

# Myeloperoxidáza

Racek J.

Ústav klinické biochemie a hematologie Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice v Plzni

## SOUHRN

Myeloperoxidáza (MPO) je obsažena v azurofilních granulích neutrofilních granulocytů a v lyzosomech monocytů. Při aktivaci neutrofilních granulocytů ve spojitosti s fagocytózou jsou v nich vytvářeny volné radikály a další reaktivní formy kyslíku, které jsou nakonec za katalytického působení MPO přeměňovány na kyselinu chlornou, která je až padesátkrát účinnější v zabíjení mikrobů než peroxid vodíku. Cílem přehledu je seznámit čtenáře s funkcí MPO, metodami stanovení a zejména s klinickými konsekvencemi jejího deficitu či naopak nadprodukce.

Pro stanovení koncentrace MPO v plazmě jsou k dispozici imunochemické metody založené na principu ELISA, využívající obvykle dvě různé anti-MPO protilátky, z nichž jedna je značená peroxidázou (sendvičová metoda).

V poslední době se na trh dostává souprava MPO firmy Abbott Laboratories určená pro imunochemické analyzátoř řady ARCHITECT. Jedná se o imunoanalytické stanovení rovněž na principu sendvičové metody, konkrétně jde o chemiluminiscenční imunoanalýzu na mikročástičích (CMIA).

Hereditární deficit MPO není asi v polovině případů doprovázen žádnými příznaky, ostatní pacienti obvykle nemají problém se zabíjením bakterií, jsou však ohroženi mykotickou infekcí, zejména při oslabení organismu jinou závažnou chorobou.

V poslední době se však ukazuje, že význam má nález zvýšené koncentrace MPO v plazmě. Ta může totiž pocházet z aktivovaných neutrofilních granulocytů a makrofágů, které infiltrují aterosklerotický plát a produkci proteolytických enzymů a MPO způsobují jeho destabilizaci a náchylnost k ruptuře. Opakovaně bylo prokázáno, že osoby s akutní koronární příhodou, ale i se známkami kardiální insuficience mají zvýšenou koncentraci MPO v plazmě. MPO se jeví nejen jako slibný ukazatel nestabilního plátu, ale má i prognostický význam s ohledem na vznik další koronární příhody a celkové přežití nemocných.

*Klíčová slova:* myeloperoxidáza, koronární onemocnění srdce, fagocytóza, oxidační vzplanutí, přežití.

## SUMMARY

### Racek J.: Myeloperoxidase

Myeloperoxidase (MPO) is present in azurophilic granules of neutrophil granulocytes and in lysosomes of monocytes. During activation of neutrophils in connection with phagocytosis these cells produce free radicals and other reactive oxygen species, which are finally converted to hypochlorous acid under catalytic action of MPO; this compound is fifty times more active in killing microbes than hydrogen peroxide. Aim of this review is to inform about the function of MPO, methods of its determination and above all about clinical consequences of MPO deficit or, on the contrary, its overproduction.

Immunochemical methods based on ELISA principle are available for MPO determination; in most cases they use two different anti-MPO antibodies, one of them being labeled with peroxidase (sandwich method). Recently Abbott Laboratories offer reagent kit for MPO determination, intended for immunochemical analyzers ARCHITECT. It is an immunoanalytical determination also based on a principle of sandwich method, namely chemiluminescent microparticle immunoanalysis (CMIA).

Hereditary MPO deficiency is in approximately half of cases asymptomatic, other patients usually have no problem with killing of bacteria but they are endangered by mycotic infections, above all when they are weakened by other serious disease.

During last several years finding of increased plasma MPO concentration appeared to have a clinical significance. It can anyway originate from activated neutrophil granulocytes and macrophages, which infiltrate atherosclerotic plaque and through overproduction of proteolytic enzymes and MPO cause its destabilization and susceptibility to rupture. It was repeatedly demonstrated that persons with acute cardiac events but also those with heart failure have increased plasma MPO concentrations. MPO seems to be not only a promising marker of plaque instability but it is also important in assessment of prognosis with respect to further cardiac events and survival of the patients.

*Key words:* myeloperoxidase, coronary heart disease, phagocytosis, oxidative burst, cardiac markers, survival.

## Struktura a vznik MPO

**Myeloperoxidáza** (zkratka MPO, méně často MPx) je enzym ze skupiny peroxidáz; podle mezinárodního třídění mu přísluší název donor: peroxid vodíku, oxidoreduktáza, EC 1.11.1.7. Je obsažena v azurofilních granulích neutrofilních granulocytů a v lyzosomech monocytů. Koncentrace v neutrofilních granulocytech je však téměř třikrát vyšší než v monocytech. V neutrofilech tvoří asi 5 % jejich suché hmotnosti, v monocytech přibližně 2 %.

Jedná se o silně bazický protein (PI > 10), složením **tetramer** o celkové molekulové hmotnosti

asi 150 kDa, který je tvořený párem identických dimerů spojených disulfidickým můstkem. Každý z dimerů je složen z lehkého a těžkého řetězce o molekulové hmotnosti 14, respektive 59–64 kDa. Jsou známy tři izoformy MPO, lišící se velikostí těžkých řetězců. Těžké řetězce jsou do různé míry glykosylované a vážou po jedné molekule **hemu**. MPO je tedy hemoprotein, obsah hemu způsobuje zelenavé zabarvení sekretů s vysokou koncentrací neutrofilů, jako je např. hnis. MPO obsahuje vazebné místo pro vápník; jeho vazba je důležitá pro strukturu aktivního centra enzymu [9]. Model molekuly MPO ukazuje obrázek 1.

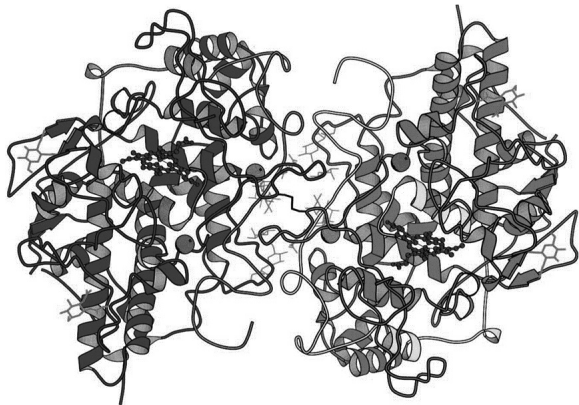


Fig. 1. Model of MPO molecule

It consists of two identical parts linked with a disulphide bond, each of them constituted of one heavy (dark color) and light (light color) chains with a hem structure in the middle. Hexagonal structures represent glycidic components of the molecule, dark discs depict calcium atoms, light discs chloride anions [9].

Tvorba MPO je řízena genem, který se nachází na 17. chromozomu (17q23.1). MPO má jen jeden gen; hotový enzym je tedy syntetizován z jediného polypeptidového produktu. Expres genu myeloperoxidázy (a tedy i syntéza MPO) se ve vývojové řadě neutrofilů poprvé objevuje ve stadiu promyelocytu, současně s tvorbou azurofilních granul. Primární produkt translace genu MPO je posléze glykosylován, a vzniká tak enzymaticky neaktivní prekurzor, apopro-MPO. Následuje vazba hemu v endoplazmatickém retikulu, čímž vzniká již enzymaticky aktivní pro-MPO. Další změny molekuly a její transport do azurofilních granul dávají vzniknout definitivní MPO; tento pochod je však dosud málo objasněn.

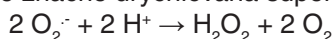
## Funkce a význam MPO

Při aktivaci neutrofilních granulocytů ve spojitosti s fagocytózou v nich dochází ke změnám označovaným jako **respirační vzplanutí** (respiratory burst). Během tohoto procesu jsou v nich vytvářeny volné radikály a další reaktivní formy kyslíku. Uplatňují se při tom specifické enzymy, obsažené v neutrofilních granulocytech. Stejně enzymy nacházíme i v monocytech a jsou aktivovány při jejich přeměně v makrofágy.

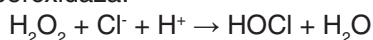
Je to především NADPH-oxidáza, katalyzující vznik superoxidu jednoelektronovou redukcí kyslíku:



Vzniklý superoxid je pak v následné reakci přeměňován na peroxid vodíku; reakce probíhá spontánně a je značně urychlována superoxididismutázou:



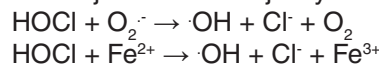
Peroxid vodíku je pak konečně přeměňován na kyselinu chlornou a právě tuto reakci katalyzuje myeloperoxidáza:



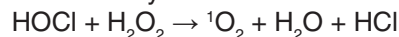
Všechny uvedené reaktivní formy kyslíku jsou toxické pro fagocytované mikroorganismy. Během respiračního vzplanutí je obsah azurofilních granul (včetně MPO) uvolňován do fagolysosomů a dokonce i mimo buňku, čímž je umožněn kontakt mikrobů s uvedenými

reaktivními oxidačními produkty. Kyselina chlorná je až padesátkrát účinnější v zabíjení mikrobů než peroxid vodíku – v tom tedy tkví význam MPO.

I kyselina chlorná může však dát vzniknout dalším, rovněž velmi účinným oxidačně působícím látkám. Reakcí se superoxidem či s ionty dvojmocného železa (či jiného přechodného kovu v nižší valenci) tak může vzniknout ještě reaktivnější hydroxylový radikál:



V reakci HOCl s peroxidem vodíku může vzniknout i nebezpečný singletový kyslík, představující další aktivní formu kyslíku:



Pokud se týká vlastního reakčního metabolismu, existuje dnes představa o tom, že hem MPO, obsahující v základním stavu železo v trojmocné formě, je vlivem peroxidu vodíku oxidován na ferylový radikál, obsahující Fe(IV). Tento meziprodukt je pak redukován dvěma elektrony v přítomnosti halogenidového aniontu (Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup> a dokonce i SCN<sup>-</sup>); hem se vrací do základního stavu a současně se uvolňuje příslušná kyselina (HOX). Preferovaným substrátem MPO je chloridový anion.

Významnou roli v regulaci aktivity MPO hraje oxid dusnatý (·NO). Tvoří se z argininu působením syntázy oxidu dusnatého (NOS), jejíž inducibilní forma se nachází v granulích leukocytů spolu s MPO. Zatímco nízká koncentrace ·NO aktivitu MPO zvyšuje, při vysoké koncentraci se tvoří nitrosylové komplexy MPO-Fe(III)-NO a komplexy MPO-Fe(II)-NO [1]. Vysoká aktivita MPO může zase stimulovat syntézu inducibilní NOS [11]. Schematicky je kinetika MPO a úloha oxidu dusnatého a jiných reaktivních sloučenin v její regulaci znázorněna na obrázku 2.

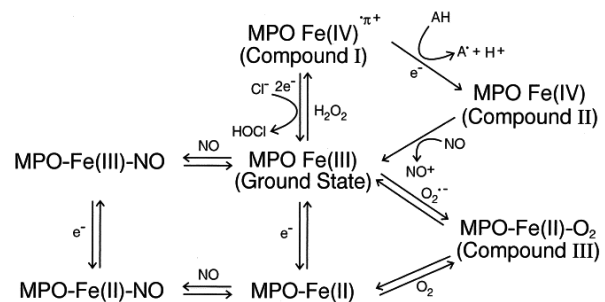
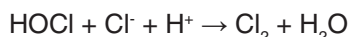


Fig. 2. Mechanism of MPO catalytic action [24]

Kyselina chlorná může přímo chlorovat proteiny bakterií za vzniku chloraminů (R-NHCl), dává vzniknout i reaktivnímu tyrozylovému radikálu. Systém peroxid vodíku-MPO je považován za velmi účinný v zabíjení fagocytovaných bakterií, ale i plísní, parazitů, prvoků, virů a snad i nádorových buněk.

Při nadměrné tvorbě HOCl může dojít také k chloraci bílkovin makroorganismu (zejména jejich tyrozinu) včetně enzymů energetického metabolismu (akoni-táza), syntézy cholesterolu a metabolismu volných radikálů (superoxiddismutáza). V kyselém prostředí fagolysosomů může reakce kyseliny chlorné s chloridovým aniontem vznikat plynný chlor, který se pak podílí na chloraci sloučenin:



Hydroxylový radikál může zahájit proces lipoperoxidace. Kyselina chlorná je považována za hlavní faktor, uplatňující se v oxidační modifikaci lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) s aterogenním účinkem [24]. Jak bude ještě dále uvedeno, je tvorba myeloperoxidázy aktivovanými leukocyty a makrofágy ve sklerotickém plátu jednou z příčin jeho destabilizace, zejména následkem jejího silného oxidačního potenciálu. Jak již bylo uvedeno, je MPO silně bazický protein; to usnadňuje jeho vazbu na kyselé sloučeniny extracelulární matrix (zejména polyanionické glykosaminoglykany) s jejich následným oxidačním poškozením.

## Stanovení MPO

**Aktivita MPO** se dá prokázat při užití peroxidu vodíku a *o*-dianisidinhydrochloridu jakožto substrátů; vzniká barevný oxidační produkt. Na tomto principu je založeno imunohistochemické barvení na myeloperoxidázu, dříve užívané při diagnostice akutní myeloidní leukémie – leukemické buňky odvozené od myeloidní řady dávaly pozitivní reakci. V současné době však byla tato metoda zcela nahrazena stanovením specifických povrchových antigenů průtokovou cytometrií. Barvení na myeloperoxidázu má význam jen při diagnostice extramedulární leukémie (chlorózy).

K dispozici je např. souprava na fotometrické stanovení aktivity MPO (EnzChek Myeloperoxidase (MPO) Activity Assay Kit); substrátem je 3'-(*p*-aminofenyl)fluorescein a peroxid vodíku. Soupravu vyrábí firma Invitrogen Corporation Carlsbad, CA, USA.

Pro stanovení **koncentrace MPO** v plazmě je nutné užít imunochemickou metodu, založenou na reakci MPO se specifickou protilátkou a citlivou metodou detekce. Jedná se tedy o stanovení koncentrace antigenu (mass concentration), nikoliv katalytické koncentrace enzymu.

Delší dobu jsou k dispozici **imunochemické metody** založené na principu **ELISA**. Na trhu jsou k dispozici desítky souprav různých výrobců z celého světa. **Princip stanovení** většiny z nich je následující: Monoklonální anti-MPO protilátka je vázána na povrch jamek mikrotitrační destičky. Po přidání séra (plazmy) se naváže MPO na tuto protilátku; následuje promytí a přidání druhé monoklonální anti-MPO protilátky, zaměřené proti jiné antigenní determinantě enzymu a značené křenovou peroxidázou. Jedná se tedy o sendvičovou metodu – aktivita peroxidázy, měřená po přidání substrátu (peroxidu vodíku a chromogenu), je přímo úměrná množství MPO ve vzorku.

V poslední době se na trh dostává souprava MPO firmy Abbott Laboratories, určená pro imunochemické analyzátorů řady ARCHITECT. Jedná se o imunoanalytické stanovení rovněž na principu sendvičové metody, konkrétně jde o **chemiluminiscenční imunoanalýzu na mikročásticích (CMIA)**. Anti-MPO protilátky jsou vázány na povrch paramagnetických částic, po přidání vzorku se na ně naváže MPO v něm obsažená. Násle-

duje promytí a přidání dalšího činidla obsahující další anti-MPO protilátku značenou akridinem. Po dalším promývacím cyklu se do reakční směsi přidají látky potřebné pro spuštění chemiluminiscenční reakce. Je to peroxid vodíku (pre-trigger) a hydroxid sodný (trigger). Dojde k oxidaci akridinia na *N*-metylakridon, který při návratu do základního energetického stavu uvolní energii ve formě fotonu (chemiluminiscence). Měřené záření (jako relativní světelné jednotky) je přímo úměrné koncentraci MPO ve vzorku.

Výhod popsaného stanovení v porovnání s metodou ELISA je několik:

- možnost automatizace,
- možnost stanovení po jednom vzorku,
- vyšší rychlost stanovení,
- vyšší přesnost (reprodukovatelnost) stanovení.

Podrobnější zhodnocení analytických vlastností soupravy MPO pro analyzátor ARCHITECT bylo prezentováno na 17. IFCC-FESCC kongresu Euromedlab v Amsterdamu v r. 2007 [7].

Právě popsané výhody předurčují stanovení koncentrace MPO na analyzátoru ARCHITECT k využití u akutních stavů s cílem posoudit hrozící kardiální příhodu – viz další kapitoly o klinickém využití stanovení MPO.

## Deficit MPO

MPO byla poprvé izolována již v r. 1941, první deficit tohoto enzymu byl popsán v r. 1954. Většina nemocných s hereditárním deficitem MPO je asymptomatických, proto se zdálo, že se jedná o vzácnou chorobu – do r. 1970 bylo popsáno jen 15 případů. Teprve moderní laboratorní metody pomohly zjistit, že se nejedná o tak vzácné onemocnění; incidence hereditárního deficitu MPO v USA se odhaduje na jeden případ z 1 400–2 000 porodů. V Evropě je hereditární deficit MPO o něco méně častý, v Japonsku jde o mnohem vzácnější onemocnění s řádově nižší incidencí [17, 23].

Byl popsán větší počet mutací genu myeloperoxidázy. Kombinace jednotlivých alel, které vedou k různému poklesu aktivity MPO, vysvětlují různý klinický obraz u jejich nositelů. Některé z mutací se týkají posttranslačních modifikací, jiné se zdají být způsobené poruchou regulační části genu pro MPO; jedná se tedy retranslační defekty [112].

Asi polovina nemocných je zcela asymptomatických (a tedy obvykle nedagnostikovaných), zatímco zbývající mají zvýšenou náchylnost k infekci různého stupně. Závažné, život ohrožující infekce však doprovázejí jen 5–10 % postižených obvykle tehdy, je-li nemocný současně postižen diabetes mellitus [16].

Kromě hereditární příčiny může být **snížená produkce MPO získaná**. Její příčinou může být např. diabetes mellitus, těžké infekce, nedostatek železa, intoxikace olovem vedoucí k poruše syntézy porfyrinů, a tedy i hemu, trombotické stavy, diseminované tumory, některé protizánětlivé léky, dále některé hematologické malignity (akutní i chronická myeloidní leukémie,

Hodgkinova choroba, myelozysplastický syndrom, myelofibróza aj.); fyziologicky je snížena aktivita MPO v těhotenství.

MPO-deficientní neutrofilové jeví obvykle zhoršenou schopnost zabíjet některé bakterie jako *Staphylococcus aureus*, *Serratia* species a *Escherichia coli*; postupně se však schopnost fagocytózy upravuje a zdá se, že se u těchto nemocných vyvíjí alternativní mechanismus zabíjení fagocytovaných mikroorganismů.

Studie *in vitro* však ukazují, že schopnost zabíjet některé původce mykóz jsou významně narušeny; jedná se zejména o *Candida albicans*, *C. krusei*, *C. stellatoidea* a *C. tropicalis*. Naproti tomu schopnost zabíjet *Candida glabrata*, *C. parapsilosis* a *C. pseudotropicalis* je neporušena a zajištěna zřejmě jiným mechanismem, nezávislým na MPO. Navíc bylo zjištěno, že hyfální formy *Aspergillus fumigatus* a *C. albicans* nemohou být usmrcovány, zatímco spory *A. fumigatus* a kvasinková fáze *C. albicans* usmrcovány jsou. Zdá se tedy, že fagocytóza a zabíjení bakterií nemusí být pro nemocné s deficitem MPO problém, jsou však ohroženi mykotickou infekcí [13].

Za zmínku stojí, že protilátky proti MPO byly nalezeny u různých typů vaskulitid, zejména u rychle progresující glomerulonefritidy a autoimunitní vaskulitidy v rámci Churg-Straussova syndromu.

Vzhledem k tomu, že MPO, produkovaná neutrofilními granulocyty a zejména makrofágy v aterosklerotickém plátu, má přímý vztah k jeho destabilizaci, je zajímavá otázka, zda MPO-deficientní nemocní mají nižší incidenci aterosklerózy a jejích komplikací. Kutter et al. studovali 100 nemocných s úplným či částečným deficitem MPO [15]. Prokázali na jedné straně protektivní účinek deficitu MPO před kardiovaskulárním onemocněním, současně však vyšší podíl závažných infekcí a chronických zánětlivých onemocnění v této skupině osob. Nepozorovali zvýšenou incidenci nádorů, tu však popsal Lanza [16].

## Význam zvýšení aktivity MPO

Ateroskleróza je chronický proces, ve kterém se uplatňuje celá řada faktorů. V poslední době se za významné faktory, vedoucí nejen ke vzniku, ale uplatňující se zejména při progresi a vzniku komplikací aterosklerózy, považují **oxidační stres a zánětlivá reakce**. Stabilní aterosklerotický plát představuje infiltraci cévní stěny pěnivými buňkami; jejich ložisko je kryto dostatečně silnou vazivovou vrstvou a na povrchu je neporušený endotel. Tento tzv. **stabilní sklerotický plát** nemocného neohrožuje a zužuje cévní průsvit jen nevýznamně. Postupně dochází k infiltraci plátu makrofágy a neutrofilové, které produkují prozánětlivé cytokiny a enzymy ze skupiny metaloproteináz a konečně myeloperoxidázu. Metaloproteinázy se významně uplatňují v odbourávání vazivové tkáně nad aterosklerotickým ložiskem, které je nakonec kryto jen tenkou čepičkou. Depozita vápenatých solí zvyšují křehkost tohoto tzv. **nestabilního (vulnerabilního) plátu**, dochází k jeho ruptuře a na obnažený kolagen adherují trombocyty

a postupným narůstáním vzniklého trombu dochází k uzavěru cévního průsvitu. Klinicky se stav projevuje jako akutní cévní příhoda, např. infarkt myokardu či cévní příhoda mozková.

Jak bylo uvedeno, k významným produktům makrofágů a neutrofilů v nestabilním sklerotickém plátu patří myeloperoxidáza (MPO). Podporuje zánětlivou reakci a podílí se také na progresi aterosklerózy; část enzymu je rovněž uvolněna do krevního oběhu. Její tvorba v aktivovaných leukocytech je stimulována produktem makrofágů, ale i fibroblastů, T-lymfocytů a endotelových buněk, zvaným granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) [26]. Její stanovení je tedy ukazatelem přítomnosti nestabilního plátu a jak se ukázalo, tedy i horší prognózy nemocných ve srovnání s těmi, u kterých nebyla plazmatická hladina MPO zvýšena. V tomto smyslu hovoří i Doporučení České společnosti klinické biochemie ke stanovení biochemických markerů poškození myokardu [10].

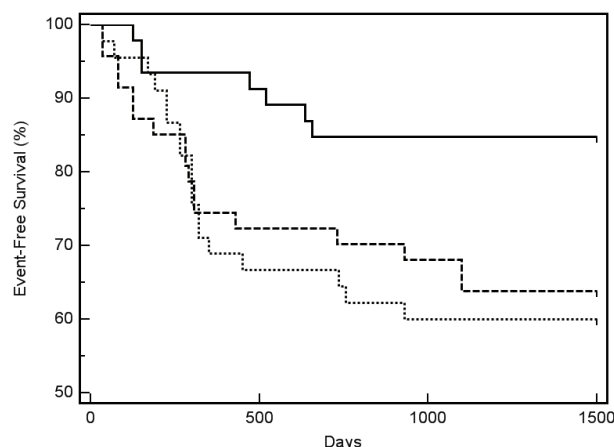
Zhang et al. tak zjistili u 156 nemocných s koronárním onemocněním srdce významně vyšší hladinu MPO v krvi než u kontrol bez známek onemocnění ( $p < 0,001$ ) [29]. Biasucci et al. srovnávali nemocné se stabilní a nestabilní anginou pectoris (AP); skupina nemocných s nestabilní AP měla významně nižší koncentraci MPO v leukocytech ( $p < 0,01$ ) [4]. K podobným výsledkům došli i Buffo et al. [6], také jejich nemocní s nestabilní AP měli nižší koncentraci MPO v leukocytech než osoby se stabilní AP ( $p < 0,05$ ). Autoři nález vysvětlují vyplavením MPO z leukocytů při jejich aktivaci. Düzgünçinar et al. popsali významně vyšší hladinu plazmatické MPO u osob s koronograficky potvrzeným nálezem zúžení koronárních arterií ve srovnání s osobami, kde zúžení nebylo prokázáno (4,27  $\mu\text{g/l}$  vs 2,93  $\mu\text{g/l}$ ,  $p < 0,002$ ) [8]. Hladina MPO lépe korelovala s tíží onemocnění než celkový a HDL-cholesterol. Kubala et al. u osob se stabilním symptomatickým koronárním onemocněním srdce nenalezli zvýšenou koncentraci MPO v krvi; popsali pozitivní korelaci MPO s koncentrací C-reaktivního proteinu (CRP) a fibrinogenu [14].

Baldus et al. vyšetřili koncentraci MPO v séru 1090 osob s akutním koronárním syndromem; nemocní se zvýšenou koncentrací MPO měli i vyšší riziko další kardiovaskulární příhody během šesti-měsíčního sledování ( $p < 0,01$ ) [3]. Sérové hladiny MPO identifikovaly nemocné se zvýšeným rizikem i ve skupině osob s normální hladinou kardiálního troponinu T. K podobným zjištěním došli Brennan et al. [5]. V jejich skupině 604 osob s bolestí na hrudi představoval nárůst MPO zvýšení rizika infarktu myokardu (IM) i při negativním troponinu. MPO predikovala velké koronární příhody během 30 dnů a 6 měsíců po vyšetření; odds ratio (OR) pro nejvyšší kvartil bylo 4,1 (95% CI 2–8,4). Mocatta et al. našli významně vyšší hladinu MPO u 512 osob přijatých pro akutní IM ve srovnání se zdravými kontrolami ( $p < 0,001$ ); hodnoty MPO vyšší než medián predikovaly mortalitu (OR = 1,8, 95% CI 1–3); ještě vyšší mortalitu měli nemocní se současně zvýšenou

hodnotou NT-proBNP a sníženou ejekční frakcí levé srdeční komory (LVEF) [19]. Meuwesse et al. vyšetřili přes 3000 osob z obecné populace; MPO byla významně vyšší u těch jedinců, u nichž se do osmi let projevilo koronární onemocnění srdce a MPO korelovala s hladinou CRP i počtem leukocytů. Predikce platila i pro nemocné s nízkým LDL a vysokým HDL-cholesterolem a hladinou CRP < 2 mg/l [18]. Morrow et al. sledovali 1524 nemocných s akutním koronárním syndromem. Pacienti se zvýšenou hladinou MPO při příjmu měli zvýšené riziko nefatálního IM a opakované hospitalizace pro akutní koronární syndrom do 30 dnů; predikce zůstala významná i po adjustaci na věk, diabetes, předchozí koronární onemocnění, srdeční selhání CRP, cTnI a sCD40. Při delším sledování (180 dní) však OR kleslo z průměrné hodnoty 2,10 na 1,26 [20]. Ndrepepa et al. zjistili, že z 680 osob s angiograficky potvrzeným koronárním onemocněním srdce měli nejvyšší sérovou hladinu MPO jedinci s akutním IM s elevací ST-segmentu (medián 129,5 µg/l), pak následovali nemocní s non-ST elevated IM (99,5 µg/l) a nejnižší hladinu MPO měly osoby se stabilním koronárním onemocněním srdce (61,2 µg/l) [21]. Podle Stefanescu et al. je sérová hladina MPO prediktorem celkové mortality osob se stabilním koronárním onemocněním srdce (OR 1,96, 95% CI 1,02–3,76); ve studii bylo sledováno 328 osob po dobu 3,5 roku [25]. Apple et al. našli u 457 nemocných se symptomy akutní koronární příhody jen nevýznamně vyšší pravděpodobnost, že zvýšená MPO predikuje další koronární příhodu ( $p < 0,09$ ); ve spojení s vyšetřením cTnI však vyšší hladina MPO předpověděla další koronární příhodu u 45 % nemocných [2].

Zvýšená hladina MPO byla pozorována i u osob se srdečním selháním. Tang et al. našli u 102 osob se srdečním selháním (LVEF < 50 %) téměř šestkrát vyšší sérovou hladinu MPO ve srovnání se zdravými kontrolami ( $p < 0,0001$ ); její hladina pozitivně korelovala s koncentrací BNP ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,0001$ ) [27]. V jiné studii Tang et al. zjistili, že u 140 nemocných se selháním srdce (LVEF < 30 %) předpovídala hladina MPO jejich dlouhodobé vyhlídky na přežití [28]. Nemocní s hladinou MPO v 1. tercilu měli významně delší přežití než pacienti s MPO ve 2. a 3. tercilu (obr. 3). Při hodnocení pomocí ROC pro budoucí nežádoucí příhody byla AUC pro MPO 66 %, při kombinaci s hladinou BNP se zvýšila na 70 %. Rovněž podle Ng et al. má hladina MPO význam pro posouzení přítomnosti srdečního selhání (ROC pro MPO byla 90,9 %, pro NT-proBNP 83,9 %) [22].

Můžeme tedy shrnout, že myeloperoxidáza představuje slibný marker přeměny stabilního aterosklerotického plátu na plát nestabilní, vulnerabilní. Protože právě nestabilní plát hrozí rupturou s následujícím nárůstem trombu a rychlým uzávěrem postižené tepny, může se zvýšená plazmatická koncentrace MPO stát důležitým testem upozorňujícím na nemocné ohrožené akutní cévní příhodou a zároveň ukazatelem nepříznivé prognózy těchto osob.



**Fig. 3.** Kaplan-Meier analysis of all-cause death of patients with heart failure depending on their pre-study serum MPO concentration (1<sup>st</sup> tertile – continuous line, 2<sup>nd</sup> tertile – dashed line, 3<sup>rd</sup> tertile – dotted line; according to Tang et al., 2007)

## Literatura

1. **Abu-Soud, H. M., Hazen, S. L.** Nitric oxide modulates the catalytic activity of myeloperoxidase. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, p. 5425–5430.
2. **Apple, F. S., Pearce, L. A., Chung, A., Ler, R., Murakami, M. M.** Multiple biomarker use for detection of adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. *Clin. Chem.*, 2007, 53, 5, p. 874–881.
3. **Baldus, S., Heeschen, C., Meinertz, T., Zeiher, A. M., Eiserich, J. P., Münzel, T. et al.** Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2003, 108, 12, p. 1440–1445.
4. **Biasucci, L. M., D'Onofrio, G., Liuzzo, G., Zini, G., Monaco, C., Caligiuri, G. et al.** Intracellular neutrophil myeloperoxidase is reduced in unstable angina and acute myocardial infarction, but its reduction is not related to ischemia. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1996, 27, 3, p. 611–616.
5. **Brennan, M. L., Penn, M. S., van Lente, F., Nambi, V., Shishebor, M. H., Aviles, R. J. et al.** Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, 17, p. 1595–1604.
6. **Buffo, A., Biasucci, L. M., Liuzzo, G., D'Onofrio, G., Crea, F., Maseri, A.** Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, 1, p. 5–12.
7. **Datwyler, A. S., Hsu, S. C., Matias, M. S., Pacienti, D. P., Shih, J., Pucci, D. L.** Evaluation of the ARCHITECT® Myeloperoxidase (MPO) assay in development. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 45, 2007, Special Suppl., p. S228 (Abstract).
8. **Düzgünçinar, O., Yavuz, B., Hazirolan, T., Deniz, A., Tokgözoğlu, S. L., Akata, D. et al.** Plasma myeloperoxidase is related to the severity of coronary artery disease. *Acta Cardiol.*, 2008, 63, 2, p. 147–152.
9. **Fiedler, T. J., Davey, C. A., Fenna, R. E.** X-ray crystal structure and characterization of halide-binding sites of human myeloperoxidase at 1.8 Å Resolution. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 16, p. 11964–11971.
10. **Friedecký, B., Engliš, M., Franeková, J., Jabor, A., Kratochvíla, J., Schneiderka, P., Tichý, M., Zima, T.** Doporučení České společnosti klinické biochemie ke stanovení biochemických

- markerů poškození myokardu. *Klin. Biochem. Metab.*, 2008, 16, 1, p. 50–55.
11. **Galiasevic, S., Saed, G. M., Diamond, M. P., Abu-Soud, H. M.** Myeloperoxidase up-regulates the catalytic activity of inducible nitric oxide synthase by preventing nitric oxide feedback inhibition. *PNAS*, 2003, 100, 25, p. 14766–14771.
  12. **Hansson, M., Olsson, I., Nauseef, W. M.** Biosynthesis, processing, and sorting of human myeloperoxidase. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2006, 445, 2, p. 214–224.
  13. **Kalinski, T., Jentsch-Ullrich, K., Fill, S., Känig, B., Costa, S. D., Roessner, A.** Lethal candida sepsis associated with myeloperoxidase deficiency and pre-eclampsia. *APMIS*, 2007, 115, 7, p. 875–880.
  14. **Kubala, L., Lu, G., Baldus, S., Berglund, L., Eiserich, J. P.** Plasma levels of myeloperoxidase are not elevated in patients with stable coronary artery disease. *Clin. Chim. Acta*, 2008, 394, 1–2, p. 59–62.
  15. **Kutter, D., Devaquet, P., Vanderstocken, G., Paulus, J. M., Marchal, V., Gothot, A.** Consequences of total and subtotal myeloperoxidase deficiency: risk or benefit? *Acta Haematol.*, 2000, 104, 1, p. 10–15.
  16. **Lanza, F.** Clinical manifestation of myeloperoxidase deficiency. *J. Mol. Med.*, 1998, 76, 10, p. 676–681.
  17. **Marchetti, C., Patriarca, P., Solero, G. P., Baralle, F. E., Romano, M.** Genetic studies on myeloperoxidase deficiency in Italy. *Jpn. J. Infec. Dis.*, 2004, 57, 5, p. S10–12.
  18. **Meuwese, M. C., Stres, E. S., Hazen, S. L., van Miert, J. N., Kuivenhoven, J. A., Schaub, R. G. et al.** Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, 50, 2, p. 159–165.
  19. **Mocatta, T. J., Pilbrow, A. P., Cameron, V. A., Senthilmohan, R., Frampton, C. M., Richards, A. M. et al.** Winterbourn CC: Plasma concentrations of myeloperoxidase predict mortality after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, 49, 20, p. 1993–2000.
  20. **Morrow, D. A., Sabatine, M. S., Brennan, M. L., de Lemos, J. A., Murény, S. A., Ruff, C. T. et al.** Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18. *Eur. Heart J.*, 2008, 29, 9, p. 1096–1102.
  21. **Ndrepepa, G., Braun, S., Mehilli, J., von Beckerath, N., Schömig, A., Kastráti, A.** Myeloperoxidase level in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2008, 38, 2, p. 90–96.
  22. **Ng, L. L., Pathik, B., Loke, I. W., Square, I. B., Davies, J. E.** Myeloperoxidase and C-reactive protein augment the specificity of B-type natriuretic peptide in community screening for systolic heart failure. *Am. Heart J.*, 2006, 152, 1, p. 94–101.
  23. **Nunoi, H., Kohi, F., Kajiwara, H., Suzuki, K.** Prevalence of inherited myeloperoxidase deficiency in Japan. *Microbiol. Immunol.*, 2003, 47, 7, s. 527–531.
  24. **Podrez, E. A., Abu-Soud, H. M., Hazen, S. L.** Myeloperoxidase-generated oxidants and atherosclerosis. *Free. Rad. Biol. Med.*, 2000, 28, 12, p. 1717–1725.
  25. **Stefanescu, A., Braun, S., Ndrepepa, G., Koppa, T., Pavaci, H., Mehilli, J.** Prognostic value of plasma myeloperoxidase concentration in patients with stable coronary artery disease. *Am. Heart J.*, 2008, 155, 2, p. 356–360.
  26. **Sugiyama, S., Okada, Y., Sukhova, G. K., Virmani, R., Heinecke, J. W., Libby, P.** Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes. *Am. J. Pathol.*, 2001, 158, 3, p. 879–891.
  27. **Tang, W. H., Brennan, M. L., Philips, K., Tong, W., Mann, S., van Lente, F., Hazen, S. L.** Plasma myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 2006, 98, 6, p. 796–799.
  28. **Tang, W. H., Tong, W., Troughton, R. W., Martin, M. G., Shrestha, K., Borowski, A. et al., Jasper, S., Hazen, S. L., Klein, A. L.** Prognostic value and echocardiographic determinants of plasma myeloperoxidase levels in chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, 49, 24, p. 2364–2370.
  29. **Zhang, R., Brennan, M. L., Fu, X., Aviles, R. J., Pearce, G. L., Penn, M. S. et al.** Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA*, 2001, 286, 17, p. 2136–2142.

Práce byla podpořena společností Abbott Laboratories, s.r.o., Praha

Do redakce došlo 24. 7. 2008.

Adresa pro korespondenci:

Prof. MUDr. Jaroslav Racek, DrSc.

Ústav klinické biochemie a hematologie LF UK a FN

Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

e-mail: racek@fnplzen.cz

## Zařazení časopisu *Klinická biochemie a metabolismus* do pozitivního seznamu

Časopis *Klinická biochemie a metabolismus* je od 20. června 2008 zařazen do seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v České republice (tzv. pozitivní seznam). Tento seznam bude poradním orgánem vlády České republiky, Radou pro výzkum a vývoj bude využíván při hodnocení výsledků výzkumu a vývoje podporovaných z veřejných prostředků, které jsou vykazovány jako články v českém odborném periodiku.