

# INFLAMMATION ET ATHÉROSCLÉROSE

par

A. TEDGUI et Z. MALLAT\*

Les études expérimentales les plus récentes, associées aux observations anatomo-pathologiques faites sur des plaques d'athérosclérose humaines, permettent d'affirmer aujourd'hui que l'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique des grosses artères à localisation intimale [1], l'agent d'agression le plus probable à l'origine de la réaction inflammatoire étant le cholestérol-LDL (lipoprotéines de faible densité) sous une forme oxydée.

L'inflammation intervient à plusieurs niveaux du processus athéromateux :

- 1) activation de l'endothélium et recrutement mono-lymphocytaire,
- 2) production locale et systémique de cytokines pro-inflammatoires,
- 3) production de protéases matricielles, dégradation des protéines de la chape fibreuse et déstabilisation de la plaque,
- 4) induction de l'apoptose des cellules de la plaque et formation du noyau lipidique procoagulant.

## MÉDIATEURS PRO-INFLAMMATOIRES

La réaction inflammatoire est entretenue par les macrophages et les lymphocytes qui infiltrent la lésion athéroscléreuse. Cette réaction fait intervenir des médiateurs solubles, les cytokines, d'origine mixte, leucocytaire et vasculaire, ainsi que les molécules immunorégulatrices membranaires CD40/CD40L (ligand du CD40) [2]. Un grand nombre de cytokines pro-inflammatoires sont présentes dans la plaque athéroscléreuse : TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, oncostatine-M, interféron (IFN $\gamma$ ). Elles peuvent d'une part provoquer le recrutement des monocytes en stimulant la libération des chimiokines MCP-1 et IL-8 par les cellules de la plaque, et d'autre part favoriser leur adhérence à l'endothélium en induisant

\* INSERM U541, Biologie et Pathologie moléculaire du vaisseau, Hôpital Lariboisière, Paris.

l'expression par les cellules endothéliales des molécules d'adhérence P-sélectine, VCAM-1 et ICAM-1. Les cytokines peuvent par ailleurs moduler l'activité des cellules musculaires lisses (CML). La production des collagènes de types I et III par les CML est fortement inhibée par l'IFN $\gamma$  [3]. De plus, les cytokines inflammatoires induisent l'expression par les CML de métalloprotéinases (MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-13) capables de dégrader les protéines de la matrice extracellulaire (*matrix metalloproteinases*, MMP) [4]. L'activité des MMP est inhibée par des inhibiteurs tissulaires de métalloprotéinases (*tissue inhibitor of metalloproteinases*, TIMP-1, 2, 3) produits par les CML et les macrophages [5]. Toutefois, les cytokines IL-1 et TNF $\alpha$  ne modifient guère l'expression des TIMP. On peut donc s'attendre, dans une plaque où l'infiltrat inflammatoire est important et où l'IL-1, le TNF $\alpha$  et l'IFN $\gamma$  sont exprimés, à une augmentation des MMP sous l'effet de l'IL-1 et du TNF $\alpha$ , et à une diminution de la production des protéines de la matrice extracellulaire sous l'effet de l'IFN $\gamma$ , sans modification du niveau des TIMP, avec comme conséquence une dégradation de la matrice extracellulaire et une fragilisation de la chape fibreuse [6]. Le rôle de l'IFN $\gamma$  a été évalué chez la souris apoE $^{-/-}$  déficiente en récepteurs de l'IFN $\gamma$ . Ces souris présentent une très nette réduction de la taille des lésions athéroscléreuse avec une forte augmentation du contenu en collagène, confirmant ainsi l'importance de l'IFN $\gamma$  comme régulateur négatif de la production des protéines matricielles [7]. Plus récemment, il a été rapporté que les souris apoE $^{-/-}$  déficientes en IFN $\gamma$  développent moins d'athérosclérose [8].

Les cytokines pro-inflammatoires de la plaque peuvent aussi intervenir dans les complications thrombotiques associées à l'athérosclérose [9]. Les propriétés anti-thrombotiques des cellules endothéliales sont profondément altérées par l'IL-1 ou le TNF $\alpha$ , qui augmentent l'activité procoagulante de type facteur tissulaire (TF) et suppriment l'activité anticoagulante relayée par le système thrombomoduline-protéine C, en diminuant l'expression de la thrombomoduline. Ces cytokines modifient aussi les propriétés fibrinolytiques des cellules endothéliales en diminuant la production de l'activateur du plasminogène de type tissulaire (tPA) et en augmentant la production de l'inhibiteur du tPA, le PAI-1.

## BALANCE INFLAMMATOIRE DANS L'ATHÉROSCLÉROSE

Le schéma inflammatoire de l'athérosclérose ressemble de très près à celui habituellement décrit dans les pathologies inflammatoires chroniques plus classiques, telles que la glomérulonéphrite, la polyarthrite rhumatoïde, la pancréatite ou la cirrhose : il y a infiltrat inflammatoire composé de lymphocytes et de macrophages, puis prolifération des cellules mésenchymateuses [10]. À une exception près toutefois, les neutrophiles ne semblent jouer aucun rôle dans l'athérosclérose. Si l'on accepte le principe que l'athérosclérose est le résultat d'une réaction inflammatoire chronique à localisation intinale, il convient alors d'envisager que l'athérosclérose, comme toute réaction inflammatoire, s'accompagne de la production de cytokines anti-inflammatoires qui participent à la résolution de l'inflammation [11]. Parmi les cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-13, TGF $\beta$ , IL-10 et IL-18BP [*binding protein*]), l'IL-10, le TGF $\beta$  et l'IL-18BP sont particulièrement intéressantes dans le contexte de l'athérosclérose.

## IL-10

L'IL-10 est une cytokine aux effets pléiotropes, produite par les cellules T auxiliaires de type Th2, les lymphocytes B, mais bien davantage encore par les monocytes et les macrophages. L'IL-10 stimule la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes sécrétant d'immunoglobulines. Elle inhibe fortement la prolifération des lymphocytes de type Th1, par des mécanismes impliquant l'inhibition de la fonction présentatrice d'antigène et la production d'IL-12 par les macrophages. Surtout, l'IL-10 est parmi les cytokines Th2 celle qui possède les plus puissants effets anti-inflammatoires. Cette cytokine régule de façon autocrine la sécrétion macrophagique des cytokines pro-inflammatoires. Par ailleurs, l'IL-10 inhibe l'expression par les macrophages des métalloprotéinases, MMP-1 et MMP-9, et stimule l'expression de l'inhibiteur endogène des MMP, le TIMP-1. Elle inhibe l'activation de NF- $\kappa$ B, ainsi que l'expression par les monocytes activés du facteur tissulaire (TF, *tissue factor*).

L'IL-10 bloque l'activité du facteur de transcription NF- $\kappa$ B, d'une part en inhibant l'activation de la kinase IKK (I $\kappa$ B kinase) et donc la phosphorylation d'I $\kappa$ B $\alpha$ , d'autre part en empêchant directement la liaison de NF- $\kappa$ B (p50/p65) à l'ADN [12]. L'IL-10 affecte également la signalisation par ERK1/2 et d'autres voies des MAP kinases potentiellement importantes pour l'induction des chimiokines et des cytokines pro-inflammatoires.

L'IL-10 a peu, ou pas, d'effet direct sur les cellules vasculaires, en raison de l'absence de récepteurs de l'IL-10 à la membrane de ces cellules. In vivo, les effets vasculaires anti-inflammatoires de l'IL-10 sont essentiellement dus, d'une part à l'inhibition des interactions entre leucocytes et cellules endothéliales, d'autre part à l'inhibition de la production des cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines par les macrophages ou les lymphocytes [13]. Un effet protecteur de l'IL-10 contre le développement de l'athérosclérose a été rapporté [14, 15]. Cet effet peut également être attribué aux propriétés anti-inflammatoires de l'IL-10 vis-à-vis des différents types cellulaires impliqués dans l'athérosclérose. L'IL-10 est en effet présente dans les plaques d'athérosclérose humaines et son expression locale est inversement corrélée aux signes d'inflammation (expression de la NOS-II) et à la mort des cellules par apoptose [16]. En outre, les lésions athérosclérotiques de souris IL-10<sup>-/-</sup> soumises à un régime athérogène se caractérisent par une infiltration accrue de cellules inflammatoires, en particulier de cellules T, et par une plus grande production de cytokines pro-inflammatoires. Des travaux plus récents utilisant des méthodes de délivrance locale ou systémique d'IL-10 à l'aide d'adénovirus confirment les propriétés anti-athérogènes de l'IL-10 [17]. Toutefois, il n'est pas envisageable d'administrer à long terme par voie systémique de l'IL-10, compte tenu des effets multiples de cette cytokine dans le contrôle de l'immunité anti-tumorale. En revanche, des stratégies permettant de cibler spécifiquement la délivrance d'IL-10 dans la plaque d'athérosclérose présenteraient un intérêt certain. Dans ce contexte, on peut envisager l'utilisation de cellules T régulatrices (Treg).

Les cellules Treg exercent leurs fonctions suppressives de plusieurs façons. Certaines cellules Treg produisent des quantités importantes d'IL-10 (cellules Tr1) ou de TGF $\beta$  (cellules Th3). Il a déjà été démontré que le transfert in vivo de clones de Tr1 producteurs d'IL-10 diminue d'une façon significative la progression de maladies immuno-inflammatoires [18]. Les clones Tr1 spécifiques injectés in vivo migrent vers l'organe cible et, en produisant localement de l'IL-10 en réponse à

l'antigène spécifique, inhibent non seulement les réponses inflammatoires générées par l'antigène en question, mais également celles associées à d'autres antigènes présents dans le foyer inflammatoire. Nous avons testé la faisabilité de telles stratégies thérapeutiques dans l'athérosclérose. Le transfert de clones de Tr1, spécifiques d'ovalbumine, chez des souris déficientes en apoE immunisées à l'ovalbumine, induit une forte réaction immune régulatrice aboutissant à une diminution significative de la progression de l'athérosclérose tout en induisant un phénotype lésionnel stable [19]. Ces résultats apportent une démonstration de la validité du concept selon lequel la déviation de la réponse immune dans l'athérosclérose vers un type régulateur, avec immunomodulation de la réponse inflammatoire, peut influencer favorablement le processus athéromateux et pourrait constituer une nouvelle cible thérapeutique pour limiter la progression de la maladie.

## TGF $\beta$

Les membres de la famille du TGF $\beta$  sont sécrétés sous la forme de complexes inactifs associés au *latency-associated peptide* (LAP), une protéine dérivée de la région N-terminale du produit du gène du TGF $\beta$ . L'activation extracellulaire de ces complexes est une étape critique dans la régulation de l'activité fonctionnelle du TGF $\beta$  in vivo. L'activation des cellules endothéliales par les cytokines pro-inflammatoires augmente la synthèse de TGF $\beta$ 1 sous forme latente, ainsi que son activation par le système plasminogène/plasmine [20]. Le TGF $\beta$  actif est libéré par les cellules endothéliales in vitro lorsque celles-ci sont en cocultures avec des péricytes ou des CML. La production de TGF $\beta$  actif a été également trouvée dans les CML artérielles humaines en culture. Le TGF $\beta$  actif est détectable dans la paroi aortique de souris. Il diminue chez les souris transgéniques exprimant l'apo(a), en raison de l'inhibition par l'apo(a) du système plasminogène/plasmine [20]. Le TGF $\beta$  a été dans un premier temps identifié comme un facteur de désactivation des macrophages, capable par exemple d'empêcher l'induction de la NOS-II dans les macrophages. Il possède également des effets anti-inflammatoires puissants sur les cellules vasculaires. Le TGF $\beta$ 1 inhibe l'expression endothéliale de la E-sélectine et de VCAM-1, induite par les cytokines pro-inflammatoires, ainsi que l'expression de VCAM-1 par les CML [21]. Le TGF $\beta$ 1 diminue de manière significative l'expression de MCP-1 dans les HUVEC (*human umbilical vein endothelial cells*) activées par le TNF ou l'IL-1, mais pas par l'IFN $\gamma$ . L'expression des récepteurs du TNF $\alpha$  semble être modulée négativement par le TGF $\beta$ 1. En outre, le TGF $\beta$ 1 empêche la production d'IL-8 par les cellules endothéliales activées par le TNF, et inhibe la migration IL-8-dépendante des neutrophiles à travers des cellules endothéliales activées en monocouche. Le TGF $\beta$  est capable de restaurer la vasodilatation endothélium-dépendante altérée par le TNF $\alpha$ . En outre, le TGF $\beta$  inhibe l'induction de la NOS-II dans la paroi vasculaire, permettant ainsi de prévenir le choc endotoxinique chez le rat. Le TGF $\beta$  exprimé par les cellules vasculaires peut également agir comme un facteur anti-inflammatoire paracrine : les cellules mésangiales glomérulaires expriment le TGF $\beta$  sous une forme active qui empêche la production de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages activés [22]. De telles interactions entre les cellules vasculaires et les macrophages résidents peuvent intervenir de façon majeure dans la résolution du processus inflammatoire.

La plupart des effets anti-inflammatoires du TGF $\beta$  sur les cellules vasculaires ont été documentées *in vitro*. Cependant, la pertinence des résultats *in vitro* avec des conditions *in vivo* est attestée par l'observation selon laquelle les souris déficientes pour le TGF $\beta$ 1 meurent *in utero*, ou dans la période immédiatement post-natale, en raison d'un état inflammatoire généralisé [23]. Les souris déficientes pour le TGF $\beta$ 1 présente un tableau inflammatoire avec atteintes multifocales, le cœur et les poumons étant toutefois les plus sévèrement affectés. Chez ces souris, on observe une plus forte adhérence des leucocytes à l'endothélium des veines pulmonaires et une expression accrue des protéines du CMH de classes I et II des cellules endothéliales dès le 8<sup>e</sup> jour.

L'expression endothéliale d'ICAM-1 et de VCAM-1 ainsi que l'infiltration macrophagique au niveau du sinus aortique sont plus augmentées chez les souris hétérozygotes pour le gène du TGF $\beta$ 1 (TGF $\beta$ 1<sup>+/-</sup>) mises sous régime enrichi en cholestérol pendant 12 semaines, par rapport aux souris contrôles soumises aux mêmes conditions [24]. Par ailleurs, l'inhibition *in vivo* de la voie de signalisation du TGF $\beta$  chez des souris apoE<sup>-/-</sup>, par traitement à l'aide d'un anticorps anti-TGF $\beta$ , accélère le développement des plaques d'athérosclérose et surtout, en modifie la composition. Les plaques des souris apoE<sup>-/-</sup> traitées par l'anticorps anti-TGF $\beta$  présentent un phénotype instable, caractérisé par une diminution du contenu en collagène et une augmentation de l'infiltrat inflammatoire composé de macrophages et de lymphocytes [25]. L'ensemble de ces résultats suggèrent que la présence de TGF $\beta$ 1 endogène dans la paroi des vaisseaux exerce un effet protecteur contre l'inflammation vasculaire.

Le TGF $\beta$  est un puissant immunosuppresseur, capable de bloquer la différenciation des lymphocytes T naïves (Th0) en Th1 ou Th2. Le rôle spécifique de la désactivation des lymphocytes T par le TGF $\beta$  sur l'athérosclérose a été étudié en reconstituant des souris irradiées déficientes en récepteur aux LDL avec de la moelle osseuse de souris transgéniques exprimant un récepteur inactif du TGF $\beta$  sous le contrôle du promoteur du CD2 (CD2-dnTGF $\beta$ RII). Les souris LDLr<sup>-/-</sup> dont les cellules de moelle osseuse expriment le transgène développent une hyperactivation des lymphocytes T avec une augmentation de la production de cytokines de type Th1 (IFN $\gamma$ ) et Th2 (IL-4, IL-5), sans modification de la production d'IL-10 [26]. Ces souris présentent également une augmentation importante de l'inflammation au sein de la plaque, avec une augmentation de l'infiltration lymphocytaire et de l'expression du MHC-II, et une diminution nette du contenu en collagène, suggérant un phénotype de plaque instable. Le TGF $\beta$  intervient donc dans la modulation de la réponse immune spécifique, en limitant à la fois la réponse Th1 et Th2, et favorisant ainsi la stabilisation de la plaque d'athérosclérose [27].

### IL-18BP

L'IL-18, une cytokine pro-inflammatoire de la famille de l'IL-1 $\alpha$ , est exprimée dans les plaques d'athérosclérose, en particulier quand il existe des signes d'instabilité [28]. Produite par les macrophages, l'IL-18 stimule, en synergie avec l'IL-12, la production d'IFN $\gamma$  par les lymphocytes Th1. Elle induit aussi l'expression par les cellules endothéliales de molécules d'adhérence et de nombreuses chimiokines. L'activité de l'IL-18 est bloquée par un inhibiteur endogène, l'IL-18BP [29]. Les effets de l'administration d'IL-18BP par électrotransfert intramusculaire d'un plasmide exprimant l'IL-18BP ont été évalués chez la souris apoE<sup>-/-</sup> [30].

L'effet protecteur de l'IL-18BP est très net, aussi bien sur le développement de nouvelles lésions que sur les plaques déjà constituées. Celles-ci sont profondément modifiées avec une réduction de l'infiltration macrophagique, de l'apoptose et du contenu lipidique, et une augmentation du nombre de cellules musculaires lisses et du contenu en collagène. Tous ces effets sont connus pour favoriser la stabilité des plaques d'athérosclérose et donc limiter la survenue de rupture, érosion ou thrombus. L'IL-18 est donc à ajouter à la liste des cytokines inflammatoires impliquées dans l'athérosclérose et dont le blocage des voies de signalisation par l'antagoniste endogène, l'IL-18BP, représente une voie thérapeutique potentielle.

D'une manière générale, les cytokines anti-inflammatoires peuvent, à la fois, prévenir le développement des lésions d'athérosclérose, en inhibant l'activation des cellules vasculaires et des macrophages, et contribuer à la stabilité de la plaque en inhibant les MMP et l'apoptose.

## CONCLUSION

L'athérosclérose est le résultat d'une réaction inflammatoire mal contrôlée ayant pour but, à l'origine, l'épuration de la surcharge lipidique intimale. Les macrophages remplissent en effet une fonction d'« éboueurs », et lorsque les LDL se sont anormalement accumulées dans l'intima, leur intervention est dans une certaine mesure nécessaire. Dans bien des cas, cette fonction est accomplie avec succès. Nous savons par exemple que toutes les stries lipidiques présentes dans les coronaires dès le plus jeune âge n'évoluent pas vers la plaque d'athérosclérose. Mais dans de nombreux cas, la réaction inflammatoire entretient un cercle vicieux qui conduit à la progression de la lésion avec comme conséquence ultime, souvent fatale, la rupture ou l'érosion de la plaque et la survenue de thrombus occlusif. L'utilisation de cellules T régulatrices spécifiques d'antigènes de plaque, capables de produire localement les cytokines anti-inflammatoires, IL-10 ou TGF $\beta$ , pourrait limiter la progression de l'athérosclérose et stabiliser la plaque.

## BIBLIOGRAPHIE

1. LIBBY P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 2002, **420**, 868-874.
2. SCHONBECK U, LIBBY P. CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res*, 2001, **89**, 1092-1103.
3. AMENTO EP, EHSANI N, PALMER H, LIBBY P. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb*, 1991, **11**, 1223-1230.
4. GALIS ZS, SUKHOVA GK, LARK MW, LIBBY P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*, 1994, **94**, 2493-2503.
5. CARRELL TW, BURNAND KG, WELLS GM, LIBBY P. Stromelysin-1 (matrix metalloproteinase-3) and tissue inhibitor of metalloproteinase-3 are overexpressed in the wall of abdominal aortic aneurysms. *Circulation*, 2002, **105**, 477-482.
6. LIBBY P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*, 2001, **104**, 365-372.
7. GUPTA S, PABLO AM, JIANG XC et al. IFN- $\gamma$  potentiates atherosclerosis in apoE knock-out mice. *J Clin Invest*, 1997, **99**, 2752-2761.

8. WHITMAN SC, RAVISANKAR P, DAUGHERTY A. Interleukin-18 enhances atherosclerosis in apolipoprotein E<sup>-/-</sup> mice through release of interferon- $\gamma$ . *Circ Res*, 2002, **90**, e17-e22.
9. MALLAT Z, TEDGUI A. Current perspective on the role of apoptosis in atherothrombotic disease. *Circ Res*, 2001, **88**, 998-1003.
10. ROSS R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999, **340**, 115-126.
11. TEDGUI A, MALLAT Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. *Circ Res*, 2001, **88**, 877-887.
12. SCHOTTELIUS AJ, MAYO MW, SARTOR RB, BALDWIN AS, Jr. Interleukin-10 signaling blocks inhibitor of Kappa B kinase activity and nuclear factor  $\kappa$ B DNA binding. *J Biol Chem*, 1999, **274**, 31868-31874.
13. HENKE PK, DEBRUNYE LA, STRIETER RM et al. Viral IL-10 gene transfer decreases inflammation and cell adhesion molecule expression in a rat model of venous thrombosis. *J Immunol*, 2000, **164**, 2131-2141.
14. PINDERSKI OSLUND LJ, HEDRICK CC, OLVERA T et al. Interleukin-10 blocks atherosclerotic events in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19**, 2847-2853.
15. MALLAT Z, BESNARD S, DURIEZ M et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res*, 1999, **85**, e17-e24.
16. MALLAT Z, HEYMES C, OHAN J et al. Expression of interleukin-10 in human atherosclerotic plaques. Relation to inducible nitric oxide synthase expression and cell death. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19**, 611-616.
17. VON DER THUSEN JH, KUIPER J, FEKKES ML et al. Attenuation of atherogenesis by systemic and local adenovirus-mediated gene transfer of interleukin-10 in LDLR<sup>-/-</sup> mice. *FASEB J*, 2001, **15**, 2730-2732.
18. GROUX H. Type 1 T-regulatory cells : their role in the control of immune responses. *Transplantation*, 2003, **75 (9 Suppl)**, 8S-12S.
19. MALLAT Z, GOJOVA A, BRUN V et al. Induction of a regulatory T cell type 1 response reduces the development of atherosclerosis in apolipoprotein E knock-out mice. *Circulation*, 2003, **108**, 1232-1237.
20. GRAINGER DJ, KEMP PR, LIU AC et al. Activation of transforming growth factor- $\beta$  is inhibited in transgenic apolipoprotein(a) mice. *Nature*, 1994, **370**, 460-462.
21. DI CHIARA MR, KIELY JM, GIMBRONE MA, Jr et al. Inhibition of E-selectin gene expression by transforming growth factor  $\beta$  in endothelial cells involves coactivator integration of Smad and nuclear factor Kappa B-mediated signals. *J Exp Med*, 2000, **192**, 695-704.
22. KITAMURA M, SUTO T, YOKOO T et al. Transforming growth factor- $\beta$ 1 is the predominant paracrine inhibitor of macrophage cytokine synthesis produced by glomerular mesangial cells. *J Immunol*, 1996, **156**, 2964-2971.
23. SHULL MM, ORMSBY I, KIER AB et al. Targeted disruption of the mouse transforming growth factor- $\beta$ 1 gene results in multifocal inflammatory disease. *Nature*, 1992, **359**, 693-699.
24. GRAINGER DJ, MOSEDALE DE, METCALFE JC, BOTTINGER EP. Dietary fat and reduced levels of TGF $\beta$ 1 act synergistically to promote activation of the vascular endothelium and formation of lipid lesions. *J Cell Sci*, 2000, **113**, 2355-2361.
25. MALLAT Z, GOJOVA A, MARCHIOL-FOURNIGAULT C et al. Inhibition of transforming growth factor- $\beta$  signaling accelerates atherosclerosis and induces an unstable plaque phenotype in mice. *Circ Res*, 2001, **89**, 930-934.
26. GOJOVA A, BRUN V, ESPOSITO B et al. Specific abrogation of transforming growth factor- $\beta$  signaling in T cells alters atherosclerotic lesion size and composition in mice. *Blood*, 2003, **102**, 4052-4058.
27. ROBERTSON AK, RUDLING M, ZHOU X et al. Disruption of TGF- $\beta$  signaling in T cells accelerates atherosclerosis. *J Clin Invest*, 2003, **112**, 1342-1350.
28. MALLAT Z, CORBAZ A, SCOAZEC A et al. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation*, 2001, **104**, 1598-1603.
29. NOVICK D, KIM SH, FANTUZZI G et al. Interleukin-18 binding protein : a novel modulator of the Th1 cytokine response. *Immunity*, 1999, **10**, 127-136.
30. MALLAT Z, CORBAZ A, SCOAZEC A et al. Interleukin-18/interleukin-18 binding protein signaling modulates atherosclerotic lesion development and stability. *Circ Res*, 2001, **89**, E41-E45.