

Βλάβες του DNA στην αθηροσκλήρωση: μια κλινικοβιολογική θεώρηση

Ιωάννης Δελημάρης

Dr.Med.Sc, MSc (ClinChem), BSc (BiolSc), PGCE, QTS, Κλινικός Βιοχημικός, Αθήνα, Αττική

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση για τη διερεύνηση της δυνητικής σχέσης μεταξύ των βλαβών DNA και της αθηροσκλήρωσης. Το υλικό μελέτης περιελάμβανε άρθρα σχετικά με το θέμα, που βρέθηκαν σε διεθνείς βάσεις δεδομένων, όπως οι Google Scholar και PubMed, χρησιμοποιώντας τις κατάλληλες λέξεις-κλειδιά: βλάβες DNA, αθηροσκλήρωση, οξειδωτικό στρες, καθώς και ένα συνδυασμό αυτών. Φαίνεται ότι οι ανθρώπινες αθηροσκληρωτικές πλάκες εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα βλαβών στο DNA. Ωστόσο, χρειάζονται επιπρόσθετες καλά σχεδιασμένες μελέτες για την περαιτέρω διασαφήνιση της σχέσης και τον εντοπισμό πιθανών θεραπευτικών στόχων.

Λέξεις ευρετηρίου: βλάβες μιτοχονδριακού DNA, μιτοφαγία, απόπτωση, νέκρωση

Παραπομπή

I. Δελημάρης. Βλάβες του DNA στην αθηροσκλήρωση: μια κλινικοβιολογική θεώρηση. *Επιστημονικά Χρονικά* 2020; 25(4): 702-709

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι μεταβολές στο ανθρώπινο DNA χωρίζονται σε δυο κατηγορίες: στις μεταλλάξεις (αλλαγή βάσεων και στις δυο αλυσίδες του DNA, οι οποίες δεν μπορούν να αναγνωριστούν και δεν μπορούν να επιδιορθωθούν) και στις βλάβες του DNA (αλλοιώσεις στη δομή του DNA, οι οποίες αναγνωρίζονται από ειδικά ένζυμα και μπορούν να επιδιορθωθούν) (Delimaris, 2019 και Delimaris, 2020) [1,2]. Τα είδη των βλαβών του DNA με κριτήριο το αίτιο πρόκλησης διακρίνονται σε ενδογενείς και εξωγενείς. Οι ενδογενείς βλάβες προκαλούνται κατά τη διάρκεια του

κυτταρικού μεταβολισμού (κυρίως αντιγραφής), ενώ οι εξωγενείς βλάβες έχουν ως αιτία την υπεριώδη ακτινοβολία, τη θερμική διάσπαση ουσιών, τις τοξίνες, το κάπνισμα και διάφορα χημικά μεταλλαξογόνα. Οι **κατηγορίες των βλαβών του DNA** με βάση το χημικό μηχανισμό είναι: α) σφάλματα (“τοπογραφικά λάθη”) της DNA πολυμεράσης κατά την αντιγραφή (mismatch of bases), β) αλλοιώσεις βάσεων (οξειδώσεις, μεθυλιώσεις, αποπουρινώσεις, απαμινώσεις), γ) θραύσεις του DNA (ss break: θραύση της μιας αλυσίδας του DNA, ds break: θραύση και των δυο αλυσίδων του DNA), δ) διμερή

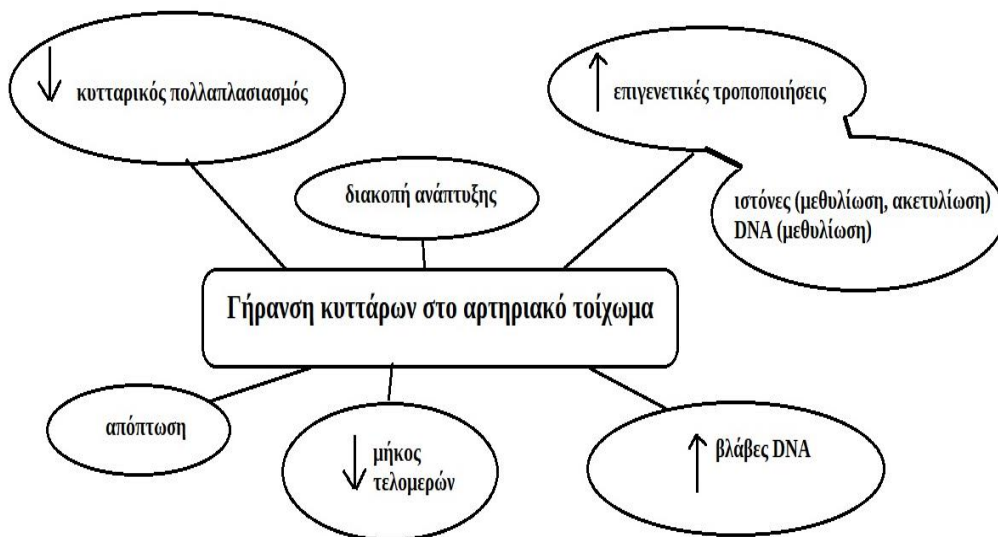
πυριμιδινών και προσθήκη ογκωδών χημικών μορίων (bulk adducts).

Λίγα είναι γνωστά αναφορικά με την πιθανή σχέση των βλαβών DNA και της αθηροσκλήρωσης. Ειδικά στην ελληνική βιβλιογραφία δεν υφίσταται προς το παρόν καμία αντίστοιχη ανασκοπική μελέτη. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση (short review) για τη διαλεύκανση της πιθανής σχέσης μεταξύ των βλαβών του DNA και της αθηροσκλήρωσης. Το υλικό της μελέτης περιελάμβανε άρθρα σχετικά με το θέμα, τα οποία βρέθηκαν σε διεθνείς βάσεις δεδομένων, όπως οι Google Scholar και PubMed, χρησιμοποιώντας τις κατάλληλες λέξεις-κλειδιά: DNA damage, atherosclerosis, oxidative stress (βλάβες DNA, αθηροσκλήρωσης, οξειδωτικό στρες), καθώς και ένα συνδυασμό αυτών. Ως κριτήρια ένταξης μελετών χρησιμοποιήθηκαν: α) μελέτες εστιαζόμενες κυρίως στην τελευταία δεκαετία β) γλώσσα δημοσίευσης: αγγλική ή ελληνική. Ως κριτήρια αποκλεισμού μελετών

χρησιμοποιήθηκαν: α) μελέτες σε άλλες γλώσσες εκτός της αγγλικής β) ελεύθερες ανακοινώσεις σε συνέδρια, επιστολές προς τον εκδότη και διπλωματικές εργασίες.

ΒΛΑΒΕΣ ΣΤΟ DNA ΚΑΙ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ

Κατά τους Sobenin, *et al.* (2015) η αθηροσκλήρωση είναι μια πολύπλοκη ασθένεια που μπορεί να περιγραφεί ως υπερβολική φλεγμονώδης απόκριση σε βλάβη του αρτηριακού τοιχώματος. Ουσιαστικά, πρόκειται για μια τοπική εκφυλιστική παθολογία που σχετίζεται με την ηλικία, η οποία χαρακτηρίζεται από σημάδια γήρανσης των κυττάρων στο αρτηριακό τοίχωμα, συμπεριλαμβανομένων: α) μειωμένου κυτταρικού πολλαπλασιασμού, β) μη αναστρέψιμης διακοπής ανάπτυξης, γ) απόπτωσης, δ) αυξημένης βλάβης στο DNA, ε) παρουσία επιγενετικών τροποποιήσεων, στ) μείωση του μήκους τελομερών (Σχήμα 1) [3].



Σχήμα 1. Συνοδά φαινόμενα της γήρανσης των κυττάρων στο αρτηριακό τοίχωμα

Όπως αναφέρουν οι Emma, *et al.* (2014) η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία προάγει άμεσα τον κυτταρικό θάνατο, τη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες. Αυτές είναι βασικές διεργασίες στην αθηροσκλήρωση και τώρα υπάρχουν ενδείξεις ότι η βλάβη του μιτοχονδριακού DNA (mtDNA damage) οδηγεί σε μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και προάγει την αθηροσκλήρωση άμεσα [4]. Ας σημειωθεί ακόμη ότι σύμφωνα με την μελέτη των Shemiakova, *et al.* (2020) η ανάπτυξη θεραπειών που αποσκοπούν στην αποκατάσταση της μιτοχονδριακής λειτουργίας εξαρτάται από την κατανόησή μας για τους λειτουργικούς ρόλους διαφορετικών παραλλαγών mtDNA που σχετίζονται με τη μία ή την άλλη διαταραχή, και από τους μοριακούς μηχανισμούς που συνδέουν τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία με ένα δεδομένο παθολογικό χαρακτηριστικό. Μία από τις πολλά υποσχόμενες θεραπευτικές προσεγγίσεις για μελλοντικές θεραπείες αθηροσκλήρωσης είναι η χρήση αντιοξειδωτικών που στοχεύουν τα μιτοχόνδρια [5].

Επίσης, είναι αξιοπρόσεκτο ότι στη μελέτη των Gray, *et al.* (2015) οι βλάβες του DNA έχουν εντοπιστεί και στα αγγειακά κύτταρα λείου μυός (VSMCs). Ωστόσο, παρόλο που οι δίκλωνες θραύσεις (DSBs) υποτίθεται ότι προάγουν την πρόοδο και την αστάθεια της πλάκας, οι άμεσες επιδράσεις των δίκλωνων θραύσεων σε VSMCs που παρατηρούνται στην αθηρογένεση δεν είχαν διερευνηθεί. Με πειραματικές ενδείξεις *in vitro* και *in vivo* η ανθρώπινη αθηροσκληρωτική πλάκα VSMCs έδειξε αυξημένες βλάβες στο DNA και πλέον θεωρείται ότι η αναστολή βλάβης του DNA στην αθηροσκλήρωση μπορεί να είναι ένας

νέος στόχος για την προώθηση της σταθερότητας της πλάκας [6]. Σύν τοις άλλους, κατά τους Martinet, *et al.* (2011) η νέκρωση είναι ένας τύπος κυτταρικού θανάτου που χαρακτηρίζεται από αύξηση του όγκου των κυττάρων, διόγκωση (swelling) των οργανιδίων, ρήξη της κυτταροπλασματικής μεμβράνης και επακόλουθη απώλεια ενδοκυτταρικού περιεχομένου.

Μορφολογικές μελέτες που χρησιμοποιούν ηλεκτρονική μικροσκοπία διέλευσης δείχνουν ότι η συντριπτική πλειονότητα των κυττάρων που πεθαίνουν σε προχωρημένες ανθρώπινες αθηροσκληρωτικές πλάκες υφίστανται νέκρωση. Διάφορα ερεθίσματα στην πλάκα που περιλαμβάνουν υψηλά επίπεδα οξειδωτικού στρες, εξάντληση κυτταρικού ATP, μειωμένη κάθαρση αποπτωτικών κυττάρων και αυξημένο ενδοκυτταρικό ασβέστιο μπορεί να προκαλέσουν νεκρωτικό θάνατο. Πιθανολογείται ότι ο νεκρωτικός θάνατος διεγείρει την αθηρογένεση μέσω της επαγωγής της φλεγμονής και της διεύρυνσης του νεκρωτικού πυρήνα. Επιπλέον, η νέκρωση συμβάλλει στην αστάθεια πλάκας απελευθερώνοντας ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (tPA), πρωτεάσες αποικοδόμησης μήτρας (matrix degrading proteases) και προ-αγγειογόνες ενώσεις. Οι θεραπευτικοί παράγοντες κατά της νέκρωσης είναι περιορισμένοι, αλλά έχουν γίνει πρόσφατα προσπάθειες για την αναστολή της νεκρωτικής οδού [7].

Επιπρόσθετα, οι Horke, *et al.* (2014) αναφορικά με το αν η αθηροσκλήρωση προκαλείται από την ακτινοβολία, οι επιδημιολογικές μελέτες παρείχαν στοιχεία ότι ο υπερβολικός κίνδυνος καρδιαγγειακών

παθήσεων (CVDs) μπορεί να σχετίζεται με μέτρια και χαμηλή δόση ακτινοβολίας (<500 mSv). Ένας περιορισμένος αριθμός μελετών σε ασυμπτωματικούς ασθενείς αποκάλυψαν πρώιμα σημάδια καρδιαγγειακών μεταβολών, ακόμη και σε χαμηλή δόση. Η έκθεση σε ακτινοβολία υψηλής δόσης σε πειραματικά μοντέλα επιταχύνει την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης, προδιάθεση για το σχηματισμό ενός φλεγμονώδους φαινοτύπου θρομβωτικής πλάκας. Αντιθέτως, η έκθεση σε χαμηλή δόση ακτινοβολίας παρήγαγε τόσο προστατευτικά όσο και επιβλαβή αποτελέσματα, υποδηλώνοντας ότι πολλαπλοί μηχανισμοί μπορούν να επηρεάσουν την αθηροσκλήρωση που προκαλείται από ακτινοβολία. Πρέπει να διεξαχθούν συγκεκριμένες μελέτες ομάδων που εκτίθενται σε ακτινοβολία για να διερευνηθούν βιολογικοί μηχανισμοί καρδιαγγειακών παθήσεων που σχετίζονται με χαμηλή δόση ακτινοβολίας (λειτουργική απεικόνιση, καρδιαγγειακοί βιοδείκτες) [8].

Η μιτοφαγία είναι η επλεκτική αποικοδόμηση των μιτοχονδρίων μέσω της αυτοφαγίας. Συχνά συμβαίνει σε ελαττωματικά μιτοχόνδρια μετά από βλάβη ή στρες. Εμφανίζεται είτε για τη ρύθμιση του αριθμού τους είτε για την απομάκρυνση συγκεκριμένων αυτών που έχουν υποστεί ζημιά. Ορισμένες μιτοχονδριακές δυσλειτουργίες μπορεί να οφείλονται σε μεταλλάξεις ή βλάβες στο μιτοχονδριακό DNA. Έχουν εντοπιστεί αρκετές μεταλλάξεις μιτοχονδριακού DNA που οδηγούν σε ελαττωματική μιτοφαγία. Κατά τους Orekhov, *et al.* (2020) η ελαττωματική μιτοφαγία που προωθείται από μεταλλάξεις ή βλάβες στο μιτοχονδριακό DNA μπορεί να

προκαλέσει έμφυτες διαταραχές ανοσίας που οδηγούν σε χρονισμό (chronification) της φλεγμονής. Η αθηρογένεση βασίζεται στην φλεγμονώδη απόκριση της έμφυτης ανοσίας που προκύπτει τοπικά ή εστιακά. Ο κύριος ενεργοποιητής αυτής της απόκρισης φαίνεται να είναι η τροποποιημένη (συνήθως οξειδωμένη) λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL)[9].

Ο νευροεκφυλισμός [είτε ως νόσος Alzheimer (AD), είτε ως αγγειακή άνοια] είναι μια μορφή γήρανσης του νευρικού συστήματος. Κατά τον Iadecola (2003) η συχνότητα εμφάνισης αγγειακής στένωσης λόγω της αθηροσκλήρωσης του εξάγωνου του Willis είναι μεγαλύτερη στα άτομα με AD από ό, τι σε μη ελεγχόμενους μάρτυρες. Όχι μόνο ο αριθμός των στενώσεων ήταν μεγαλύτερος, αλλά και η αγγειακή στένωση ήταν πιο σοβαρή στην AD παρά στους μάρτυρες. Τα δεδομένα της έρευνας παρέχουν ποσοτικές ενδείξεις ότι οι αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις των εγκεφαλικών αιμοφόρων αγγείων (ολιγαϊμία) αποτελούν ένα σημαντικό χαρακτηριστικό της νευροπαθολογίας της AD [10]. Σύμφωνα με τους Maynard, *et.al.* (2015) η συσσώρευση των βλαβών του DNA μπορεί να είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη στο κεντρικό νευρικό σύστημα λόγω της χαμηλής ικανότητας επιδιόρθωσης του DNA στον εγκεφαλικό ιστό. Η κατανόηση της μηχανιστικής βάσης για τη συσχέτιση των βλαβών του DNA και της επιδιόρθωσης του DNA με το νευροεκφυλισμό, θα έδινε πληροφορίες για την προώθηση μιας υγιούς διάρκειας ζωής [11].

Επιπλέον, όπως αναφέρουν οι Battelli, *et.al.* (2014) η οξειδοοξειδοκτάση της ενδοθηλιακής ξανθίνης (XOR), η NADPH-οξειδάση και η συνθάση του νιτρικού οξειδίου (NO) παίζουν φυσιολογικό ρόλο στη φλεγμονώδη σηματοδότηση, στη ρύθμιση της παραγωγής NO και στην αγγειακή λειτουργία. Το οξειδωτικό στρες που δημιουργείται από αυτά τα ένζυμα μπορεί να προκαλέσει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, οδηγώντας σε αθηροσκλήρωση. Η δραστηριότητα της XOR παράγει οξειδωτικές ενώσεις οι οποίες εμπλέκονται στην ανάπτυξη υπέρτασης, αγγειακών αλλοιώσεων, δυσλιπιδαιμίας και διαβήτη, παθολογικές καταστάσεις οι οποίες είναι κύριοι παράγοντες κινδύνου της αθηροσκλήρωσης [12]. Με διάφορα πειράματα *in vitro* και *in vivo* οι Kim, *et.al.* (2013) παρείχαν ενδείξεις ότι η ενεργοποίηση της XOR προάγει το σχηματισμό βλαβών του DNA στα ενδοθηλιακά κύτταρα (και ειδικότερα θραύσεων της διπλής αλυσίδας)[13].

Όπως εξηγούν οι Hulsmans, *et.al.* (2012) διακριτές μοριακές οδοί καθορίζουν το ρυθμό παραγωγής μιτοχονδριακών ελευθέρων ριζών (mtROS), οι οποίες δρουν: α) ως μόρια μεταγωγής σήματος και προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που σχετίζεται με την αποσύνδεση της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου, β) συμβάλλουν στην εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής βλάβης προκαλώντας διάβρωση και ρήξη της πλάκας. Υπάρχει αδήριτη ανάγκη ανίχνευσης και ποσοτικού προσδιορισμού αντιοξειδωτικών ενώσεων (προσλαμβανόμενων δια μέσου της κατάποσης) που να στοχεύουν ειδικώς τα μιτοχόνδρια με αποτέλεσμα τη μείωση των mtROS. Ωστόσο, η ευρεία χρήση σε

ανθρώπους απαιτεί την ανάπτυξη ειδικών και ευαίσθητων δοκιμασιών για την αξιολόγηση του μιτοχονδριακού οξειδωτικού στρες [14].

Ας σημειωθεί ακόμη ότι σύμφωνα με τους Döring, *et.al.* (2012) τα συμπλέγματα αυτοαντιγονικών πρωτεϊνών - DNA (απελευθερώνονται από κύτταρα που πεθαίνουν) διεγείρουν τα πλασματοκυτταρικά δενδριτικά κύτταρα (pDCs) με συνέπεια την προαγωγή της αθηροσκλήρωσης. Ειδικότερα, τα pDCs μπορούν να ανιχνευθούν σε αρτηριοσκληρωτικές βλάβες του ανθρώπου, διεγείρονται από την έκθεση σε οξειδωτικά τροποποιημένες λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (oxLDL), ενώ η ειδική ενεργοποίηση τους αφενός προωθεί την ανάπτυξη της πλάκας μέσω της παραγωγής ιντερφερόνης-α και αφετέρου αυξάνει τον τίτλο (συγκέντρωση) αντισωμάτων αντι-δίκλωνου DNA (anti-double-stranded-DNA). Στη συγκεκριμένη μελέτη τα αντισώματα αντι-δίκλωνου DNA αυξήθηκαν σε ασθενείς με συμπτωματική έναντι ασυμπτωματικής στένωσης καρωτιδικής αρτηρίας [15]. Επίσης, όπως αναφέρει ο Delimaris (2011), τα αντιοξειδωτικά που προσλαμβάνονται από τη διατροφή θεωρείται ότι παίζουν βασικό ρόλο στη διατήρηση των φυσιολογικών λειτουργιών του ανθρώπινου σώματος. Ιδιαίτερα αποτελεσματικά, ενδεχομένως, είναι τα φυσικά αντιοξειδωτικά που περιέχονται μέσα στα σωματίδια λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) ως παρεμποδιστικοί παράγοντες κατά της οξείδωσης των LDL (και άρα κατά του σχηματισμού των oxLDL) [16].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι βλάβες του DNA εμφανίζονται να είναι αυξημένες στην ανθρώπινη αθηρωματική πλάκα. Διάφορα βιολογικά φαινόμενα όπως η μιτοφαγία, η απόπτωση και η νέκρωση διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην κατανόηση του φαινομένου. Σημαντικό είναι ότι τα τελευταία χρόνια δίνεται έμφαση στις βλάβες του μιτοχονδριακού DNA χάρη στην

εξέλιξη των σύγχρονων κλινικοβιολογικών μεθόδων. Ωστόσο χρειάζονται επιπλέον πειραματικές μελέτες για την κατανόηση της σχέσης των βλαβών του DNA και της αθηροσκλήρωσης. Ενδέχεται μελλοντικά να αξιολογηθεί και η σημασία διαφόρων φυσικών αντιοξειδωτικών μορίων για τη μείωση των βλαβών ειδικά του μιτοχονδριακού DNA.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Delimaris I. Investigation of the clinicobiological features of the relationship between DNA damage and depression. *Scientific Chronicles* 2019; 24(4): 454-459.
2. Delimaris I. Clinicobiological perspective of the potential relationship between DNA damage and alcoholism. *Scientific Chronicles* 2020; 25(1): 148-153
3. Sobenin I., Zhelankin A., Sinyov V., Bobryshev Y., Orekhov A. Mitochondrial aging: focus on mitochondrial DNA damage in atherosclerosis-A Mini-Review. *Gerontology* 2015; 61(4): 43-349.
4. Emma P., Bennett M. Mitochondrial DNA damage and atherosclerosis. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2014; 25(9): 481-487.
5. Shemiakova T., Ivanova E., Grechko A., Gerasimova E., Sobenin I., Orekhov A. Mitochondrial Dysfunction and DNA Damage in the Context of Pathogenesis of Atherosclerosis. *Biomedicines* 2020; 8(6): 166.
6. Gray K., Kumar S., Figg N., Harrison J., Baker L., Mercer J., et al. Effects of DNA damage in smooth muscle cells in atherosclerosis. *Circulation research* 2015; 116(5): 816-826.
7. Martinet W., Schrijvers D. M., De Meyer G. R. Necrotic cell death in atherosclerosis. *Basic research in cardiology* 2011; 106(5): 749-760.
8. Li H., Horke S., Förstermann U. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2014; 237(1): 208-219.
9. Orekhov A.N., Nikiforov N.N., Ivanova E.A., Sobenin, I.A. Possible role of mitochondrial DNA mutations in chronification of inflammation: Focus on atherosclerosis. *Journal of Clinical Medicine* 2020; 9(4): 978.
10. Iadecola C. Atherosclerosis and neurodegeneration: unexpected conspirators in Alzheimer's dementia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2003; 23:1951-1953.
11. Maynard S., Fang E.F., Scheibye-Knudsen M., Croteau D.L., Bohr V.A. DNA damage, DNA repair, aging, and neurodegeneration. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2015; 5(10): a025130.

12. Battelli M.G., Polito L., Bolognesi A. Xanthine oxidoreductase in atherosclerosis pathogenesis: not only oxidative stress. *Atherosclerosis* 2014; 237(2): 562-567.
13. Kim B.S., Serebreni L., Hamdan O., Wang L., Parniani A., Sussan T., et al. Xanthine oxidoreductase is a critical mediator of cigarette smoke-induced endothelial cell DNA damage and apoptosis. *Free Radical Biology and Medicine* 2013; 60: 336-346.
14. Hulsmans M., Van Dooren E., Holvoet, P. Mitochondrial reactive oxygen species and risk of atherosclerosis. *Current atherosclerosis reports* 2012; 14(3): 264-276.
15. Döring Y., Manthey H.D., Drechsler M., Lievens D., Megens R.T., Soehnlein, O., et al. Auto-antigenic protein-DNA complexes stimulate plasmacytoid dendritic cells to promote atherosclerosis. *Circulation* 2012; 125(13): 1673-1683.
16. Delimaris, I. The role of nutrition in the prevention of LDL-oxidation: a short-review. *E-Journal of Science and Technology* 2011; 6: 7-74.

DNA damage in atherosclerosis: a clinicobiological consideration

Ioannis Delimaris

Dr.Med.Sc, MSc (ClinChem), BSc (BioSc), PGCE, QTS, Clinical Biochemist, Athens, Greece

ABSTRACT

The purpose of this paper is a brief literature review to investigate the potential relationship between DNA damage and atherosclerosis. The study material included articles on the subject, found in international databases, such as Google Scholar and PubMed, using the appropriate keywords: DNA damage, atherosclerosis, oxidative stress, and a combination of these. Human atherosclerotic plaques appear to show increased levels of DNA damage. However, additional well-designed studies are needed to further clarify this relationship and identify potential therapeutic targets.

Keywords: mitochondrial DNA damage, mitophagy, apoptosis, necrosis

Citation

I. Delimaris. DNA damage in atherosclerosis: a clinicobiological consideration. Scientific Chronicles 2020; 25(4): 702-709