

Taina Vuorio ja Seppo Ylä-Herttuala

Imusuonten merkitys sepelvaltimotaudissa

Imusuonisto muodostaa lähes koko elimistön kattavan nestekiertojärjestelmän. Imusuonten tehtävänä on poistaa ylimääräistä nestettä kudoksista, kuljettaa tulehdussoluja ja antigeeneja imusolmukkeisiin sekä siirtää ravinnosta saatuja rasvoja verenkiertoon. Viimeaikaisissa kliinisissä kokeissa ja tutkimusmalleissa on havaittu, että imusuonilla voi olla merkittävä tehtävä myös sydän- ja verisuonitautien kehityksessä. Imusuonet voivat muokata lipoproteiinien aineenvaihduntaa, edistää kolesterolin poistoa ateroskleroottisesta plakista sekä auttaa tulehduksen ja turvotuksen lieventymistä sydäninfarktin jälkeen.

mutiet ovat laajaonteloisia ja ohutseinäisiä suonirakenteita, jotka muodostavat verisuonia myötäilevän, lähes koko elimistön kattavan imusuoniverkoston. Imusuonten ohella imusuonijärjestelmään kuuluvat myös imusolmukkeet sekä imukudokset perna, kateenkorva ja nielurisat. Imusuonet säätelevät elimistön nestetasapainoa palauttamalla soluvälitilaan tihkunutta nestettä ja proteiineja takaisin verenkiertoon. Imusuonilla on merkittävä tehtävä myös tulehdusreaktiossa, sillä ne siirtävät tulehdussoluja ja antigeeneja kudoksista imusolmukkeisiin. Lisäksi imusuonet osallistuvat lipoproteiinien aineenvaihduntaan kuljettamalla ravinnosta saatuja rasvoja ohutsuoletta verenkiertoon kudosten energiantarpeeksi.

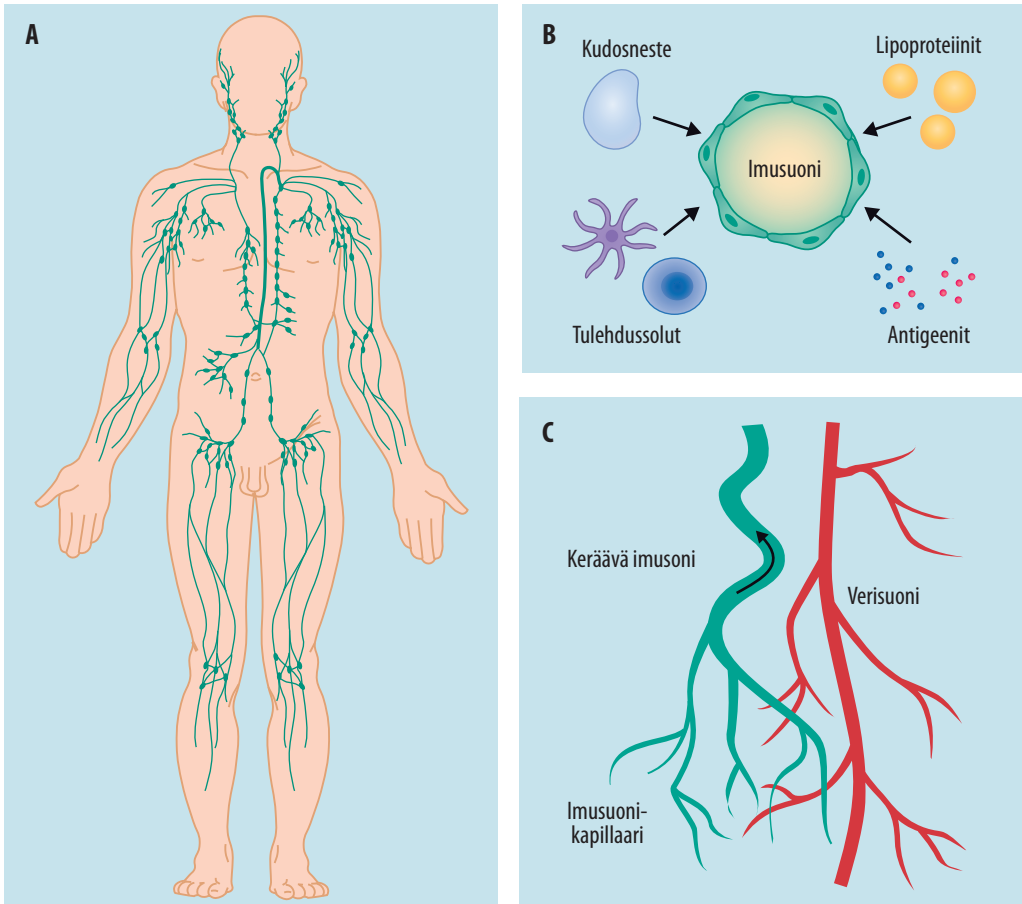
Lymfedeema on tunnetuimpia imusuonten heikentyneestä toiminnasta johtuvia sairauksia, jossa nestettä kertyy erityisesti raajoihin. Toisaalta lisääntynyt imusuonten kasvu on usein yhteydessä syöpäkasvaimien metastasoitumiseen. Viime vuosina on herännyt kiinnostus imusuonten merkitykseen myös sydän- ja verisuonitaudeissa, sillä imusuonet säätelevät useita niiden taudinkuvaan liittyviä mekanismeja, kuten lipoproteiinien aineenvaihduntaa ja tulehdusreaktiota.

Imusuonisto muodostaa lähes koko elimistön kattavan nestekiertojärjestelmän

Imusuonten toiminta on kuvattu jo vuosisatoja sitten, mutta erityisesti uudenlaisten kuvanta-

mismenetelmien ja monipuolisten hiirimallien avulla on pystytty selvittämään imusuonten kehittymistä, kasvua ja toimintaa sääteleviä vaiheita ja tekijöitä. Tutkimusta ovat helpottaneet erityisesti imusuonissa ilmentyvien markkereiden löytyminen, joista esimerkkejä ovat imusuonen endoteelin hyaluronaanireseptori LYVE-1, veri- ja imusuonen endoteelin kasvutekijäreseptori VEGFR3, glykoproteiini PDPN sekä transkriptiotekijä PROX1. Uusien löydösten ansiosta imusuonistoa ei enää pidetä passiivisena viemäriverkostona vaan nykyään sen katsotaan olevan monien fysiologisten ja patologisten prosessien aktiivinen säätelijä (1).

Ihmisalkiossa imusuonet alkavat kehittyä noin 6–7 viikon kuluttua hedelmöityksestä, hiieissä alkio päivänä kymmenen (E10) (2). Hiirikokeissa on saatu selville, että imusuonten muodostuminen alkaa tietyistä päälaskimoiden endoteelisoluista, jotka alkavat muista soluista poiketen ilmentämään PROX1-transkriptiotekijää (3). Nämä solut irtautuvat laskimorungosta ja muodostavat ensimmäisen pussimaisen imusuonirakenteen, josta muut imusuonet muodostuvat jakautumalla eli lymfangiogeneesillä (4). Merkittävimmät imusuonten toimintaa säätelevät tekijät ovat verisuonen endoteelin kasvutekijät VEGF-C ja VEGF-D sekä niiden reseptori VEGFR3, joiden ilmentyminen ohjaa varhaisten imusuonen endoteelisolujen irtautumista laskimorungosta, liikkumista ja jakautumista (5). Valmis imusuoniverkosto voidaan jakaa pieniin, ohutseinäisiin imusuonikapillaareihin (läpimitta 30–80 µm), paksu-



KUVA 1. Imusuonten rakenne ja toiminta. A) Imusuonisto kattaa lähes koko elimistön. B) Imusuonikapillaarit keräävät nestettä, tulehdussoluja, antigeeneja ja lipoproteiineja kudoksista. Tyypillisesti imusuonikapillaarit muodostuvat vain yhdestä endoteelisolukerroksesta. Solujen väliset liitokset ovat joko löysiä (nappiliitokset) tai tiiviitä (vetoketjuliitokset), mikä määrittää kapillaarin läpäisevyyden. C) Neste, proteiinit ja solut kerätään imusuonikapillaareihin, joista ne kuljetetaan keräävien imusuonten kautta imusolmukkeisiin ja edelleen imusuonirunkojen kautta verenkiertoon. Imusuonet noudattelevat usein verisuonia.

seinäisempiin kerääviin imusuoniin (läpimitta 50–500 μm) sekä suuriin imusuonirunkoihin, kuten rintatiehyeen (ductus thoracicus) (läpimitta jopa 5 mm). Imusuoniverkosto kattaa lähes kaikki elimet lukuun ottamatta luuydintä ja aivokudosta (KUVA 1). Aikuisella imusuonisto on tavallisesti täysin kehittynyttä, mutta lymfangiogeneesiä tapahtuu esimerkiksi haavan paranemisen aikana ja tulehdusreaktion yhteydessä (6,7).

Ylimääräinen neste, proteiinit ja solut keräytyvät kudoksista nestettä helposti läpäiseviin imusuonikapillaareihin ja kulkeutuvat imusolmukkeiden kautta kerääviin imusuoniin

(KUVA 1). Suurin osa imunesteestä kuljetetaan suureen imusuonirunkoon eli rintatiehyeseen, joka laskee verenkiertoon vasemman solislaskimon (vena subclavia) ja sisemmän kaulalaskimon (vena jugularis interna) haarassa. Pään ja rintakehän oikealta puolelta sekä oikeasta kädestä imuneste kerätään oikeaan imutiehen (ductus lymphaticus dexter), joka laskee verenkiertoon oikean solislaskimon ja sisemmän kaulalaskimon yhtymiskohdassa. Imuneste liikkuu imusuonessa ulkoisten voimien, kuten lihasten supistumisen, hengitysliikkeiden sekä sydämen sykkeen ansiosta. Näiden lisäksi keräävissä imusuonissa seinämän sileiden lihaski-

solujen supistukset ohjaavat imunesteen liikettä. Samalla laskimoläppiä vastaavat imusuoniläpät estävät nesteen takaisinvirtauksen (1).

Yksi tunnetuimmista imusuonten toimintaan liittyvistä sairauksista on lymfedeema, jossa imusuonten puutteellinen toiminta johtaa nesteen kertymiseen erityisesti raajoihin ja aiheuttaa turvotusta ja liikkumisvaikeuksia. Primaarinen lymfedeema johtuu mutaatioista imusuonten toimintaa säätelevissä geeneissä. Näistä yksi esimerkki on Milroyn tauti, jossa VEGFR3-reseptoria koodaava *FLT4*-geeni on mutatoitunut ja johtanut imusuonten epänormaaliin kehittymiseen ja toimintaan. Sekundaarinen lymfedeema taas kehittyy monille syöpäpotilaille, joilta imusolmukkeet on poistettu syöpähoitojen yhteydessä. Näiden lisäksi eräs mielenkiintoinen sekundaarisen lymfedeeman muoto on elefanttitauti (*Lymphatic filariasis*), jossa ihmisessä loisiva rihmamato (*Wuchereria bancrofti*) aiheuttaa imusuonten vajaatoimintaa ja nesteen kertymistä erityisesti alaraajoihin. Imusuonten lisääntyntä kasvua on sen sijaan havaittu monissa syöpäkasvaimissa sekä tulehduksellisissa sairauksissa, kuten psoriaasissa ja nivelreumassa (1,8,9).

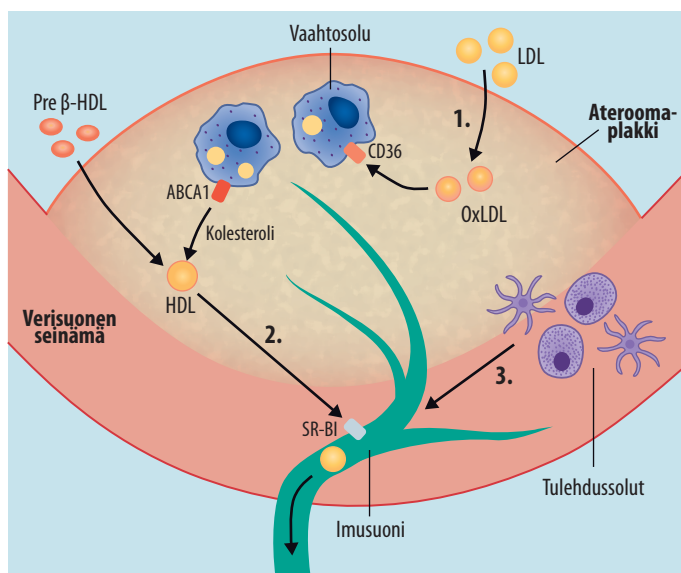
Imusuonet lipoproteiinien aineenvaihdunnan säätelijöinä

Hyperlipidemia on merkittävä sepelvaltimotaudin riskitekijä. Perintötekijät, runsasrasvainen ravinto, sekä epäterveelliset elintavat kuten vähäinen liikunta ja tupakointi voivat johtaa verenkierron epädulliseen lipoproteiinijakaumaan, joka sisältää paljon LDL:ää ja vähän HDL:ää. Viimeaikaisten tutkimusten mukaan myös isot lipoproteiinipartikkelit eli kylomikronit, VLDL sekä niiden jäänteet (remnant) voivat myös olla merkittävä riskitekijä sepelvaltimotaudin kehittämisessä (10). Suurin osa lipoproteiinien aineenvaihdunnasta tapahtuu verenkierrossa ja solujen sisällä, mutta viimeaikaiset tutkimukset ovat antaneet viitteitä siitä, että myös imusuonijärjestelmä säätelee lipoproteiinien aineenvaihduntaa. Hiirikokeissa onkin havaittu, että imusuonten heikentynyt toiminta sekä muutokset imusuonten säätelytekijöissä johtavat plasman kolesterolin ja trig-

lyseridipitoisuuksien voimakkaaseen suurentumiseen (11,12).

Yksi mahdollinen syy löytyy suolistosta, sillä merkittävä osa ravinnon rasvoista kuljetetaan kylomikronipartikkeleissa ohutsuolistosta verenkiertoon imusuonten välityksellä. Pitkään ajateltiin, että tämä kuljetusjärjestelmä toimii passiivisesti. Uusien mallien ja tutkimusmenetelmien kehittyessä on kuitenkin selvinnyt, että suolinukan sisällä oleva, kylomikroneita keräävä imusuoni (lacteal) voi aktiivisesti säädellä lipoproteiinien imeytymistä muokkaamalla imusuonen endoteelisolujen välisiä liitoksia (13). Liitosten tiivyyteen voi vaikuttaa esimerkiksi verisuonen endoteelin kasvutekijä VEGF-A, jonka aktivoima solusignalointi aiheuttaa imusuonen endoteelisolujen välisten liitosten tiivistymistä ja heikentää näin kylomikronien imeytymistä imusuonen sisälle (14). Keräävän imusuonen rakenteella on myös merkitystä rasvojen imeytymisessä. Hiirikokeissa on havaittu, että esimerkiksi VEGF-C:n tai sen reseptori VEGFR3:n vähäinen määrä aiheuttaa suolinukan sisällä olevan imusuonen hypoplasiaa ja heikentää näin ravinnon rasvojen imeytymistä (15,16).

Lipoproteiinipartikkeleiden rakenne ja partikkeleihin kiinnittyneet apolipoproteiinit määrittelevät, miten lipoproteiineja käsitellään verenkierrossa ja kudoksissa. Esimerkiksi apolipoproteiinissa tapahtunut mutaatio tai vääränlainen jakauma voi heikentää lipoproteiinien aineenvaihduntaa, kuten lipolyysiä tai poistoa verenkierrosta eri kudoksiin. Imuneste sisältää useita lipoproteiinipartikkeleiden rakennetta muokkaavia tekijöitä, kuten lipaaseja, apolipoproteiineja ja HDL:ää (17,18). Onkin mahdollista, että suolesta verenkiertoon kuljetettavat kylomikronit muokkautuvat imunesteessä jo ennen niiden saapumista verenkiertoon. Imunesteen koostumusta esimerkiksi hiirellä on kuitenkin hyvin vaikea tutkia, joten aiheesta löytyy vielä vähän tutkimustuloksia. Eräässä pienessä potilastutkimuksessa havaittiin, että imunesteen sisältämä HDL todellakin vaihtaa apolipoproteiineja suolesta saapuvien kylomikronien kanssa (19). Toisaalta on havaittu, että imusuonten toimintaa säätelevät kasvutekijät, kuten VEGF-D, voivat muokata maksan



KUVA 2. Imusuonten toiminta ateroskleroottisessa valtimossa. 1. Ateroskleroosissa valtimon seinämään kertyy verenkierrasta kolesterolirikasta LDL:ää, joka happeutuu verisuonen seinämässä. Makrofagit syövät hapettunutta LDL:ää, jolloin ne muuttuvat rasvaa täynnä oleviksi vaahtosoluiksi. 2. Vaahtosolut esittelevät kolesterolin HDL:n esiasteelle ABCA1-proteiinin välityksellä. HDL keräytyy verisuonen seinämän imusuoniin ja kuljettuu takaisin verenkiertoon. 3. Ateroskleroottisen valtimon intimassa ja adventitiassa on paljon tulehdussoluja, kuten lymfosyyttejä, dendriittisoluja ja syöttösoluja, jotka kuljetetaan imusolmukkeisiin imusuonten kautta. ABCA1 = ATP:tä sitova kasettikuljettaja 1; CD36 = CD36-antigeeni; OxLDL = hapettunut LDL; SR-B1 = scavenger-reseptori B1

lipoproteiinireseptoreiden, kuten heparaanisulfaattiproteoglykaanien (HSPG) ilmentymistä ja vaikuttaa näin lipoproteiinien määrään verenkierrassa (12). Näiden löydösten lisäksi on mielenkiintoista, että yhteys rasvojen aineenvaihdunnan ja imusuonten välillä vaikuttaa olevalle kaksisuuntaiselle. Hyperkolesterolemia voi nimittäin heikentää imusuonten toimintaa ja johtaa imunesteen vuotamiseen imusuonista takaisin kudokseen. Imunesteen vuotaminen voi aiheuttaa rasvan kertymistä ja lihavuutta, sillä imuneste sisältää rasvakudosta stimuloivia yhdisteitä, kuten vapaita rasvahappoja (20).

Imusuonet edistävät kolesterolin poistoa valtimon seinämästä

Sepelvaltimotauti on ateroskleroosin merkittävin kliininen löydös. Ateroskleroosissa verisuonen seinämään kertyy vuosien kuluessa kolesterolia, sidekudosta ja tulehdussoluja, jotka ahtauttavat verisuonen ontelon. Ateroomapla-

kin kasvaessa verisuonen seinämä kärsii hapenpuutteesta, mikä johtaa angiogeneettisten kasvutekijöiden vapautumiseen ja pienten verisuonikapillaarien (vasa vasorum) lisääntymiseen valtimon seinämässä, erityisesti valtimon ulkoreunan adventitiassa. Jo 1960- ja 70-lukujen taitteessa havaittiin, että osa tästä uudissuonituksesta onkin mahdollisesti imusuonia, ja tämän jälkeen imusuonia onkin vaihtelevasti havaittu niin terveissä kuin ateroskleroottisissa valtimoissa. Imusuonia vaikuttaisi olevan eniten suonen adventitiassa, mutta myös pitkälle edenneen ateroskleroottisen valtimon sisäreunalla eli intimassa (21,22). Vasta kymmenen viime vuoden aikana imusuonten toiminta ja merkitys ateroomaplakissa on alkanut selkeytyä uusien tutkimusmenetelmien kehittyessä.

Ateroskleroosissa makrofagit syövät verisuonen seinämään kertynyttä kolesterolirikasta LDL:ää ja muuttuvat rasvaa täynnä oleviksi vaahtosoluiksi (KUVA 2). Elimistö pystyy poistamaan vaahtosoluista rasvaa kolesterolin ta-

kaisinkuljetuksessa, jossa maksan ja suoliston tuottama HDL-partikkeli kerää soluista ylimääräistä kolesterolia ja kierrättää sen takaisin verenkiertoon. Tiedetään, että imunesteen HDL:ssä on proteiini määrään suhteutettuna enemmän kolesterolia ja fosfolipideitä kuin plasman HDL:ssä (18). Onkin siis todennäköistä, että imusuonet osallistuvat HDL:n siirtymiseen kudoksista takaisin verenkiertoon (KUVA 2). Hiirikokeissa paljastui, että verisuonen seinämän imusuonet osallistuvat kolesterolin poistoon verisuonen seinämään kertyneistä vaahtosoluista (23). Jos tämä imusuonikierto on puutteellinen, hiirten ateroskleroosi näyttäisi pahentuvan (11). Lisäksi HDL:n merkittävin proteiini, apolipoproteiini A1, lisää imusuonikiertoa ja vähentää rasvan kertymistä valtimon seinämään ja tukee näin edellisten tutkimusten löydöksiä (24). Onkin siis mahdollista, että imusuonten toimintaa edistämällä voitaisiin lisätä HDL:n kiertoa ja samalla ehkäistä ateroskleroottisen plakin kasvua. Viime aikaiset tutkimukset eivät kuitenkaan ole yksiselitteisesti tukeneet HDL:n merkitystä sepelvaltimotaudissa, mikä luo haasteita uuden hoidon kehittämiseksi. Jotta HDL voi tehokkaasti kerätä kolesterolia valtimon seinämästä, HDL-partikkelin täytyy olla esiasetemuodossa ja kolesterolin ”esittelyn” ABCA1-proteiinin välityksellä riittävän tehokasta vaahtosolujen pinnalla (25).

Lipoproteiinien aineenvaihdunnan lisäksi imusuonet voivat säädellä tulehdusreaktiota, joka on kolesterolin kertymisen ohella merkittävä tekijä ateroskleroosin kehityksessä. Verisuonen seinämään juuttunut LDL oksidoituu vapaiden happiradikaalien vaikutuksesta (26), mikä aiheuttaa monosyyttejä ja lymfosyyttejä houkuttelevien sytokiinien vapautumisen (27). Imusuonet kuljettavat tulehdussoluja kudoksista, kuten verisuonen seinämästä, imusolmukkeisiin ja ovat näin ollen erityisen merkittäviä tulehdusreaktion vähentymisessä (KUVA 2). Jos imusuonten kautta tapahtuva tulehdussolujen poisto on heikentynyt, tulehdussolujen määrä voi valtimon seinämässä lisääntyä ja johtaa ateroskleroosin pahenemiseen (28). Imusuonikierron tehostamisesta voisi siis olla hyötyä myös tulehdusreaktion säätelyssä ateroskleroottisessa valtimossa.

Tehokas imusuonikierto voi edistää infarktin jälkeistä parantumista

Sepelvaltimotauti kehittyy yleensä vuosikymmenten aikana ja usein ainoa kliininen löydös on veren suuri kolesterolipitoisuus. Hoitamaton sepelvaltimotauti voi johtaa verisuonen ahtautumiseen tai ateroosan repeytymisestä johtuvaan, sepelvaltimon tukkivaan tukokseen (29). Tukos pysäyttää verenvirtauksen ja estää hapensaannin kudoksessa ja johtaa suurta kuolleisuutta aiheuttavaan sydäninfarktiin. Infarkti lisää nesteen ja tulehdussolujen kertymistä sydänlihakseen, mikä voi aiheuttaa sidekudoksen muodostumista myös sydämen terveelle alueelle. Sidekudoksen kertyminen heikentää sydänlihaksen toimintaa ja johtaa usein sydämen vajaatoimintaan. Koska imusuonet voivat säädellä näitä sydäninfarktiin liittyviä prosesseja, imusuonilla on mahdollisesti merkittävä tehtävä myös sydäninfarktin jälkeisessä parantumisessa. Sydänlihassolujen hapenpuute aktivoi angiogeneesin lisäksi myös lymfangiogeneesiä, ja imusuonten määrän onkin todettu lisääntyvän erityisesti infarkti alueen reuna-alueilla (30). Kun imusuonten toimintaa oli heikennetty hiirimallissa, hiirillä havaittiin suurta infarktin jälkeistä kuolleisuutta (31). Sepelvaltimotautipotilailla plasman pieni VEGF-C-pitoisuus näyttäisi korreloivan suuremman kuolleisuuden kanssa, mikä voi viitata heikentyneeseen imusuonikiertoon näiden potilaiden sydänlihaksessa (32). Toisaalta plasman suuri VEGF-D-pitoisuus näyttäisi olevan yhteydessä sydämen vajaatoimintaan ja eteisvärinään sekä kertoa kudoksen pyrkimyksestä lisätä imunestekiertoa ja näin vähentää nesteen kertymistä (33,34).

Isoeläinmalleissa on havaittu, että hyvin pieni nestemäärän lisääntyminen sydänlihaksessa (jopa vain 3,5 %:n lisäys) voi johtaa 40 %:n vähenemään sydämen minuuttivirtauudessa (35). Onkin mahdollista, että imusuonten määrää lisäämällä voitaisiin estää turvotuksesta ja liiallisesta tulehdusreaktiosta johtuvia haittoja sydänlihaksessa. Tutkimustulokset ovat olleet lupaavia: kun imusuonten kehittymistä edistettiin VEGF-C:llä kokeellisissa eläinmalleissa, sydämen toiminta parani ja sydänlihaksen tuleh-

dus väheni (36,37). Vastaavanlaisia tuloksia on saatu myös kliinisistä kokeista, joissa VEGF-D paransi sydämen toimintaa ja edisti mahdollisesti samalla myös imusuonten kasvua (38).

Lopuksi

Imusuonten tutkimus pohjautui vuosikymmeniä lähinnä isoeleinmalleihin, mikä oli kallista, aikaa vievää ja vaati laajoja kirurgisia toimenpiteitä. Etuna näissä malleissa oli, että imusuonten rakenteet olivat suhteellisen helposti havaittavissa, jolloin esimerkiksi imunesteen kerääminen oli mahdollista. Nykyään tutkimus on keskittynyt geneettisesti muunneltuihin hiirimalleihin, joissa pystytään tehokkaasti tutkimaan yksittäisten molekyylien merkitystä ihmistä vastaavassa taudinkuvassa, kuten ateroskleroosissa tai sydäninfarktissa.

Viimeisten vuosikymmenien aikana on havaittu, että imusuonten merkitys sydän- ja verisuonitautien kehittämisessä ja etenemisessä vaikuttaisi olevan paljon merkittävämpi tekijä

Ydinasiat

- ▶ Imusuoniverkosto säätelee elimistön nestetasapainoa ja tulehdusreaktiota sekä osallistuu lipoproteiinien aineenvaihduntaan.
- ▶ Imusuonet osallistuvat kolesterolin poistoon ateroskleroottisen valtimon seinämästä.
- ▶ Imusuonten määrän lisääminen sydänlihaksessa voi auttaa sydäninfarktin jälkeistä parantumista.

kuin aikaisemmin on ajateltu, ja myös kliiniset löydökset ovat tukeneet tätä ajatusta. Tutkimus on kuitenkin vielä hyvin alkuvaiheessa, joten jää nähtäväksi, voisiko imusuonten toimintaa tehostamalla edistää esimerkiksi ateroskleroosin regressiota tai sydäninfarktin jälkeistä paranemista sepelvaltimotautipotilailla. ■

* * *

Tutkimusta ovat tukeneet Suomen Akatemia, Sigrid Juséliuksen säätiö, Sydäntutkimussäätiö ja Ida Montinin säätiö.

TAINA VUORIO, FT, tutkija

A. I. Virtanen Instituutti, terveystieteiden tiedekunta, Itä-Suomen yliopisto
Twitter: @VuorioTaina

SEPPO YLÄ-HERTTUALA, LT, akatemiaprofessori

A. I. Virtanen Instituutti, terveystieteiden tiedekunta, Itä-Suomen yliopisto
Sydänkeskus ja geeniterapiayksikkö, Kys
Twitter: @SYHLab

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA

Jussi Naukkarinen

SUMMARY

The role of lymphatic vessels in coronary artery disease

Lymphatic vessels form a fluid transport network that covers the whole body. Lymphatic vessels return extravasated fluids from tissues to the blood circulation, circulate inflammatory cells and antigens from tissues to lymph nodes, and transport nutritional lipids from the intestine to the blood circulation. Recent progress in preclinical and clinical research has raised novel questions about the function of the lymphatic system in cardiovascular diseases. Lymphatic vessels can modify the metabolism of lipoproteins, promote cholesterol removal from atherosclerotic plaque and improve the resolution of inflammation and edema after myocardial infarction.

KIRJALLISUUTTA

1. Alitalo K. The lymphatic vasculature in disease. *Nat Med* 2011;17:1371–80.
2. Tammela T, Alitalo K. Lymphangiogenesis: molecular mechanisms and future promise. *Cell* 2010;140:460–76.
3. Wigle JT, Oliver G. Prox1 function is required for the development of the murine lymphatic system. *Cell* 1999;98:769–78.
4. Escobedo N, Oliver G. Lymphangiogenesis: origin, specification, and cell fate determination. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2016;32:677–91.
5. Karkkainen MJ, Haiko P, Sainio K, ym. Vascular endothelial growth factor C is required for sprouting of the first lymphatic vessels from embryonic veins. *Nat Immunol* 2004;5:74–80.
6. Yang Y, Oliver G. Development of the mammalian lymphatic vasculature. *J Clin Invest* 2014;124:888–97.
7. Alitalo K, Tammela T, Petrova TV. Lymphangiogenesis in development and human disease. *Nature* 2005;438:946–53.
8. Randolph GJ, Ivanov S, Zinselmeyer BH, ym. The lymphatic system: integral roles in immunity. *Annu Rev Immunol* 2017;35:31–52.
9. Saarikko A, Viitanen T, Hartiala P. Lymfaturvotus. *Duodecim* 2014;130:135–43.
10. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, ym. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:427–36.
11. Vuorio T, Nurmi H, Moulton K, ym. Lymphatic vessel insufficiency in hypercholesterolemic mice alters lipoprotein levels and promotes atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:1162–70.
12. Tirronen A, Vuorio T, Kettunen S, ym. Deletion of lymphangiogenic and angiogenic growth factor VEGF-D leads to severe hyperlipidemia and delayed clearance of chylomicron remnants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38:2327–37.
13. Bernier-Latmani J, Cisarovsky C, Demir CS, ym. DLL4 promotes continuous adult intestinal lacteal regeneration and dietary fat transport. *J Clin Invest* 2015;125:4572–86.
14. Zhang F, Zarkada G, Han J, ym. Lacteal junction zippering protects against diet-induced obesity. *Science* 2018;361:599–603.
15. Nurmi H, Saharinen P, Zarkada G, ym. VEGF-C is required for intestinal lymphatic vessel maintenance and lipid absorption. *EMBO Mol Med* 2015;7:1418–25.
16. Shew T, Wolins NE, Cifarelli V. VEGFR-3 signaling regulates triglyceride retention and absorption in the intestine. *Front Physiol* 2018;11:1783.
17. Hansen KC, D'Alessandro A, Clement CC, ym. Lymph formation, composition and circulation: a proteomics perspective. *Int Immunol* 2015;27:219–27.
18. Nanjee MN, Cooke CJ, Wong JS, ym. Composition and ultrastructure of size subclasses of normal human peripheral lymph lipoproteins: quantification of cholesterol uptake by HDL in tissue fluids. *J Lipid Res* 2001;42:639–48.
19. Oliveira HCF, Nilausen K, Meinertz H, ym. Cholesteryl esters in lymph chylomicrons: Contribution from high density lipoprotein transferred from plasma into intestinal lymph. *J Lipid Res* 1993;34:1729–36.
20. Escobedo N, Oliver G. The lymphatic vasculature: its role in adipose metabolism and obesity. *Cell Metab* 2017;26:598–609.
21. Kholova I, Dragneva G, Cermakova P, ym. Lymphatic vasculature is increased in heart valves, ischaemic and inflamed hearts and in cholesterol-rich and calcified atherosclerotic lesions. *Eur J Clin Invest* 2011;41:487–97.
22. Eliska O, Eliskova M, Miller AJ. The absence of lymphatics in normal and atherosclerotic coronary arteries in man: a morphologic study. *Lymphology* 2006;39:76–83.
23. Martel C, Li W, Fulp B, ym. Lymphatic vasculature mediates macrophage reverse cholesterol transport in mice. *J Clin Invest* 2013;123:1571–9.
24. Milasan A, Jean G, Dallaire F, ym. Apolipoprotein A-I modulates atherosclerosis through lymphatic vessel-dependent mechanisms in mice. *J Am Heart Assoc*, julkaistu verkossa 22.9.2017. DOI: 10.1161/JAHA.117.006892.
25. Tall AR, Rader DJ. Trials and tribulations of CETP inhibitors. *Circ Res* 2018;122:106–12.
26. Ylä-Herttua S, Palinski W, Rosenfeld ME, ym. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. *J Clin Invest* 1989;84:1086–95.
27. Ylä-Herttua S, Lipton BA, Rosenfeld ME, ym. Expression of monocyte chemoattractant protein 1 in macrophage-rich areas of human and rabbit atherosclerotic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:5252–6.
28. Rademakers T, Van Der Vorst E, Daissormont I, ym. Adventitial lymphatic capillary expansion impacts on plaque T cell accumulation in atherosclerosis. *Sci Rep* 2017;7:45263.
29. Ylä-Herttua S, Bentzon JF, Daemen M, ym. Stabilization of atherosclerotic plaques: an update. *Eur Heart J* 2013;34:3251–8.
30. Sun QN, Wang YF, Guo ZK. Reconstitution of myocardial lymphatic vessels after acute infarction of rat heart. *Lymphology* 2012;45:80–6.
31. Vuorio T, Ylä-Herttua E, Laakkonen JP, ym. Downregulation of VEGFR3 signaling alters cardiac lymphatic vessel organization and leads to a higher mortality after acute myocardial infarction. *Sci Rep* 2018;1:16709.
32. Wada H, Suzuki M, Matsuda M, ym. VEGF-C and mortality in patients with suspected or known coronary artery disease. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e010355.
33. Borne Y, Gransbo K, Nilsson J, ym. Vascular endothelial growth factor D, pulmonary congestion, and incidence of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:580–2.
34. Berntsson J, Smith JG, Johnson LSB, ym. Increased vascular endothelial growth factor D is associated with atrial fibrillation and ischaemic stroke. *Heart* 2018;105:553–8.
35. Laine GA, Allen SJ. Left ventricular myocardial edema. Lymph flow, interstitial fibrosis, and cardiac function. *Circ Res* 1991;68:1713–21.
36. Klotz L, Norman S, Vieira JM, ym. Cardiac lymphatics are heterogeneous in origin and respond to injury. *Nature* 2015;522:62–7.
37. Henri O, Pouehe C, Houssari M, ym. Selective stimulation of cardiac lymphangiogenesis reduces myocardial edema and fibrosis leading to improved cardiac function following myocardial infarction. *Circulation* 2016;133:1484–97.
38. Hartikainen J, Hassinen I, Hedman A, ym. Adenoviral intramyocardial VEGF-D/DeltaN/DeltaC gene transfer increases myocardial perfusion reserve in refractory angina patients: a phase I/IIa study with 1-year follow-up. *Eur Heart J* 2017;38:2547–55.