

Autoantitestek mechanizmusok akut koronária szindrómában

Soltész Pál,
Veres Katalin,
Laczik Renáta,
Csípő István,
Lakos Gabriella,
Sipka Sándor,
Szodoray Péter,
Szegedi Gyula

Debreceni Egyetem Orvos- és
Egészségtudományi Centrum,
Belgyógyászati Intézet,
III. Belgyógyászati Klinika,
Angiológia- és
Intenzív Terápiás Részleg,
Debrecen

Levelezési cím:
Dr. Soltész Pál
4004 Debrecen,
Móricz Zsigmond krt. 22.
Tel.: (06-20) 978-5342
Fax: (06-52) 414-969
E-mail: soltesz@iibbel.dote.hu

Kulcsszavak:

akut koronária szindróma,
foszfolipid ellenes antitestek,
 β_2 -glikoprotein-I ellenes
antitestek, oxidált LDL ellenes
antitestek

Keywords:

acute coronary syndrome,
antiphospholipid antibodies,
antibodies to β_2 -glycoprotein-I,
antibodies to oxidized low
density lipoprotein

Az antifoszfolipid antitestek előfordulását és az oxidált LDL ellenes antitestek klinikai eseményekkel kapcsolatos összefüggését elemeztük akut koronária szindrómás betegcsoportokban (111 akut koronária szindrómás betegben antifoszfolipid antitestet, 34 akut koronária szindrómás betegben anti-oxLDL antitestet mértünk). A terápia megkezdése előtt nyert perifériás vérmintákból ELISA-val történt az antitestértékek meghatározása. Az anti- β_2 -glikoprotein-I antitestek gyakorisága az akut koronária szindrómában jelentősen magasabb (14,4%), mint a kontrollokban (2%), továbbá ez bizonyult a leggyakoribb antifoszfolipid antitestnek. Az anti-oxLDL antitestek szintje lényegesen magasabb a hospitalizáció alatt szövődményes lefolyást mutatókban, mint a szövődménymentesekben. Ezek alapján az anti- β_2 -glikoprotein-I és az anti-oxLDL antitestek szerepe felvetődik az akut koronária szindróma trombotikus folyamataiban. Az anti- β_2 -glikoprotein-I antitest pozitív betegeknél a megelőző stroke előfordulása szignifikánsan gyakoribb, amely a szekunder antitrombotikus prevenció fontosságára utal. Az anti-oxLDL antitestek titer emelkedése prediktív értékkel bírhat az akut koronária szindróma szövődményes lefolyásában, amelynek igazolására további vizsgálatokat indítottunk el.

Auto-antibodies in acute coronary syndrome. The authors examined the presence of antiphospholipid antibodies and evaluated the effect of antibodies to oxidized LDL on the clinical outcome in acute coronary syndrome. (We measured antiphospholipid antibodies in 111 patients with acute coronary syndrome and antibodies to oxidized LDL in 34 patients with acute coronary syndrome.) The evaluation of antibodies from peripheral blood samples was performed by ELISA. The frequency of antibodies to β_2 -glycoprotein I was significantly higher (14.4%), than the presence of these antibodies in a healthy control group (2%). Antibodies to oxidized LDL were significantly higher in acute coronary syndrome patients with unstable clinical state than acute coronary syndrome patients with stable clinical state during the hospitalization. The authors emphasize the possible role of anti- β_2 -glycoprotein I antibodies and anti-oxLDL antibodies in thrombotic processes and consequential clinical events in acute coronary syndrome. The previous ischemic stroke was significantly more frequent in patients positive for circulating antibodies against β_2 -glycoprotein I, therefore the presence of this thrombophilic factor in acute coronary syndrome emphasizes the importance of secondary antithrombotic prevention. Our findings support the idea that elevation of the level of antibodies to oxidized LDL may play a pivotal role as a predictor of complicated manifestations of acute coronary syndrome. Based on these results we initiated further investigations.

Az atheroszklerózis patológiai alapja az atheromatous plakk, amelyben aktív immuno-inflammatorikus folyamatok zajlanak már a plakk képződés korai szakában. A jelenlévő makrofágok proinflammatorikus citokineket, kemokineket, extracelluláris mátrix

bontóenzimeket, reaktív oxigén gyököket, prosztanoidokat, komplement faktorokat termelnek. A T-sejtek többsége aktivált állapotban van, a T-sejt szubpopulációk közül a CD8 pozitív T-sejtek aránya a döntő. A plakkban B-sejtek és természetes ölősejtek (NK) is ki-

mutathatók. A T-sejtek szomszédságában aktivált HLA-DR pozitív simaizomsejtek halmozódnak fel. A fent jelzett sejtpopulációk között élénk interakció folyik. Ebben a folyamatban kiemelt jelentőségű a T-helper1/T-helper2 egyensúly T_H1 irányú eltolódása, (IFN- γ , IL-1, TNF- α makrofágra gyakorolt aktiváló hatása), valamint a T-helper2 citokinek B-sejt aktivációs hatása. A sejtes kollaboráció döntően a CD40-CD40L közötti kölcsönhatás, amely szintén makrofág aktivációhoz vezet (6). A folyamatban jelen vannak az autoantitestes mechanizmusok is. Jelenleg három meghatározó autoantigént tudunk definiálni, amelyek szerepe bizonyított a plakk kialakulásában, illetve progressziójában. Ezek az oxidált LDL, a β_2 -glikoprotein-I és a 60 kDa-os hőssokkfehérje. Ezek tehát egyfelől, mint autoantigének részt vesznek az antigén függő gyulladásos vonulatokban, másfelől ellenük autoantitestes folyamatok indulnak be, amelyek önálló patogén szereppel bírnak. A Hsp ellenes antitestek szerepére vonatkozóan utalunk *Füst és Prohászka* nemzetközi eredményeire (9). A Hsp-60 ellenes antitestek titeré és a carotis ultrahang által kimutatott ateroszklerózis, valamint a súlyos koronáriabetegség között összefüggés mutatkozott (20). A negatív töltésű foszfolipid-glikoprotein komplexek ellen irányuló antifoszfolipid antitestek közül a anti- β_2 -glikoprotein-I protein kofaktor ellen irányulóak a legjelentősebbek, amelyeknek patológiás részvételét már leírták az ateroszklerózisban, akut koronária szindrómában és stroke-ban is (12). A β_2 -glikoprotein-I (β_2 GPI) kofaktorként kötődik a foszfolipid antigénhez, az antifoszfolipid autoantitestek pedig az így képződött komplex ellen irányulnak. Újabb adatok szerint az autoantitestek által létrehozott endothelaktiváció a Toll-like receptorokon keresztül valósul meg, hasonlóan a lipopoliszacharidok által indukált aktivációhoz (7). Az antifoszfolipid antitestek hatására az endothelsejtek prokoaguláns és proinflammatorikus fenotípusúvá válnak és adhéziós molekulákat expresszálnak (ICAM, VCAM, E-szelektin), változik a prosztaglandin metabolizmus és proinflammatorikus citokineket és kemokineket termelnek (IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1). Az antifoszfolipid antitestek hatására megváltozik a szöveti faktor (TF) expressziója is, illetve befolyásolják az eikozanoidok metabolizmusát, a protein-C/S aktivációt, az annexin V kötődést, a pre-pro-endothelin-1 szintézist, csakúgy, mint az apoptózist (10). A harmadik antigén, az oxLDL ellen irányuló antitestek akcelerálják az oxLDL-molekulák felvételét és fokozzák a makrofágok aktivitását (13). Emellett a CD4 pozitív T-sejtek is képesek felismerni az oxLDL-t HLA-DR-függő módon (13). Az ateroszklerotikus plakkban akkumulálódott oxLDL egy immunogén molekula, amely antitestképződést vált ki és szintén szerepel az antitestfüggő gyulladásos lépésekben, így nem meglepő, hogy kapcsolatot találtak az oxLDL elleni antitestek megjelené-

se és az ateroszklerózis, ezen belül a kardiovaszkuláris betegségek között. Az utóbbi időben ismertté vált, hogy kapcsolat van a β_2 GPI, az oxLDL és az általuk mediált autoantitestes mechanizmusok között. Az oxLDL és a β_2 GPI komplexet alkotva helyezkednek el az ateroszklerotikus plakkban az immunoreaktív limfociták közelében. Az oxLDL/ β_2 GPI autoantigén komplex ellen irányuló IgG-típusú autoantitestes mechanizmus erős összefüggést mutat az artériás trombotikus folyamatokkal. Az oxLDL/ β_2 GPI komplex internalizációja a makrofágok által történik IgG-típusú a β_2 GPI antitest által mediált fagocitózis révén (13).

Az autoantitestes vizsgálataink prospektív jelleggel történtek, klinikánk belgyógyászati intenzív osztályára felvett akut koronária szindrómás betegek körében. Az antifoszfolipid autoantitesteket (lupus antikoaguláns, kardiolipin és β_2 GPI ellenes antitestek) 111 beteg perifériás vérmintáiból detektáltuk. A vérvétel a betegek felvételének időpontjában, az első diagnosztikus vérmin-tanyerés kapcsán történt. A betegcsoportban akut koronária szindrómában meghatároztuk az antifoszfolipid antitestek előfordulási gyakoriságát, típusát, egyéb rizikófaktorokkal és a klinikai tünetekkel való összefüggését (15, 17).

Egy másik, 34 beteg felőlelő akut koronária szindrómás betegcsoportban az oxLDL ellenes autoantitestek titerét vizsgáltuk. Összefüggést kerestünk az antitestek előfordulása és a hospitális szak klinikai eseményei között (14).

Betegek és módszerek

Az antifoszfolipid antitestes vizsgálatban 111 beteg vett részt (66 férfi, 45 nő), a betegek átlagéletkora 58,8 év (szélső értékek: 31–85 év) volt. Átlagéletkor a férfiaknál: 62,4 \pm 13,1 év, átlagéletkor a nőknél: 66,4 \pm 1,03 év. A betegek felvételi diagnózis szerinti megoszlása: instabil angina (IA): 38 beteg, nem-ST-elevációs akut miokardiális infarktus (NSTEMI): 26 beteg, ST-elevációs akut miokardiális infarktus (STEMI): 47 beteg. A vizsgálatok a felvételi vérmintákból történtek, a terápia megkezdése előtt. A kardiolipin (KL) elleni IgG- és IgM-típusú ellenanyagok mérését a nemzetközi ajánlásoknak megfelelő ELISA-technikával végeztük (referenciatartományok: <22 GPLU/ml, illetve <16 MPLU/ml). A β_2 GPI elleni IgG-, IgA- és IgM-típusú antitestek meghatározása ugyancsak ELISA-val, a már közölt módszer alapján történt a DEOEC III. Belgyógyászati Klinika Regionális Immunológiai Laboratóriumában (referenciatartományok: IgG <14,6 SGU/ml, IgA: <43 U/ml, IgM: <34 U/ml). A lupus antikoaguláns kimutatás a Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézetben történt a nemzetközi kritériumok alapján. Betegeink eredményeit 50 egészséges véradó adataihoz

Soltész és munkatársai: Autoantitestek mechanizmusok akut koronária szindrómában

hasonlítottuk (korban és nemben illesztett csoport), akiknek szérumból szintén elvégeztük az autoantitest-meghatározásokat. A kontrollszemélyek anamnézisében kardiális vagy cerebrális történések, trombózisrizikó nem szerepelt.

Az oxidált LDL ellenes antitest-meghatározások 34 akut koronária szindrómás betegben történtek. A betegeket két csoportba soroltuk abból a célból, hogy megvizsgáljuk, hogy az oxLDL ellenes autoantitesteknek a beteg felvételekor észlelt szintje mutat-e összefüggést az akut koronária szindróma szövődményes vagy szövődménymentes lefolyásával.

Magas kockázatú (high risk) csoport

Azok kerültek ide, akiknél a hospitális szakban kamrai ritmuszavar jelentkezett (6 esetben), akiknek rekuráló iszkémiás fájdalmuk volt (4 esetben), akiknél sürgős koronária-intervenció vált szükségessé (3 esetben), akiknél keringési elégtelenség (10 esetben) vagy kardiális halálozás lépett fel (8 esetben). A magas kockázatú csoportba sorolt összesen 20 beteg átlagéletkora $73,05 \pm 0,84$ (54–84) év volt, nem szerinti megoszlása 7 férfi és 13 nő. A betegek felvételre kerültek az alábbi diagnózisokkal: instabil angina: 5 beteg (25%), nem-ST-elevációs akut miokardiális infarktus: 3 beteg (15%), ST-elevációs akut miokardiális infarktus (60%): 12 beteg.

Alacsony kockázatú (low risk) csoport

Ide azokat osztottuk, akiknél az instabil angina (5 beteg – 35,7%), illetve az ST-elevációs (7 beteg – 50%) és nem-ST-elevációs (2 beteg – 14,3%) miokardiális infarktus szövődménymentesen zajlott. Az alacsony kockázatú csoportba tartozó 14 beteg közül 7 férfi és 7 nő volt, átlagéletkoruk $71,36 \pm 11,46$ (47–87 év).

A vérvételek a betegek klinikai felvételre kerülésekor, a terápia megkezdése előtt történtek. Az eredményeket korban és nemben illesztett 27 egészséges, önkéntes véradó antitestértékeivel vetettük össze, ők alkották vizsgálatunkban a kontrollcsoportot. Az oxidált LDL ellenes IgG-típusú autoantitest-értékek a betegek perifériás vérmintáiból a Regionális Immunlaborban kerül-

tek meghatározására. Az oxLDL ellenes autoantitestek méréséhez a nemzetközi ajánlásoknak megfelelő ELISA-technikát alkalmaztuk.

A következő statisztikai próbákat használtuk fel a számításokhoz: Pearson-féle χ^2 statisztika, Mann-Whitney teszt, Fisher egzakt teszt, Spearman-féle nem parametrikus teszt. A p-értéket 0,05 alatt tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

Antifoszfolipid antitestek előfordulási gyakorisága

Lupus antikoaguláns a 111 vizsgált beteg egyikében sem volt kimutatható. Antikardiolipin (aKL) antitestet 6 betegben tudtunk kimutatni (5,4%), két esetben IgG, négy esetben IgM-típusú ellenanyagot. Tizenhat betegben (14,4%), összesen 19 esetben találtunk viszont β_2 GPI elleni antitestet: 3 esetben IgG-, 5 esetben IgA-, és 11 esetben IgM-típusú. Három beteg szérumban kettős antitest-pozitivitás volt jelen: az egyiknél IgA+IgG, a másik kettő esetében IgA+IgM. A férfiakban nagyobb volt a β_2 GPI elleni antitestek gyakorisága (18,1%), mint a nőkben (8,8%), de a különbség nem volt szignifikáns. Az egészséges kontrollok között aKL-pozitivitás nem fordult elő, míg egy személy szérumban β_2 GPI elleni IgM-típusú ellenanyagot mutatunk ki (2%). A β_2 GPI elleni antitestek előfordulását tekintve a három betegcsoport (STEMI, NSTEMI, IA) között nem volt szignifikáns különbség. A β_2 GPI elleni antitestek megoszlását a három betegcsoportban az 1. táblázat tartalmazza.

Bár a β_2 GPI elleni antitestek egyes izotípusait külön-külön vizsgálva önmagában egyiknek a jelenléte sem társult szignifikánsan az akut koronária szindrómához, a három izotípust együttesen tekintve a talált 14,4%-os β_2 GPI elleni antitest-gyakoriság az egészséges egyénekben megfigyelt 2%-hoz képest erősen szignifikáns összefüggést jelent az ellenanyag jelenléte és az akut kardiális történések között ($p < 0,02$).

Az aKL antitestek alacsonyabb számban fordultak elő, mint az a β_2 GPI ellenanyagok (5,4%). Ennek ellenére a KL

1. táblázat. β_2 GPI ellenes antitestek izotípus megoszlása a kontroll- és a betegcsoportban

	Kontrollok (n=50)	ST-elevációs AMI (n=47)	Nem-ST- elevációs AMI (n=26)	Instabil angina (n=38)	Összes beteg (n=111)
Anti- β_2 GPI IgG	0	3	0	0	3
Anti- β_2 GPI IgA	0	3	1	1	5
Anti- β_2 GPI IgM	1	4	4	3	11
Összesen	1	10	5	4	19

β_2 GPI= β_2 -glikoprotein-I, IgG, IgA, IgM=immunglobulin G, A, M, AMI=akut miokardiális infarktus

2. táblázat. Akut koronária szindrómás betegek mortalitási adatai

Követési idő	Akut koronária szindrómás betegek (n=111)		p-érték
	a β_2 GPI-pozitív (n=16)	a β_2 GPI-negatív (n=95)	
	Mortalitás (elhalálozott betegek száma)		
Hospitális szak	3	6	ns
30 nap múlva	5	8	p=0,021
6 hónap múlva	7	10	p=0,0029

a β_2 GPI = anti- β_2 -glikoprotein I antitest

és a β_2 GPI elleni antitestek előfordulása között szoros korreláció volt: típusonként egy-egy kivételtől eltekintve, a KL elleni antitest pozitív minták β_2 GPI elleni antitest pozitívak is voltak. A korreláció ellenére az a β_2 GPI ellenanyagok érzékenysége nagyobbak bizonyult akut koronária szindrómában.

Figyelemre méltó, hogy a vizsgált betegek közül 9 meghalt, és közülük 3 beteg (33,3%) szérumban mutattunk ki β_2 GPI elleni antitestet.

Az antifoszfolipid ellenes antitestek vizsgálata során összevetettük az a β_2 GPI antitest pozitív és negatív betegek mortalitási adatait: a hospitális halálozás tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget. A betegek sorsát tovább követve azonban mind a 30 napos, mind a 6 hónapos mortalitás szignifikánsan gyakoribb volt az a β_2 GPI-ellenanyag pozitív csoportban (2. táblázat).

Megvizsgáltuk az ellenanyagok jelenlétének életkorral való összefüggését is. Tizenhét beteg volt 50 éves, illetve annál fiatalabb. Közöttük a β_2 GPI elleni antitestek előfordulási gyakorisága magasabb volt (23,5%), mint az 50 év felettiekben (12,7%).

β_2 GPI elleni antitestek szintje

Az antitestek előfordulási gyakorisága mellett összehasonlítottuk az IgG-, IgA- és IgM-típusú ellenanyagok szintjét is, betegcsoportonként és összességében is. Eszerint az IgG-típusú ellenanyagok szintje magasabb volt a betegekben (átlag: 10,2 U/ml, SD: 2,9 U/ml),

mint az egészséges egyénekben (átlag: 9,8 U/ml, SD: 0,6 U/ml) és ez az összefüggés statisztikailag megközelítette a szignifikáns szintet (p=0,05). Az IgA-típusú ellenanyagok mennyisége egyértelműen magasabb volt az akut koronária szindrómában szenvedőkben (20,1 U/ml \pm 16,1 U/ml), mint a kontrollban (13,0 U/ml \pm 4,0 U/ml) (p=0,0003). Bár az IgM-ellenanyagszintek ugyancsak jóval magasabbak voltak a betegekben (21,2 \pm 43,2 U/ml versus 13,4 \pm 6,3 U/ml), az összefüggés (valószínűleg az igen nagy szórás miatt) nem bizonyult szignifikánsnak. A KL és β_2 GPI elleni antitestek szintje között – a vártak megfelelően – szoros korrelációt tudtunk kimutatni IgG-típusok esetében.

β_2 GPI elleni antitestek összefüggése egyéb betegségekkel

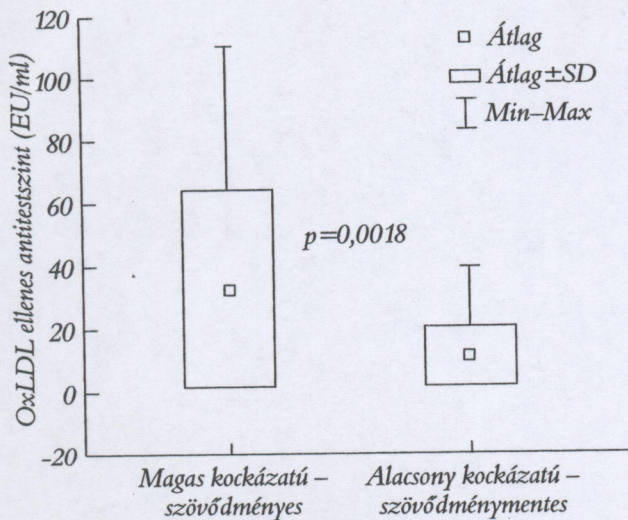
Megvizsgáltuk azon korábbi betegségek előfordulását (a betegek anamnéziséét áttekintve), amelyek összefüggésben lehetnek az antifoszfolipid elleni antitestek jelenlétével. Azt találtuk, hogy a stroke-on és mélyvénás trombózison átesett betegekben volt magasabb a β_2 GPI elleni antitestek előfordulási gyakorisága a többi beteghez viszonyítva (40%, illetve 28,5%), és ez az összefüggés a stroke esetén erősen szignifikánsnak bizonyult (p=0,008) (3. táblázat).

Nem találtunk ugyanakkor összefüggést a vizsgált rizikófaktorok fennállása (dyslipidaemia, hypercholesterinaemia, obesitas, dohányzás, hipertónia, diabetes mellitus) és a β_2 GPI elleni antitestek jelenléte között.

3. táblázat. β_2 GPI elleni antitestek előfordulási gyakorisága az antifoszfolipid antitestek jelenlétével összefüggésbe hozható betegségek esetén

	Betegek száma	Anti- β_2 GPI pozitivitás (bármely izotípus) gyakorisága az adott kórképben	Anti- β_2 GPI pozitivitás (bármely izotípus) gyakorisága a többi betegben	p (Fisher exakt teszt)
Stroke	10	4/10 (40,0%)	12/101 (11,8%)	0,008
Status post-AMI	27	3/27 (11,1%)	13/84 (15,4%)	0,7
MVT/PE	7	2/7 (28,5%)	14/104 (13,4%)	0,14

β_2 GPI= β_2 -glikoprotein I, AMI=akut miokardiális infarktus, MVT=mélyvénás trombózis, PE=pulmonális embólia



1. ábra. Akut koronária szindrómában az aoxLDL antitestszintek összefüggése a hospitalizáció során kialakuló szövődményekkel

OxLDL elleni antitestek összefüggése a klinikai eseményekkel

A másik vizsgálatban az akut koronária szindrómás betegek esetében összevetve a klinikai adatokat az oxLDL ellenes antitestszintekkel összefüggést találtunk az emelkedett antitestszintek és az akut koronária szindróma hospitális szakában fellépő magas rizikójú szövődmények megjelenése között. A fellépő kamrai ritmuszavar, rekuráló iszkémiás fájdalom, sürgős koronária-intervenció, keringési elégtelenség, illetve kardiális halálozás alapján a magas kockázatú csoportba sorolt betegeknél az aoxLDL-antitest érték 32,98±31,72 EU/ml-nek adódott, ezzel szemben az alacsony kockázatú csoportban szignifikánsan alacsonyabb antitestszinteket tapasztaltunk: 10,87±9,26 EU/ml, $p=0,0018$ (1. ábra). A magas és alacsony kockázatú betegcsoportban a Framinghami rizikótényezők tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget. A magas és alacsony kockázatú csoport életkorban illesztett, azonban a nemek arányában eltérő összetételű volt, a magas kockázatú csoportban a nők aránya magasabb volt, azonban valamennyien a posztmenopauzális életkorban voltak.

Megbeszélés

Az akut koronária szindróma patofiziológiai alapja a vulnerabilis atherotrombotikus plakk. A plakk instabillá válásában kitüntetett szereppel bír az immunológiai, illetve gyulladáshoz vezető kaskád, amely elősegíti/előidézi a plakk ruptúráját. Jelen munkánkban ezen mechanizmusokon belül foszfolipid struktúrák és a plakk érése folyamán immunogéné váló oxidált LDL ellen irányu-

ló autoantitestekes folyamatokat vizsgáltuk. Ezen autoantitestek szerepére vonatkozóan vannak támogató adatok az irodalomban.

Egy tanulmányban spirál CT-vel vizsgálták típusos és atípusos mellkasi fájdalomra panaszok betegekben a koronáriák kalciumtartalmát, valamint ezzel egyidőben meghatározták az aKL, a β_2 GPI és az oxidatív LDL ellenes antitestek szintjét. A típusos mellkasi fájdalom esetén a CT-vel detektált kalcium mennyisége, valamint az aKL antitestek előfordulása szignifikánsan magasabb volt, mint az atípusos mellkasi fájdalom esetén. Az $\alpha\beta_2$ GPI és az aoxLDL antitestek szérumszintje nem különbözött szignifikánsan a két betegcsoportban. A típusos mellkasi fájdalom esetén a betegek 35%-ában egyidejűleg volt magas koronária kalcium és magas aKL antitest mérhető, míg atípusos fájdalom esetén a két eltérés együttes magas értéke nem fordult elő (11).

Egy másik munkacsoport írta le, hogy az $\alpha\beta_2$ GPI antitestek szintje emelkedett iszkémiás szívbetegségben. Instabil anginában szenvedő betegeknél 45%-os volt az $\alpha\beta_2$ GPI antitest pozitívitas, míg effort anginások esetén csak 11,8%. Ezek alapján valószínűsíthető, hogy a β_2 GPI ellenes antitestek jelenléte az ateroszklerotikus plakk instabilitását jelzi, valamint a T-sejt aktivációt jelezheti instabil anginás betegeknél (4).

Megvizsgálva különböző antifoszfolipid antitesteket, összefüggést kerestek az antitestek előfordulása és a miokardiális infarktus között. A vizsgálatban 102 beteg, ebből 10 antifoszfolipid szindrómás beteg és 102 egészséges kontroll vett részt. 2 alkalommal történt ELISA-módszerrel antitest-meghatározás, az infarktus bekövetkezését követő 4 órán belül és 3 hónappal később. 4 különböző antifoszfolipid antitest-titer emelkedését észlelték az infarktusos betegek 6,9%-ánál. 50 év alatti férfiaknál találtak emelkedett antitest-titeret. A 3 hónapos kontrollvizsgálat során az antitestszintek normáltartományban voltak. Ezt a jelenséget az autoimmun betegségekre jellemző ciklikusság okozhatja (1).

Középkorú férfiak követéses vizsgálata során azt találták, hogy az emelkedett protrombin ellenes antitestszintek fokozott rizikót jelentenek miokardiális infarktus, illetve kardiális halálozás tekintetében (16). A β_2 GPI ellenes antitestek esetében ilyen összefüggést nem tudtak kimutatni.

Emelkedett fibrinogén és von Willebrand-faktor szinteket mértek antifoszfolipid antitest pozitív egyéneknél. Az IgG antikardiolipin-szintek korreláltak a von Willebrand-faktor szinttel (2).

Az LDL oxidatív módosításával keletkező oxidált LDL egy olyan plakk specifikus komponens, amely erős immunogén tulajdonságú és humorális immunválasz megindulását, antitest termelését váltja ki. A humán aoxLDL antitestek különböző osztályokba, alosztályokba sorolhatók: IgA, IgG1, IgG2, IgG3, és IgM (19), azonban az ateroszklerózisban játszott szerepüket tekintve az iroda-

lomban megoszlanak a vélemények. Számos olyan tanulmány született, amelyek az antitestek protektív szerepét támasztják alá, állatmodelles kísérletekben az ateroszklerózis mértékének redukciója korrelált az IgG-típusú oxLDL antitest szintekkel (3), továbbá azt találták, hogy az antitestek központi szereppel bírnak az oxLDL-szintek szabályozásában. Az oxLDL ellenes antitestek megjelennek gyerekekben, egészséges felnőttekben és koronária szindrómás betegekben is, egy vizsgálatban gyermekekben szignifikánsan magasabb szinteket találtak, mint felnőttekben (5), ami azt sugallta, hogy az antitestek az antigén neutralizálásával védelmet nyújtanak az ateroszklerózis és a kardiovaszkuláris betegségekkel szemben. Az irodalomban az utóbbi időben elsősorban az antitestek patogén szerepéről szóló tanulmányok kerültek előtérbe, amelyek eredményeikkel azt támasztják alá, hogy az emelkedett oxLDL antitest koncentrációk a kardiovaszkuláris betegségek kifejlődésének és a perifériás okkluzív érbetegségekben az ateroszklerózis progressiójának prediktív jelzői (18). Megjelenésük kapcsolatban van a koronária-angioplasztika után bekövetkező koronária-restenosis magas rizikójával. 2007. januárban megjelent kísérletes adat, hogy az IgG oxLDL ellenes antitestek kis dózisban elősegítik mind a CD32A (FcγIII) receptorokon, mind a CD36 (scavenger) receptorokon keresztüli oxLDL-felvételt, ezzel szemben nagy dózisban gátolják a CD36 (scavenger) receptorok általi felvételt és elősegítik az oxLDL felvételét a CD32A (Fcγ) receptorokon keresztül a makrofágokba (8).

Az első, prospektív vizsgálatunkban a β₂GPI ellenes antitestek fontosságára hívjuk fel a figyelmet akut koronária szindrómában. Gyakorisága messze megelőzi az IgG-, IgM-típusú antikardiolipin antitesteket és a lupus antikoagulánst egyaránt. Tekintettel arra, hogy

β₂GPI ellenes antitestek kimutatása csak az utóbbi időben vált rutinszerűen elérhetővé, indokolt, hogy rátereljünk a figyelmet lehetséges szerepére az akut koronária szindróma trombotikus folyamataiban. Ezen trombofil tényező detektálása az akut koronária szindróma esetében a szekunder antitrombotikus prevenció fontosságára hívja fel a figyelmet, különös tekintettel arra, hogy ezen betegek anamnézisében igen gyakori a megelőző stroke. Felvetődik, hogy az antifoszfolipid antitestek jelenlétével összefüggésbe hozható koronária trombotikus folyamatok esetén a szekunder prevencióban erősebb antitrombotikus kezelésre van szükség, tekintettel az esetlegesen több szervet érintő artériás trombotikus folyamatokra, valamint a vénás tromboembóliás folyamatok megnövekedett kockázatára. Jelenlegi munkánk alapján annyit állapíthatunk meg, hogy β₂GPI ellenes antitestek gyakorisága magas akut koronária szindrómában és az adatok alapján felvetődik kapcsolata a magasabb halálozási kockázattal is.

Másik vizsgálatunkban az volt a kérdésseltevésünk, hogy az ateroszklerózisban kiemelt jelentőségű oxidált LDL ellen képződött ellenanyagok alkalmasak-e az instabilitást jelző klinikai események monitorozására. A vizsgált oxidált LDL ellenes antitestszintek szoros összefüggést mutattak akut koronária szindrómában a hospitalizációs időszakban bekövetkező életet fenyegető komplikációkkal, magas szint esetén gyakrabban fordult elő kamrai ritmuszavar, rekuráló iszkémiás fájdalom, sürgős koronária-intervenció szüksége, keringési elégtelenség vagy halálozás.

Ezen adatok és eredmények birtokában felvethetjük, hogy az oxLDL ellenes antitest egy lehetséges új biomarker az ateroszklerózis klinikai progressiójában, ennek további elemzésére nagyobb betegszámon történő vizsgálatot kezdeményeztünk és indítottunk el.

Irodalom

- Adler Y, et al. The presence of antiphospholipid antibodies in acute myocardial infarction. *Lupus* 1995; 4: 309–13.
- Ames PR, et al. Antiphospholipid antibodies, haemostatic variables and thrombosis – a survey of 144 patients. *Thromb Haemost* 1995; 73: 768–73.
- Caligiuri G, et al. Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice. *J Clin Invest* 2002; 109: 745–53.
- Farsi A, et al. High prevalence of anti-beta₂ glycoprotein I antibodies in patients with ischaemic heart disease. *Autoimmunity* 1999; 30: 93–8.
- Iughetti L, et al. Circulating antibodies recognizing oxidatively modified low-density lipoprotein in children. *Pediatr Res* 1999; 45: 94–9.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868–74.
- Muzio M, et al. Differential expression and regulation of Toll-like receptors (TLR) in human leukocytes: selective expression of TLR3 in dendritic cells. *J Immunol* 2000; 164: 5998–6004.
- Nagarajan S. Anti-OxLDL IgG blocks OxLDL interaction with CD36, but promotes FcγR, CD32A-dependent inflammatory cell adhesion. *Immunol Lett* 2007; 108: 52–61.
- Prohászka Z, et al. Immunological aspects of heat shock proteins – the optimum stress of life. *Mol Immunol* 2004; 41 (1): 29–44.
- Raschi E, et al. Endothelium activation in the antiphospholipid syndrome. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 2003; 57 (7): 282–6.
- Sherer Y, et al. Coronary calcium and anti-cardiolipin antibody are elevated in patients with typical chest pain. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1306–11.
- Sherer Y, et al. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 99–106.
- Shoenfeld Y, et al. Atherosclerosis as an infectious, inflammatory and autoimmune disease. *Trends Immunol* 2001; 22: 293–5.
- Soltész P, et al. Evaluation of antibodies to oxidized low-density lipoprotein and assessment of C-reactive protein in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2007; 98 (2): 413–9.
- Soltész P, et al. Antifoszfolipid antitestek akut koronária szindrómában. *Orv Hetil* 2003; 144 (10): 461–6.
- Vaarala O, et al. Antibodies to prothrombin imply a risk of myocardial infarction in middle-aged men. *Thromb Haemost* 1996; 75: 456–9.
- Veres K, et al. Antiphospholipid antibodies in acute coronary syndrome. *Lupus* 2004; 13 (6): 423–7.
- Wu R, et al. Antibodies against cardiolipin and oxidatively modified LDL in 50-year-old men predict myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3159–63.
- Wu R, et al. Anti-idiotypes oxidized LDL antibodies in intravenous immunoglobulin preparations: possible immunomodulation of atherosclerosis. *Autoimmunity* 2003; 36: 91–7.
- Xu Q, et al. Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with carotid atherosclerosis. *Lancet* 1993; 341 (8840): 255–9.