

Ateroskleróza jako chronický zánět cévní stěny

Jaroslav Racek

*Ústav klinické biochemie a hematologie
LF UK a FN Plzeň*

Úvod



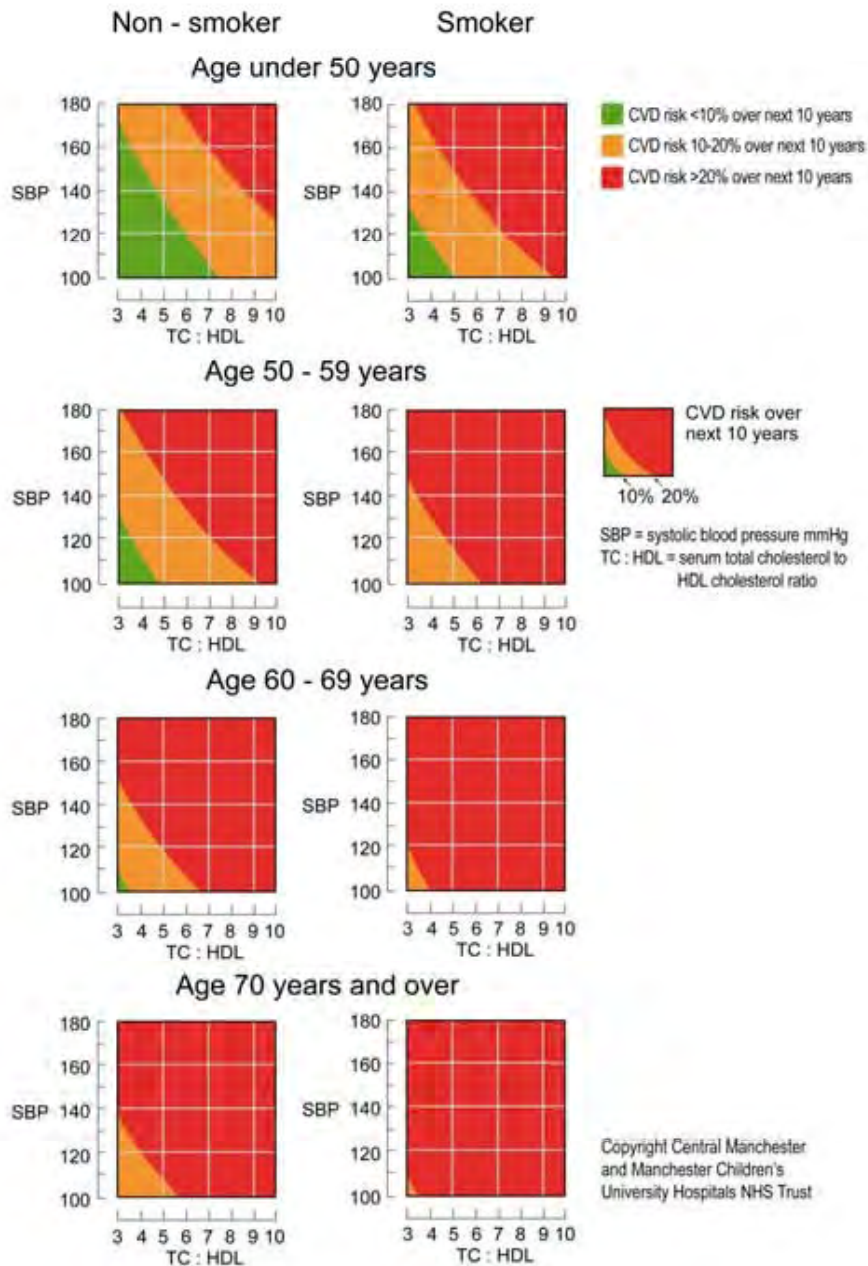
Výpočet rizika kardiovaskulárního onemocnění

- Nejužívanější Framinghamské skóre rizika
- Ukazuje riziko, že osoba prodělá v následujících 10 letech závažnou kardiovaskulární příhodu
- Počítá s nezávažnějšími rizikovými faktory, které předpovídají 90 % rizika
- Podle zjištěného rizika přistupujeme k nemocnému

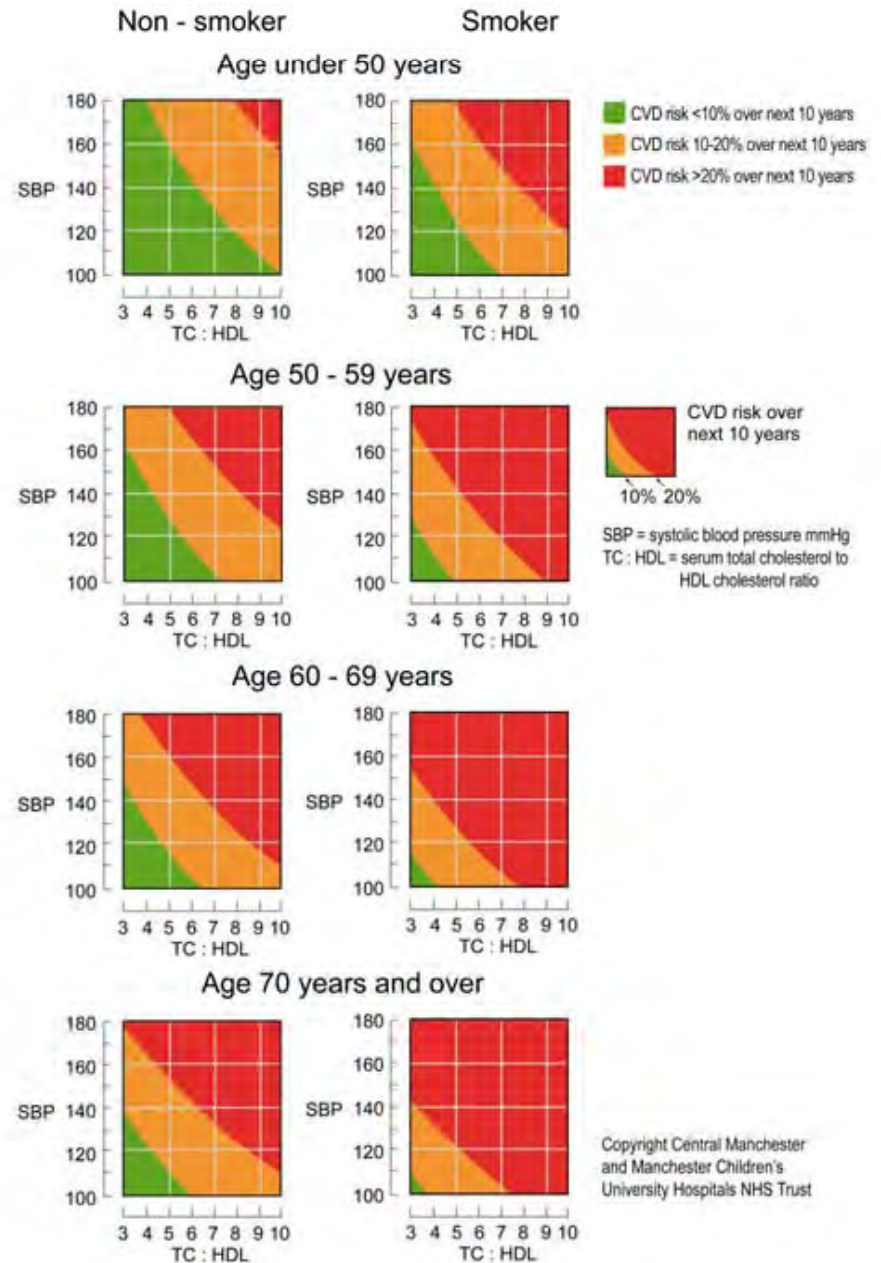
Kritéria (užité rizikové faktory)

- Pohlaví
- Věk (nehodnoceno pro věk < 35 a >74 r.)
- Celkový cholesterol
- HDL-cholesterol
- Krevní tlak
- Přítomnost diabetu mellitu
- Kouření

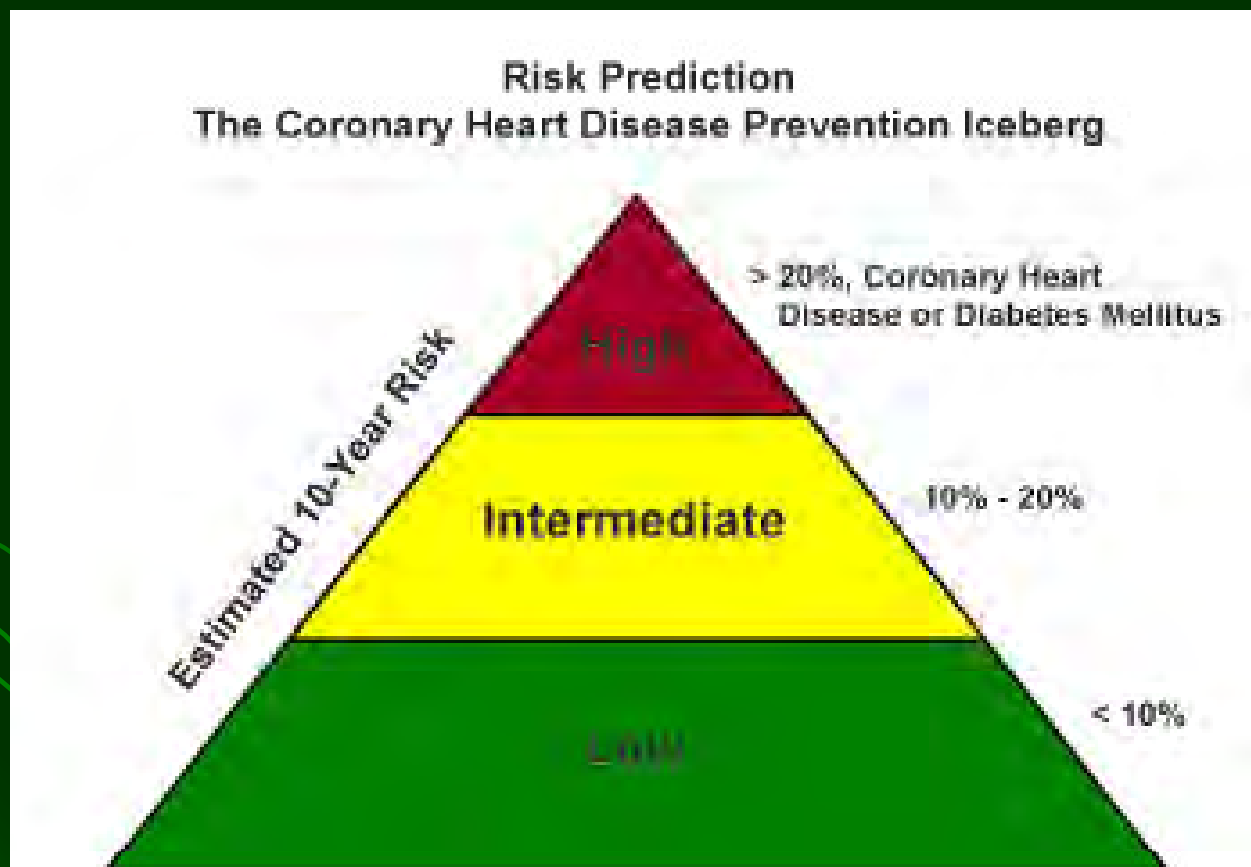
Nondiabetic Men



Nondiabetic Women



Výsledek – předpověď 10-letého rizika



Přístup k pacientům podle spočítaného rizika

Riziko

- **> 20 %** – změna životosprávy, léčba statiny či jinými hypolipidemiky
- **< 10 %** – kontrola rizika po 5 letech
- **10 – 20 %** – **Co s nimi? Podle čeho rozhodnout o sledování či léčbě? Je nějaký jiný biomarker, který o tom rozhodne? Patří sem 25 – 40 % populace!**

Ateroskleróza je zánět cévní stěny
Čím je vyvolán?

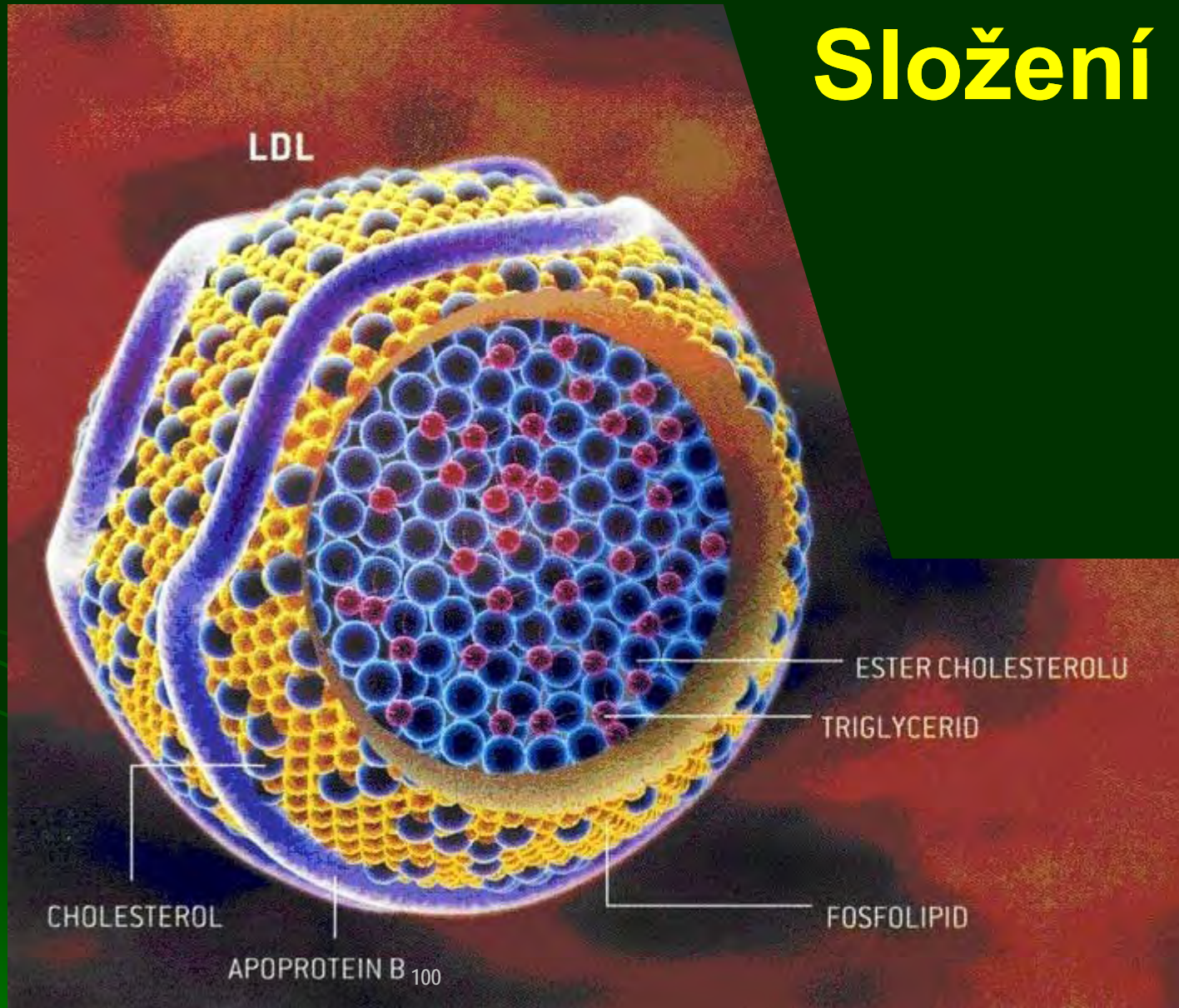


Kruciální úloha oxidovaných (modifikovaných) LDL

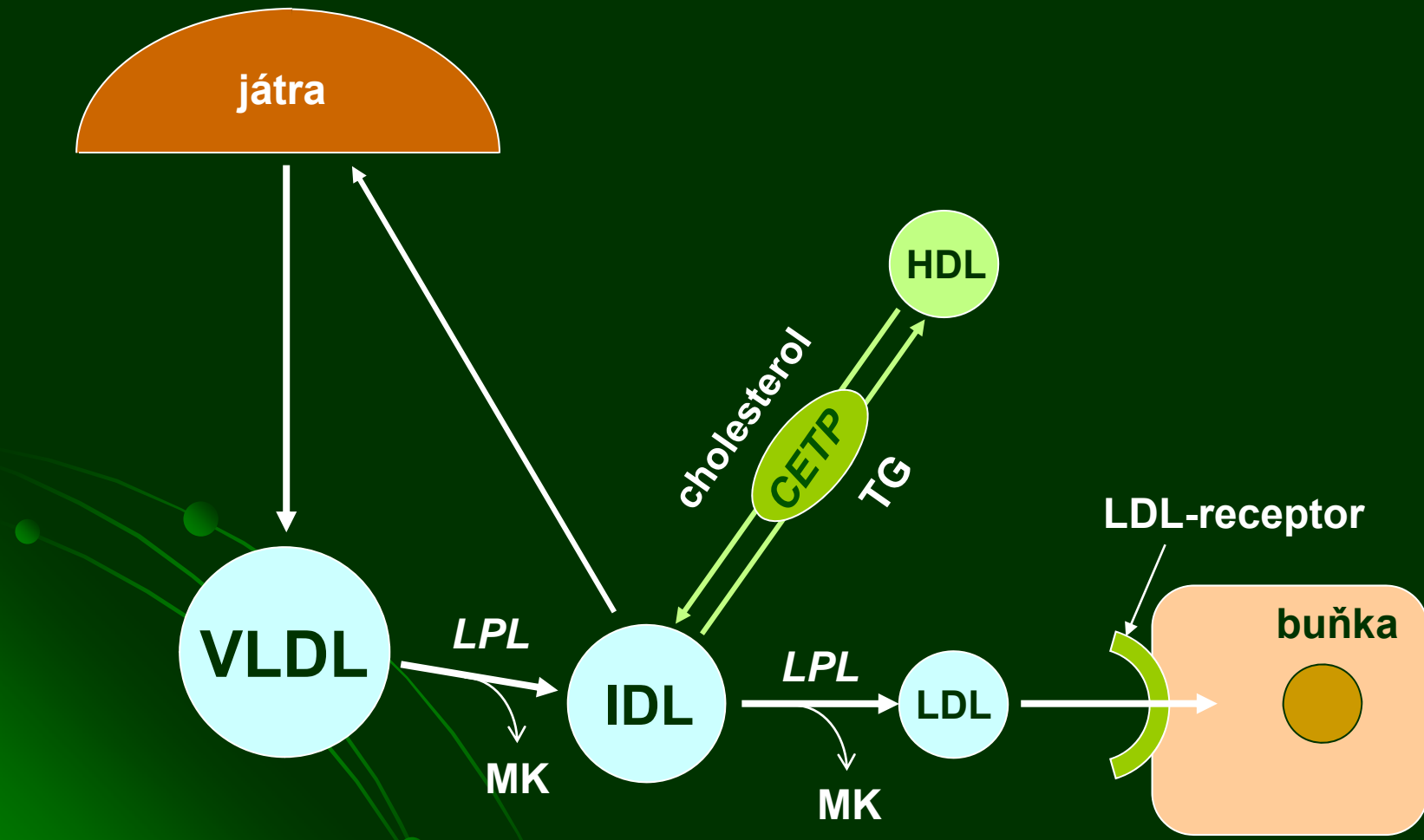
Vývoj znalostí o významu cholesterolu v aterogenezi

- Celkový cholesterol
- Úloha LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu
- LDL částice jsou však fyziologické a samy o sobě nejsou aterogenní
- Jak se tedy aterogenními stávají?

Složení LDL



Metabolismus VLDL, IDL a LDL



Receptory však nepoznají LDL se změněnou strukturou

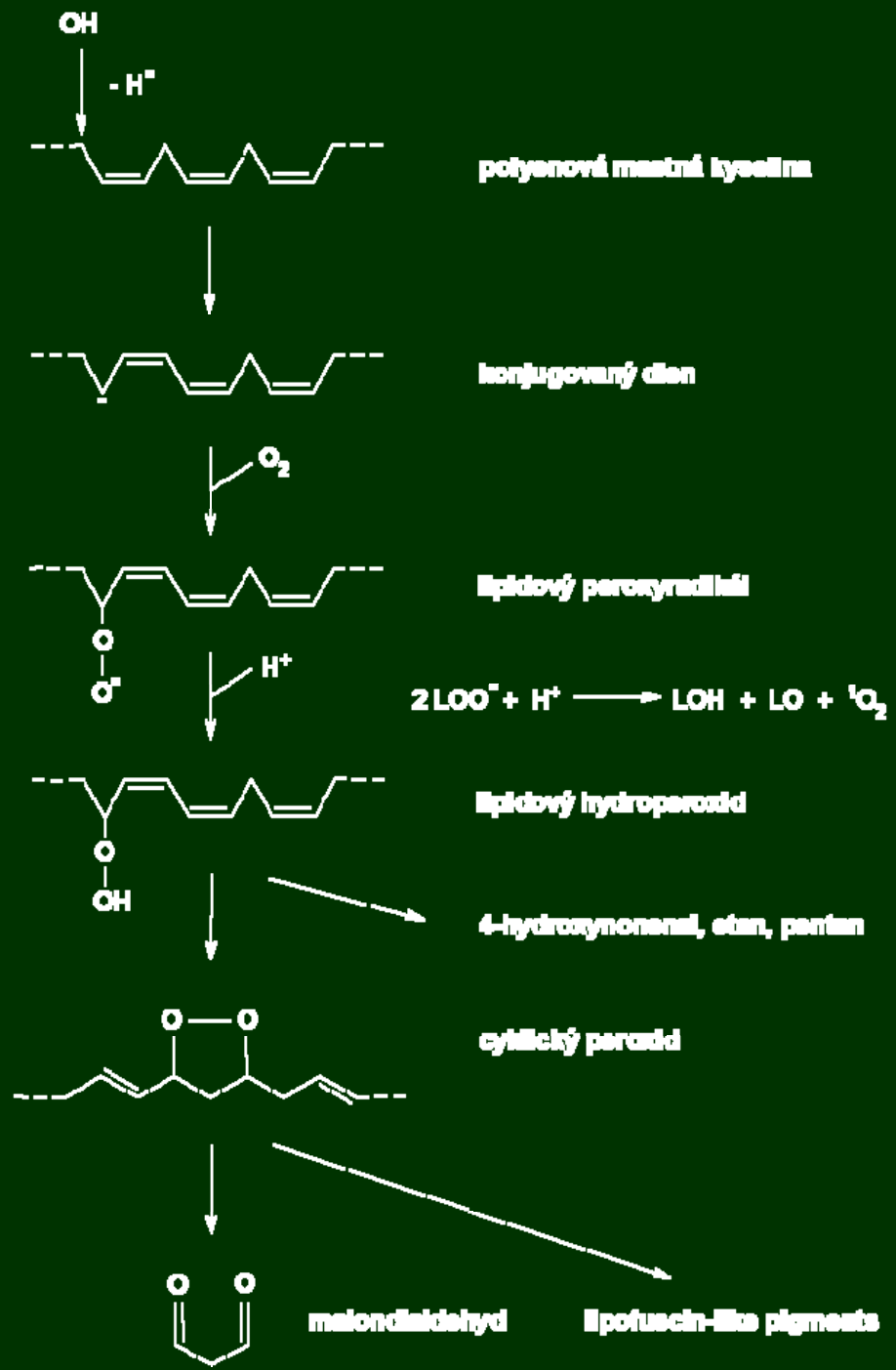
- **Glykací** – vazba glukózy na ϵ -aminoskupinu lyzinu (diabetici)
- **Oxidací** (reaktivními formami kyslíku; zde se uplatňuje zejména $\cdot\text{OH}$ vznikající působením přechodných kovů a kyselina chlorná – vzniká z H_2O_2 činností myeloperoxidázy)

Oba procesy se navzájem podporují a kombinují, hovoří se o **glykooxidaci**

Modifikace LDL oxidací

- **Oxidace fosfolipidů**
- **Oxidace cholesterolu** (hlavně na C7) → oxysteroly
- **Oxidace ApoB**
- **Oxidace vícenenasycených mastných kyselin (PUFA)** – součást TG, Chol i PL; při ní vznikají → konjugované dieny a lipidové hydroperoxy; po vyčerpání vitamínu E → 3 až 9-uhlíkové fragmenty, reaktivní aldehydy – malondialdehyd (MDA), 4-OH-nonenal aj.
- **Vazba MDA na aminokyseliny ApoB** (vzniká MDA-LDL)

Schéma lipoperoxidace



Oxidace LDL

- **Probíhá hlavně v cévní stěně** (v plazmě je vysoká koncentrace antioxidantů)
 - **Malé denzní LDL (sdLDL)** pronikají endotelem nejsnáze a jsou nejvíce náchylné k oxidaci
 - **oxLDL**
 - se stávají **antigenními** (prokazují se AboxLDL)
 - **nejsou rozpoznávány LDL-receptory**
 - **vážou se na scavengerové receptory** aktivovaných monocytů (makrofágů) v cévní stěně a vznikají tak **pěnové buňky** – prvé stadium aterosklerózy
- **samy však mají biologické účinky**

Biologické účinky oxLDL

- **Stimulují uvolnění M-CSF** (monocyte colony stimulating factor) → diferenciaci monocytů na makrofágy
- **Indukují proliferaci hladkých svalů cévní stěny**
- **Vyvolávají poškození endotelových buněk až jejich apoptózu; dostávají se do něj prostřednictvím LOX-1** (lectin-like oxidized LDL receptor 1), jehož exprese je stimulována působením oxLDL
- **Snižují expresi genu pro endotelovou NOS (eNOS)**
- **Stimulací tvorby matrix metaloproteináz (MMP) 1, 3 a 9 způsobují destabilizaci plátu**
- **Indukují adhezi trombocytů a snižují fibrinolýzu**

Biologické účinky oxLDL

- **Podporují oxidační stres** upregulací složek systému renin-angiotenzin (ACE, angiotensin II type 1 receptor)



Prozánětlivé účinky oxLDL

- stimulace **produkce volných radikálů**
- stimulace **exprese CD40** (významný pro imunitní a zánětlivou odpověď T i B lymfocytů)
- **podpora adheze leukocytů** (prostřednictvím adhezních molekul a chemokinů)
- **upregulace zánětlivých genů** (pro IL-6, TNF- α , CRP, fibrinogen)
- **vznik imunokomplexů** (s AboxLDL) vede rovněž k buněčné zánětlivé odpovědi

Biologické účinky oxLDL

zprostředkovány aktivací transkripčních faktorů
a následnou zvýšenou genovou expresí

- **AP1** (activator protein 1) – kontroluje expresi IL-1 a TNF- α v buňkách hladkých svalů cévní stěny
- **NF- κ B** (nuclear factor κ of B cells) – stimuluje expresi zánětlivých cytokinů, chemokinů, adhezních molekul aj.
- **STAT1/3** (signal transducer and activator of transcription) – podporuje expresi cytokinů a růstových faktorů
- **HIF1** (hypoxia-inducible factor 1) – kontroluje expresi angiogenního růstového faktoru VEGF a PAI-1
- **Sp1** (specific protein 1) – reguluje expresi zánětlivých cytokinů a adhezních molekul ICAM-1 a VCAM-1

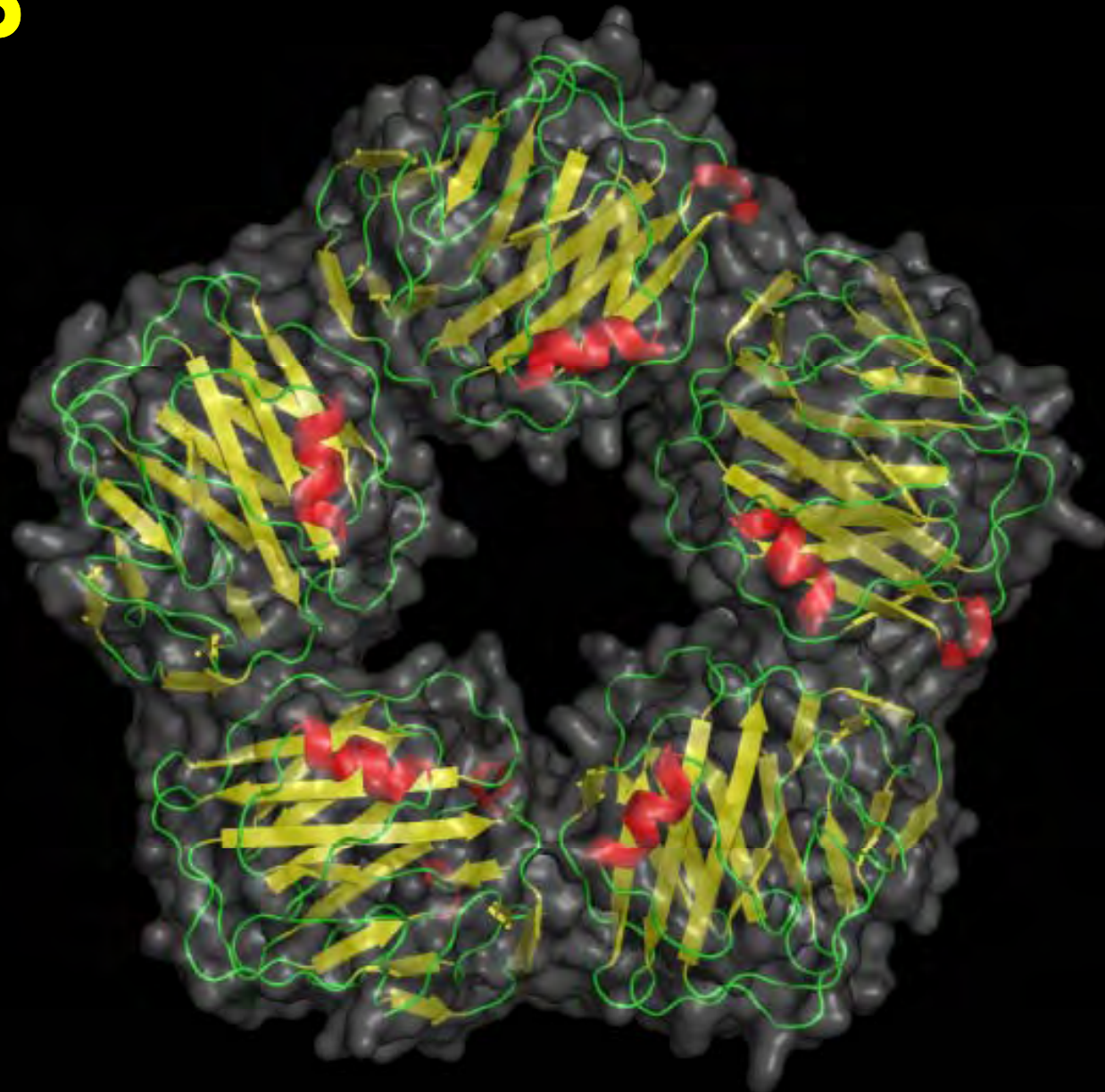


Jak se záněť projevuje?

Nejběžněji sledovaný marker zánětu:

- **C-reaktivní protein (CRP)**, měřený hypersenzitivní metodou (**hsCRP**)
- Tato metoda je známa již řadu let, v poslední době však došlo k její renesanci („**Is hsCRP back on board?**“)
- CRP je nejen marker zánětu, ale může sám působit proaterogenně!

CRP



CRP

- Patří mezi tzv. **pentraxiny**
- Je to **pentamer** o M_r **117 kDa**
- Vzniká především **v játrech**, ale také v endotelu a na jiných místech organismu
- Hlavním stimulem jeho syntézy je **IL-6** za synergistického působení **IL-1**
- **Funkce CRP** v lidské fyziologii je **neznámá**

Hladiny CRP u osob bez klinických známek zánětu

- Musí se měřit **hypersenzitivní metodou (hsCRP)**
- Splňuje **požadavky na biomarker**:
 - stabilní, snadno stanovitelný, možnost automatizace
 - definovány biologické vlastnosti (senzitivita, specifita) na příslušné populaci)
 - terapeutické ovlivnění následováno i změnou rizika
- Normální hodnota **do 1 mg/l**
- Hladina **nad 3 mg/l** při absenci známek zánětu hovoří o riziku aterosklerózy

**Je CRP biomarker aterosklerózy
nebo se přímo účastní
aterotrombotického procesu?**

**“Bystander or active participant
in atherogenesis?”**

**“Predictive test or therapeutic
target?”**

Proaterogenní působení CRP

- **Snižuje účinek endotelové syntázy oxidu dusnatého (eNOS)**

- snižuje transkripci (mRNA)

- inhibuje enzym

- enzym navíc místo NO produkuje superoxid

Tím CRP přispívá k **vazokonstrikci**, **agregaci trombocytů** a **proliferaci buněk cévní stěny** (známky endotelové dysfunkce!)

Proaterogenní působení CRP

- **Indukuje expresi**

- **MCP-1** (monocyte chemoattractic protein 1)
- **ICAM** (inter-cellular adhesion molecule 1)
- **VCAM** (vascular adhesion molecule 1)
- **E-selektinu** (endothelial adhesion molecule)
- **IL-8** (interleukin 8)

Výsledkem je **zvýšení adheze aktivovaných monocytů k endotelu**

Proaterogenní působení CRP

- **Zvyšuje genovou expresi PAI-1** (plasminogen activator inhibitor 1)
- **Inhibuje aktivitu tPA** (tissue plasminogen activator) zvýšenou tvorbou prozánětlivých cytokinů
- **Snižuje tvorbu prostacyklinu**
- Těmito mechanismy působí **prokoagulačně**
- **Podporuje vznik reaktivních forem kyslíku:** zvyšuje expresi NADPH-oxidázy (→ superoxid) a myeloperoxidázy (→ kyselina chlorná)

Proaterogenní působení CRP

- **Reaktivní formy kyslíku vedou ke vzniku oxidovaných LDL, CRP navíc:**
- **Stimuluje tvorbu LOX-1** (lectin-like oxLDL receptor) na povrchu endotelu a tím zvýšený příjem oxLDL
- **CRP snižuje expresi ABCA1 a ABGA1**, membránových transportérů, nezbytných pro výdej cholesterolu z buněk a reverzní transport cholest.
- **CRP stimuluje tvorbu AT1-R** (angiotensin II type 1 receptor); ten podporuje migraci a proliferaci buněk hladkých svalů cévní stěny

Studie JUPITER

Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin

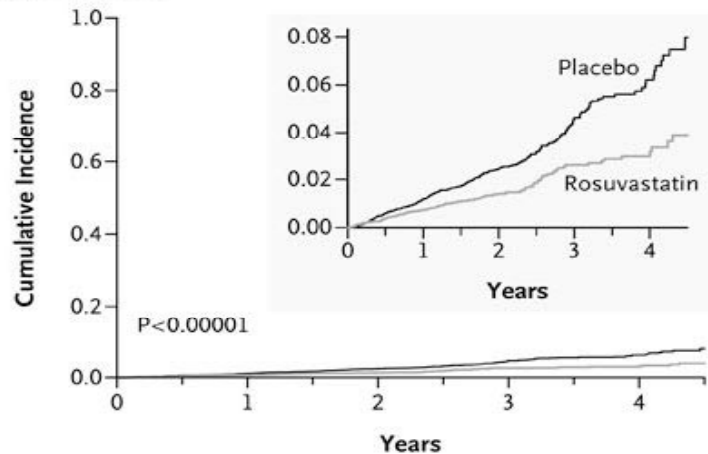
- Cílem studie bylo zjistit, zda zjevně zdraví jedinci mají užitek z léčby statiny
- Zahrnuto 17 802 jedinců z 26 zemí světa (m > 50 let, ž > 60 let) s LDL-ch < 3,4 mmol/l a CRP ≥ 2 mg/l
- Bez zjevných známek kardiovaskulárního onemocnění

Studie JUPITER

- Užívali rosuvastatin 20 mg/d či placebo
- Primárním cílem byl sledovat **výskyt první velké kardiovaskulární příhody**:
 - infarkt myokardu
 - cévní příhoda mozková
 - nutnost arteriální revaskularizace
 - hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris
 - smrt z kardiovaskulární příčiny

Výsledek studie JUPITER

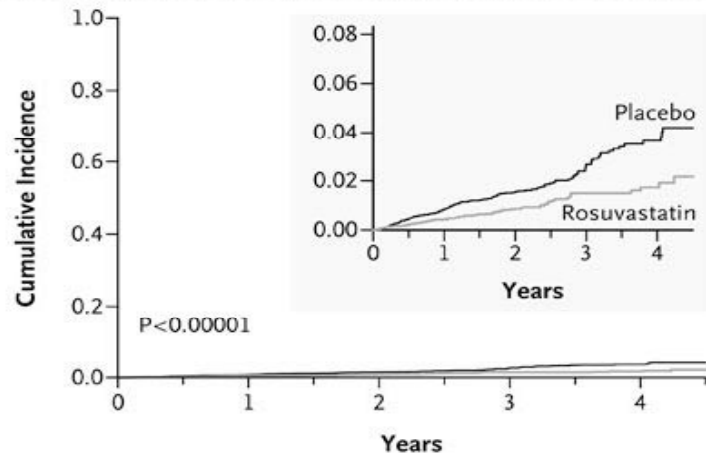
A Primary End Point



No. at Risk

Rosuvastatin	8901	8631	8412	6540	3893	1958	1353	983	538	157
Placebo	8901	8621	8353	6508	3872	1963	1333	955	531	174

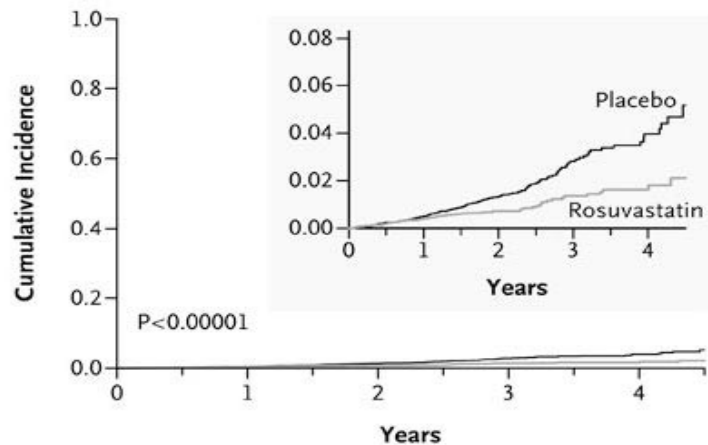
B Myocardial Infarction, Stroke, or Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk

Rosuvastatin	8901	8643	8437	6571	3921	1979	1370	998	545	159
Placebo	8901	8633	8381	6542	3918	1992	1365	979	547	181

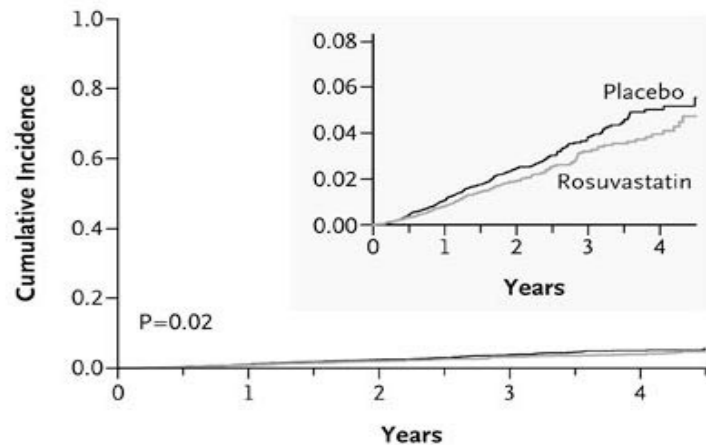
C Revascularization or Hospitalization for Unstable Angina



No. at Risk

Rosuvastatin	8901	8640	8426	6550	3905	1966	1359	989	541	158
Placebo	8901	8641	8390	6542	3895	1977	1346	963	535	176

D Death from Any Cause



No. at Risk

Rosuvastatin	8901	8847	8787	6999	4312	2268	1602	1192	676	227
Placebo	8901	8852	8775	6987	4319	2295	1614	1196	681	246

Výsledek studie JUPITER byl tak příznivý, že

- studie byla ukončena předčasně (medián sledování 1,9 roku).
- Důvodem vysoce významná redukce výskytu prvé velké kardiovaskulární příhody:

Hazard ratio = 0,56

(95% CI: 0,46 – 0,69; $p < 0,000001$)

- Výsledky příznivé i u osob ($n = 6\ 000$), které kromě $\text{CRP} \geq 2 \text{ mg/l}$ neměly žádný jiný rizikový faktor!

Závěry

- Podávání statinů má příznivé účinky i u osob s normálním spektrem lipidů a bez dalších rizikových faktorů, ale se zvýšeným hsCRP
- Výsledek studie JUPITER ukazuje, že zánětlivá složka se významně podílí na aterogenezi a její útlum má příznivý účinek
- hsCRP by mohl být biomarker, užitečný při rozhodování o přístupu k osobám se středním rizikem (10 – 20 %)

Děkuji za pozornost



racek@fnplzen.cz