., Fractalkine is expressed by smooth muscle cells in response to IFN-gamma and TNF-alpha and is modulated by metalloproteinase activity. *J Immunol*, 2002, 168, 604–612.
- Ludwig A., Weber C., Transmembrane chemokines: versatile “special agents” in vascular inflammation. *Thromb Haemost*, 2007, 97, 694–703.
- McDermott D.H., Fong A.M., Yang Q., Sechler J.M., Cupples L.A., Merrell M.N., Wilson P.W., D’Agostino R.B., O’Donnell C.J., Patel D.D., Murphy P.M., Chemokine receptor mutant CX3CR1-M280 has impaired adhesive function and correlates with protection from cardiovascular disease in humans. *J Clin Invest*, 2003, 111, 1241–1250.
- McDermott D.H., Halcox J.P., Schenke W.H., Waclawiw M.A., Merrell M.N., Epstein N., Quyyumi A.A., Murphy P.M., Association between polymorphism in the chemokine receptor CX3CR1 and coronary vascular endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Circ Res*, 2001, 89, 401–407.
- Moatti D., Faure S., Fumeron F., Amara M., Seknadji P., McDermott D.H., Debré P., Aumont M.C., Murphy P.M., de Prost D., Combadière C., Polymorphism in the fractalkine receptor CX3CR1 as a genetic risk factor for coronary artery disease. *Blood*, 2001, 97, 1925–1928.
- Moreau M., Brocheriou I., Petit L., Ninio E., Chapman M.J., Rouis M., Interleukin-8 mediates downregulation of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in cholesterol-loaded human macrophages: relevance to stability of atherosclerotic plaque. *Circulation*, 1999, 99, 420–426.
- Niessner A., Marculescu R., Haschemi A., Endler G., Zorn G., Weyand C.M., Maurer G., Mannhalter C., Wojta J., Wagner O., Huber K., Opposite effects of CX3CR1 receptor polymorphisms V249I and T280M on the development of acute coronary syndrome. A possible implication of fractalkine in inflammatory activation. *Thromb Haemost*, 2005, 93, 949–954.
- Nockher W.A., Scherberich J.E., Expanded CD14<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup> monocyte subpopulation in patients with acute and chronic infections undergoing hemodialysis. *Infect Immun*, 1998, 66, 2782–2790.
- Nozawa N., Hibi K., Endo M., Sugano T., Ebina T., Kosuge M., Tsukahara K., Okuda J., Umemura S., Kimura K., Association between circulating monocytes and coronary plaque progression in patients with acute myocardial infarction. *Circ J*, 2010, 74, 1384–1391.
- Ortlepp J.R., Vesper K., Mevissen V., Schmitz F., Janssens U., Franke A., Hanrath P., Weber C., Zerres K., Hoffmann R., Chemokine receptor (CCR2) genotype is associated with myocardial infarction and heart failure in patients under 65 years of age. *J Mol Med*, 2003, 81, 363–367.
- Panzer U., Schneider A., Wilken J., Thompson D.A., Kent S.B., Stahl R.A., The chemokine receptor antagonist AOP-RANTES reduces monocyte infiltration in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int*, 1999, 56, 2107–2115.
- Passlick B., Flieger D., Ziegler-Heitbrock H.W., Identification and characterization of a novel monocyte subpopulation in human peripheral blood. *Blood*, 1989, 74, 2527–2534.
- Petrkova J., Cermakova Z., Drabek J., Lukl J., Petrek M., CC chemokine receptor (CCR)2 polymorphism in Czech patients with myocardial infarction. *Immunol Lett*, 2003, 88, 53–55.
- Petrkova J., Cermakova Z., Lukl J., Petrek M., CC chemokine receptor 5 (CCR5) deletion polymorphism does not protect Czech males against early myocardial infarction. *J Intern Med*, 2005, 257, 564–566.
- Potteaux S., Combadière C., Esposito B., Casanova S., Merval R., Ardouin P., Gao J.L., Murphy P.M., Tedgui A., Mallat Z., Chemokine receptor CCR1 disruption in bone marrow cells enhances atherosclerotic lesion development and inflammation in mice. *Mol Med*, 2005, 11, 16–20.
- Potteaux S., Combadière C., Esposito B., Lecureuil C., Ait-Oufella H., Merval R., Ardouin P., Tedgui A., Mallat Z., Role of bone marrow-derived CC-chemokine receptor 5 in the development of atherosclerosis of low-density lipoprotein receptor knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26, 1858–1863.
- Proudfoot A.E., Buser R., Borlat F., Alouani S., Soler D., Offord R.E., Schroder J.M., Power C.A., Wells T.N., Amino-terminally modified RANTES analogues demonstrate differential effects on RANTES receptors. *J Biol Chem*, 1999, 274, 32478–32485.
- Proudfoot A.E., Power C.A., Hoogewerf A.J., Montjovent M.O., Borlat F., Offord R.E., Wells T.N., Extension of recombinant human RANTES by the retention of the initiating methionine produces a potent antagonist. *J Biol Chem*, 1996, 271, 2599–2603.
- Qiao J.H., Tripathi J., Mishra N.K., Cai Y., Tripathi S., Wang X.P., Imes S., Fishbein M.C., Clinton S.K., Libby P., Lusis A.J., Rajavashisth T.B., Role of macrophage colony-stimulating factor in atherosclerosis: studies of osteopetrotic mice. *Am J Pathol*, 1997, 150, 1687–1699.
- Quinones M.P., Martinez H.G., Jimenez F., Estrada C.A., Dudley M., Willmon O., Kulkarni H., Reddick R.L., Fernandes G., Kuziel W.A., Ahuja S.K., Ahuja S.S., CC chemokine receptor 5 influences late-stage atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2007, 195, e92–103.
- Rollins B.J., Monocyte chemoattractant protein 1: a potential regulator of monocyte recruitment in inflammatory disease. *Mol Med Today*, 1996, 2, 198–204.
- Ross R., Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999, 340, 115–126.
- Saederup N., Chan L., Lira S.A., Charo I.F., Fractalkine deficiency markedly reduces macrophage accumulation and atherosclerotic lesion formation in CCR2<sup>-/-</sup>

- mice: evidence for independent chemokine functions in atherogenesis. *Circulation*, 2008, 117, 1642–1648.
- Schechter A.D., Rollins B.J., Zhang Y.J., Charo I.F., Fallon J.T., Rossikhina M., Giesen P.L., Nemerson Y., Taubman M.B., Tissue factor is induced by monocyte chemoattractant protein-1 in human aortic smooth muscle and THP-1 cells. *J Biol Chem*, 1997, 272, 28568–28573.
- Serbina N.V., Pamer E.G., Monocyte emigration from bone marrow during bacterial infection requires signals mediated by chemokine receptor CCR2. *Nat Immunol*, 2006, 7, 311–317.
- Sheikine Y., Bang C.S., Nilsson L., Samnegard A., Hamsten A., Jonasson L., Eriksson P., Sirsjo A., Decreased plasma CXCL16/SR-PSOX concentration is associated with coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 2006, 188, 462–466.
- Simeoni E., Winkelmann B.R., Hoffmann M.M., Fleury S., Ruiz J., Kappenberger L., Marz W., Vassalli G., Association of RANTES G-403A gene polymorphism with increased risk of coronary arteriosclerosis. *Eur Heart J*, 2004, 25, 1438–1446.
- Simmons G., Clapham P.R., Picard L., Offord R.E., Rosenkilde M.M., Schwartz T.W., Buser R., Wells T.N., Proudfoot A.E., Potent inhibition of HIV-1 infectivity in macrophages and lymphocytes by a novel CCR5 antagonist. *Science*, 1997, 276, 276–279.
- Skrzeczynska J., Kobylarz K., Hartwich Z., Zembala M., Pryjma J., CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> monocytes in the course of sepsis in neonates and small children: monitoring and functional studies. *Scand J Immunol*, 2002, 55, 629–638.
- Stoneman V., Braganza D., Figg N., Mercer J., Lang R., Goddard M., Bennett M., Monocyte/macrophage suppression in CD11b diphtheria toxin receptor transgenic mice differentially affects atherogenesis and established plaques. *Circ Res*, 2007, 100, 884–893.
- Sunderkotter C., Nikolic T., Dillon M.J., Van Rooijen N., Stehling M., Drevets D.A., Leenen P.J., Subpopulations of mouse blood monocytes differ in maturation stage and inflammatory response. *J Immunol*, 2004, 172, 4410–4417.
- Swirski F.K., Libby P., Aikawa E., Alcaide P., Luscinskas F.W., Weissleder R., Pittet M.J., Ly-6Chi monocytes dominate hypercholesterolemia-associated monocyto- sis and give rise to macrophages in atheromata. *J Clin Invest*, 2007, 117, 195–205.
- Szalai C., Duba J., Prohaszka Z., Kalina A., Szabo T., Nagy B., Horvath L., Csaszar A., Involvement of polymorphisms in the chemokine system in the susceptibility for coronary artery disease (CAD). Coincidence of elevated Lp(a) and MCP-1-2518 G/G genotype in CAD patients. *Atherosclerosis*, 2001, 158, 233–239.
- Tacke F., Alvarez D., Kaplan T.J., Jakubzick C., Spanbroek R., Llodra J., Garin A., Liu J., Mack M., van Rooijen N., Lira S.A., Habenicht A.J., Randolph G.J., Monocyte subsets differentially employ CCR2, CCR5, and CX3CR1 to accumulate within atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*, 2007, 117, 185–194.
- Teupser D., Pavlides S., Tan M., Gutierrez-Ramos J.C., Kolbeck R., Breslow J.L. Major reduction of atherosclerosis in fractalkine (CX3CL1)-deficient mice is at the brachiocephalic artery, not the aortic root. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101, 17795–17800.
- Umehara H., Goda S., Imai T., Nagano Y., Minami Y., Tanaka Y., Okazaki T., Bloom E.T., Domae N., Fractalkine, a CX3C-chemokine, functions predominantly as an adhesion molecule in monocytic cell line THP-1. *Immunol Cell Biol*, 2001, 79, 298–302.
- Valente A.J., Rozek M.M., Sprague E.A., Schwartz C.J., Mechanisms in intimal monocyte-macrophage recruitment. A special role for monocyte chemoattractant protein-1. *Circulation*, 1992, 86, III20–25.
- Veillard N.R., Kwak B., Pelli G., Mulhaupt F., James R.W., Proudfoot A.E., Mach F., Antagonism of RANTES receptors reduces atherosclerotic plaque formation in mice. *Circ Res*, 2004, 94, 253–261.
- Wang J.M., Sica A., Peri G., Walter S., Padura I.M., Libby P., Ceska M., Lindley I., Colotta F., Mantovani A., Expression of monocyte chemoattractant protein and interleukin-8 by cytokine-activated human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb*, 1991, 11, 1166–1174.
- Weber C., Belge K.U., von Hundelshausen P., Draude G., Steppich B., Mack M., Frankenberger M., Weber K.S., Ziegler-Heitbrock H.W., Differential chemokine receptor expression and function in human monocyte subpopulations. *J Leukoc Biol*, 2000, 67, 699–704.
- Wuttge D.M., Zhou X., Sheikine Y., Wagsater D., Stemme V., Hedin U., Stemme S., Hansson G.K., Sirsjo A., CXCL16/SR-PSOX is an interferon-gamma-regulated chemokine and scavenger receptor expressed in atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24, 750–755.
- Yla-Herttuala S., Lipton B.A., Rosenfeld M.E., Sarkioja T., Yoshimura T., Leonard E.J., Witztum J.L., Steinberg D., Expression of monocyte chemoattractant protein 1 in macrophage-rich areas of human and rabbit atherosclerotic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88, 5252–5256.
- Yu X., Druz S., Graves D.T., Zhang L., Antoniadis H.N., Hollander W., Prusty S., Valente A.J., Schwartz C.J., Sonenshein G.E., Elevated expression of monocyte chemoattractant protein 1 by vascular smooth muscle cells in hypercholesterolemic primates. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89, 6953–6957.
- Zernecke A., Bot I., Djalali-Talab Y., Shagdarsuren E., Bidzhekov K., Meiler S., Krohn R., Schober A., Sperandio M., Soehnlein O., Bornemann J., Tacke F., Biessen E.A., Weber C., Protective role of CXC receptor 4/CXC ligand 12 unveils the importance of neutrophils in atherosclerosis. *Circ Res*, 2008, 102, 209–217.
- Zernecke A., Shagdarsuren E., Weber C., Chemokines in atherosclerosis: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28, 1897–1908.