

HARANGI MARIANN, ZSÍROS NOÉMI, PARAGH GYÖRGY

Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

A MYELOPEROXIDÁZ SZEREPE A SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI BETEGSÉGEK KIALAKULÁSÁBAN

A MYELOPEROXIDÁZ (MPO) EGY LIZOSZOMÁLIS HEMFEHÉRJE, AMELY A FEHÉRVÉRSEJTEK AKTIVÁCIÓJAKOR SZABADUL FEL. AZ ENZIM SEGÍTSÉGÉVEL REAKTÍV OXIDATÍV SZABAD GYÖKÖK SZABADULNAK FEL, EZÁLTAL KIEMELKEDŐ FONTOSSÁGÚ A SZERVEZET VÉDEKEZŐKÉPESSÉGÉBEN. EZEN KÍVÜL MÁRA MÁR BIZONYÍTÁST NYERT, HOGY KÖZVETLEN HATÁSA VAN AZ ATEROSZKLEROTIKUS PLAKK KIALAKULÁSÁRA, SŐT ANNAK INSTABILITÁSÁRA.

AZ UTÓBBI ÉVEKBEN MEGJELENT TANULMÁNYOK BIZONYÍTOTTÁK, HOGY AZ MPO HASZNOS LEHET A MIOKARDIÁLIS INFARKTUS KOCKÁZATÁNAK FELMÉRÉSÉBEN, AZ ÉRINTETT ÉR REVASZKULARIZÁCIÓJÁNAK, ILLETVE A KORONÁRIABETEGSÉG MAJDNEM MINDEN KATEGÓRIÁJÁBAN BEKÖVETKEZHETŐ HALÁLESETEK KOCKÁZATBECSLÉSÉBEN. AZ ÖRÖKLETES MPO DEFICIENCIA GYAKORI GENETIKAI BETEGSÉG, AMELY AZ ENZIM MENNYISÉGI VAGY FUNKCIONÁLIS KIESÉSÉVEL JÁR. EGYES GÉNPOLIMORFIZMUSOK A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK GYAKORIBB ELŐFORDULÁSÁVAL HOZHATÓK ÖSSZEFÜGGÉSBE. AZ ALÁBBIKBAN ÖSSZEGEZZÜK AZ EDDIG ELÉRHEŐ TANULMÁNYOKBAN KÖZÖLT ÖSSZEFÜGGÉSEKET AZ MPO ÉS GENETIKAI VARIÁNSAI, AZ ÉRELMEZESEDÉS KIALAKULÁSA ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK KÖZÖTT.

Kulcsszavak: myeloperoxidáz, érelmeszesedés, oxidatív stressz, örökletes myeloperoxidáz hiány

ROLE OF MYELOPEROXIDASE IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES. MYELOPEROXIDASE (MPO) IS A LYSOSOMAL HEME PEROXIDASE SECRETED BY LEUKOCYTES IN RESPONSE TO OXIDATIVE STRESS. IT ACTS TO PRODUCE REACTIVE OXIDATIVE SUBSTANCES, THEREFORE CONSTITUTES A POTENT ANTIMICROBIAL SYSTEM. FURTHERMORE, THERE IS EVIDENCE OF A DIRECT ROLE OF MPO IN THE COMPLEX PROCESS OF PLAQUE DEVELOPMENT AND ON THE CHAIN OF EVENTS THAT CAUSE PLAQUE RUPTURE. MOREOVER, PLASMA MPO LEVELS ARE USEFUL IN PREDICTING THE RISK OF MYOCARDIAL INFARCTION, TARGET-VESSEL REVASCULARIZATION, AND DEATH IN ALMOST ALL CATEGORIES OF CORONARY ARTERY DISEASE PATIENTS. HEREDITARY MPO DEFICIENCY IS A COMMON GENETIC DISORDER FEATURING DEFICIENCY, EITHER IN QUANTITY OR FUNCTION, OF MPO. SOME COMMON POLYMORPHISMS OF MPO HAVE BEEN RELATED TO HIGHER CARDIOVASCULAR RISK. HERE WE SUMMARIZE THE AVAILABLE DATA ON THE ROLE OF MPO AND ITS GENETIC VARIATIONS IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF ATHEROGENESIS AND CARDIOVASCULAR DISEASES.

Keywords: myeloperoxidase, atherosclerosis, oxidative stress, hereditary myeloperoxidase deficiency

A MYELOPEROXIDÁZ ENZIM FIZIOLÓGIÁS SZEREPE

A myeloperoxidáz (MPO) egy lizoszomális hemfehérje, amelyet a polimorfonukleáris (neutrofil) granulocyták és

a monociták azurofil granulomai tárolnak. Az enzimfehérje 144 kD súlyú, ami egy diszulfid-híddal összekapcsolt kettős dimerből áll. Mindkét dimert egy-egy könnyű és nehéz lánc épít fel (1). Termelődése a myeloid differen-

ciáció során már a csontvelőben megkezdődik és csak a granulocyták vérkeringésbe történő belépése előtt fejeződik be (2). A sejtek aktivációja során az enzim, amely a peroxidáz szupercsalád tagja, reaktív oxidatív gyököket,

köztük antimikrobiális hatású hipoklórsavat (HOCl) termel, amelyek baktériumölő hatásuk miatt fontos részét képezik a veleszületett immunitásnak. Bár amellett, hogy nagy szerepet játszanak a szervezet védekezőképességében, ártalmasak lehetnek a szövetekre is (3). A myeloperoxidáz ugyanis részt vesz a lipidtartalmú lágy plakkok képződésében, a proteázkaskád aktivációjában, a citotoxikus és thrombogén oxidált lipidek képződésében, és gátolja a vazodilatációt okozó nitrogén-monoxid képződését (4).

A MYELOPEROXIDÁZ SZEREPE AZ ÉRELMEZESÉDÉS KIALAKULÁSÁBAN

Az utóbbi néhány évtizedben egyre több adat utal arra, hogy az MPO számos ponton képes fokozni az érlemezés kialakulását és progresszióját, az érlemezéses plakkok instabilitását, a vérrögképződést, ezáltal közvetlen hatást gyakorol a kardiovaszkuláris megbetegedések kialakulására.

A MYELOPEROXIDÁZ HATÁSA A LIPOPROTEIN PARTIKULUMOKRA

Az MPO a plazmában a low-density lipoprotein (LDL)-hez kötődve oxidálja azt, ezáltal elősegíti a makrofágok scavenger receptorai (SR) általi LDL-felvételt, elősegítve ezzel a habossejt-képződést (5). Az MPO az apolipoprotein B-100 (apoB100) tirozin aminosavját módosítja oxidatív módon, miközben hidrogén-peroxidot és kloridiont használ fel, és 3-klorotirozin képződik. A később részletezendő – nitrogén-monoxid út végterméke, a 3-nitrotirozin mennyisége is megnő az MPO hatására. E két termék pedig a lipoprotein partikulumok oxidatív károsítása révén hozzájárul az érlemezéses folyamatához (1).

Az MPO oxidatív módosításának másik célpontja a – normális körülmények között kardioprotektív hatású – high-density lipoprotein (HDL) részecske, amelynek oxidációja során egy, a működésében gátolt formája keletkezik, amit diszfunkcionális HDL-nek nevezünk (6). Ez kétféleképpen valósulhat meg. A HDL fő strukturális fehérjéjében, az apolipoprotein A1 (apoA1)-ben elhelyezkedő tirozinszármazék nit-

rációja vagy halogenizációja révén károsodik a makrofágok sejtmembránján elhelyezkedő ATP-binding cassette transzporter A1 (ABCA1)-hez történő HDL-kötődés, ezáltal az ABCA1-dependens reverz koleszterintranszport (1, 7). A komplett MPO-hidrogén peroxid (H_2O_2) rendszer, vagy a HOCl önmagában is képes az apoA1 klorinációjára, amelynek során sérül a koleszterin effluxban jelentős szerepet játszó fehérje. Az MPO emellett károsítja a HDL-hez kötött antioxidáns humán paraoxonáz-1 (PON) enzim működését, mivel képes a fehérje klorinációjára és karbamilációjára (8, 9). Egy korábbi, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeken végzett vizsgálatban igazolták, hogy a szérumban PON arilészteráz és paraoxonáz aktivitás negatívan korrelál a szérumban MPO koncentrációjával (10).

Emellett károsodik az ATP-binding cassette transzporter G1 (ABCG1) transzporter működése is, ami a sejtekből történő koleszterin eltávolításáért és annak HDL-re történő transzportjáért felelős (6).

A MYELOPEROXIDÁZ HATÁSA AZ ENDOTHEL FUNKCIÓRA (ÉS A NITROGÉN-MONOXID SZINTRE)

Sugiyama munkatársai segítségével bizonyította, hogy az MPO által termelt HOCl dóziszfüggő módon bifázisos választ vált ki az emberi endothelsejtekből. Alacsony HOCl dózis (<10 $\mu\text{mol/l}$) az endothelsejtek aktivációját fokozza, emeli a szöveti faktor mRNS-szintet és a szöveti faktor mennyiségét. Ezzel szemben a magasabb, de még fiziológiás koncentrációban a HOCl az endothelsejtek apoptózisát és leválását váltja ki. Továbbá azt is bebizonyították, hogy az MPO által termelt HOCl a subendotheliumban hozzájárulhat a plakk instabilitásához, az endothelsejtek halála, plakk erózió, illetve prothrombogén felszínek teremtése révén (11).

Az érfali endothel működését a hipoklórsavtól különböző útvonalon módosító folyamat a nitrogén-monoxidhoz (NO) kötődik. Az NO gyorsan reakcióba lép a szuperoxid anionnal, és peroxinitritet képez. Ráadásul az NO oxidációja során nitrition képződhet, amit az MPO és a hidrogén-peroxid nitrogén-dioxid (NO_2) gyökké alakít. Mind a peroxinitrit, mind a NO_2

gyök 3-nitrotirozint képez, ami reakcióba lép a tirozinszármazékokkal, ezáltal ezek a nitrátszármazékok a lipoproteinek és egyéb, az artériafalban található fehérjék nitrációja révén okoznak gyulladást (6).

Az MPO befolyásolja a NO vazodilatátor és érfali jelátviteli folyamatokban játszott szerepét (12). Az akut gyulladás során az aktivált fehérvérsejtekből származó MPO az érfali endothelsejtek környezetében hozzájárul a fiziológiai szubsztrátként szereplő NO elhasználódásához a katalitikus folyamatok során, ami az NO-szint csökkenéséhez vezet. Emellett a MPO csökkenti az NO-szintetáz (NOS) aktivitását és az NOS kofaktorainak, például a nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát (NADPH) szintjét. Mindezek együttesen endothel-diszfunkció kialakulásához, fokozott vérelemezke-aggregációhoz és további fehérvérsejt aktivációhoz vezet. *Vita és munkatársai* 2004-ben közzétett közleményükben bizonyították is, hogy az MPO-szint erős és független előrejelzője az endothelialis diszfunkciónak (13).

Az endothel funkció romlása az instabil érlemezéses betegségek közös molekuláris rendellenessége. Egyre nagyobb számú irodalmi adat áll rendelkezésre az érlemezéses plakkon belüli endothelsejtek apoptózisával, illetve a tüneteket okozó ateroszklerotikus betegségekben szenvedők kóros endothelsejt működésével kapcsolatban (11).

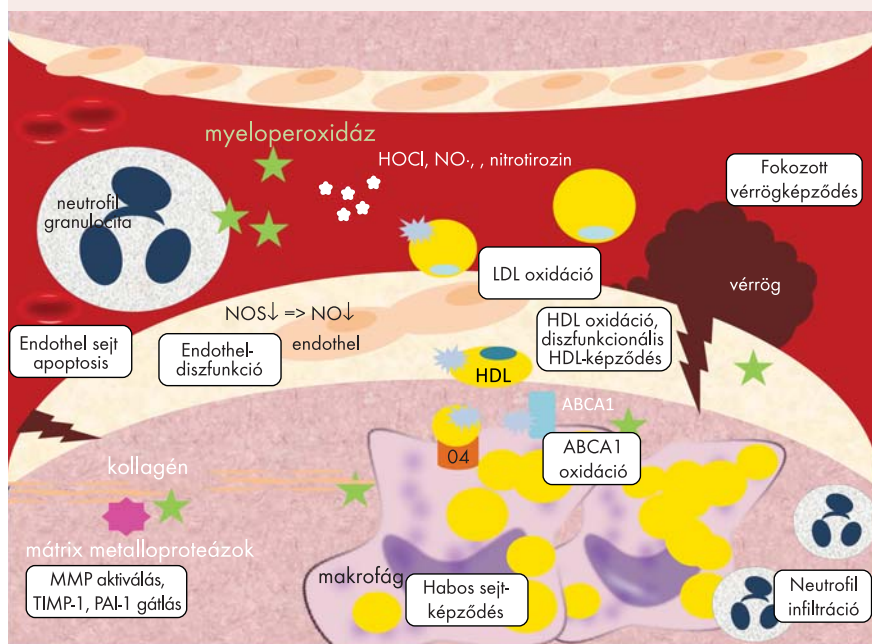
A MYELOPEROXIDÁZ PLAKK DESTABILIZÁCIÓ HATÁSA

Az MPO, a klórozott proteinek és a lipoxidáció végtermékei nagy számban megtalálhatók az érlemezéses plakkokban (14). Korábbi vizsgálatok leírták a megrepedt és trombotizált plakkok monocyta és neutrofil infiltrációját, szemben az akut koronária szindrómához nem vezető fatty streak (zsíros csík)-ban elhelyezkedő, MPO-t kis mértékben, vagy egyáltalán nem tartalmazó makrofágokkal (11, 15).

Az aktivált neutrofil granulocyták hozzájárulnak a plakk stabilitásának megsemmisítéséhez, mivel a termelt HOCl aktiválja a kollagén hasításáért felelős gelatinázt (16). Az MPO által termelt HOCl továbbá aktiválja a mátrix metalloproteázokat (MMP) és inakti-

1. ÁBRA: A MYELOPEROXIDÁZ ÉRELMSZESZEDÉSRE KIFEJTETT HATÁSAI

LDL=LOW-DENSITY LIPOPROTEIN; **HDL**=HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN; **MPO**=MYELOPEROXIDÁZ, **MMP**=MÁTRIX METALLOPROTEÁZ; **TIMP-1**=MÁTRIX METALLOPROTEÁZ SZÖVETI INHIBITOR-1; **PAI-1**=PLAZMINOGÉN AKTIVÁTOR INHIBITOR-1; **SR**= SCAVENGER RECEPTOR; **NO**=NITROGÉN-MONOXID; **NOS**=NITROGÉN-MONOXID SZINTETÁZ; **HOCI**=HIPOKLÓRSAVAT, **NO**=NITROGÉN-DIOXID; **ABCA1**=ATP-BINDING CASSETTE TRANSPORTER A1



válja azok fiziológiás inhibitorait (pl. a TIMP-1-et), ezáltal elősegíti az extracelluláris mátrix degradációját, amellyel hozzájárulnak az érlelmeszesedéses plakkok stabilitásának csökkenéséhez, a plakk megrepedéséhez és a következményes vérrögképződéshez (17, 18).

Sugiyama és munkacsoportja azt is kimutatta, hogy az MPO által termelt oxidációs termékek képesek aktiválni a P-selectin endothelialis sejteken történő felszíni expresszióját is (11).

A MYELOPEROXIDÁZ ÉS A THROMBOGENITÁS

A HOCl által kiváltott endothelsejt apoptózis és leválás, illetve a csökkent NO-szint okozta endothel-diszfunkció együttesen vezet a fokozott thrombogén hajlamhoz. Az instabillá vált érlelmeszesedéses plakk megrepedésekor – amihez a proteáz aktiváció kapcsán kialakult mátrix degradáció is nagymértékben hozzájárul – képződő vérrög számos szervet és szövetet, köztük a szívizomzatot is veszélyezteti (1, 11).

A MYELOPEROXIDÁZ HATÁSA A SZÍVIZOM REMODELLINGRE

A koszorúerekben kialakuló vérrög miatt a mögöttes szívizomterületek oxigénellátása drámaian csökken, ami az

érintett szívizomzat iszkémiás károsodásához vezet. A fehérvérsejtek migrációja az oxigénhiány miatt elhalt területek környékére, és az elzáródott artériák reperfüziója újabb gyulladással és oxidatív stressz forrásként hat a fehérvérsejtekre. Az MPO hozzájárulhat a szívizom működészavarához és a kedvezőtlen kamrai remodelinghez. Az MPO által termelt oxidáns és citotoxikus anyagok kovalensen módosíthatják az ioncsatornákat és transzportereket, ezáltal hozva létre a kontraktilis funkció károsodását (1). Ezen túlmenően a plazminogén aktivátor inhibitor-1 (PAI-1) inaktivációja révén a plazmin aktivitás megnő, ami a mátrix lebomlásához vezet, ez pedig a kamrafal elvékonyodását és a kamra dilatacióját eredményezi (19).

A MYELOPEROXIDÁZ MENNYISÉGÉNEK MÉRÉSE

Az irodalomban a myeloperoxidáz szint mérése jelenleg nem egységes (20). Egyes kutatók az MPO aktivitást spektrofotometria segítségével állapítják meg. Ez az eljárás az O-dianisindin oxidációján alapul, és ennek segítségével meghatározhatjuk a vér, illetve egyéb szövetek MPO aktivitását (21). Mások a neutrofil granulocyták MPO tartalmát flow citometria segítségével

határozták meg (22). A klinikai gyakorlatban a szérumban MPO-szintjét ELISA-módszerrel is mérhető (4, 23). Az MPO szintjének emelkedése nem specifikus a kardiális eseményekre, hiszen a makrofágok és neutrofil granulocyták aktivációja egyéb gyulladásos járó folyamatokban is bekövetkezik. Szerencsére az MPO-szint mérése olcsó és nagy mennyiségben elvégezhető módszerekkel történik, ami lehetővé teszi, hogy az MPO klinikai gyakorlatban is használható előrejelzője lehessen a szív- és érrendszeri betegségeknek (20). Sajnos a korábbi, az MPO jelentőségét kutató vizsgálatok során más-más módszert alkalmaztak, ezért szükség lenne egy egységes mérési módszer bevezetésére (20). A mérésig eltelt idő, a centrifugálás előtti szobahőmérsékleten való tárolás jelentősen befolyásolja a plazma MPO tartalmát, ezért centrifugálás előtt mindig hűtve kell tárolni a betegtől levett mintákat (24).

A MYELOPEROXIDÁZ SZEREPE A KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSEK ELŐREJELZÉSÉBEN

A gyulladás nagy szerepet játszik az érlelmeszesedéses plakkok kialakulásának valamennyi fázisában. A sérülékeny érlelmeszesedéses plakk kialakulásának – kezdve a lipidlerakódástól a plakk megrepedésén keresztül annak thrombotikus szövődményéig – minden egyes állomásában kulcsszerepe van a gyulladásos folyamatnak (25). Mivel az akut fázis fehérjék szintjén, de nem túl specifikus előrejelzői a gyulladásos folyamatoknak, számos nagy kardiiovaszkuláris kockázatú beteget nem vagyunk képesek időben felismerni, ezáltal nem tudjuk megelőzni a súlyos kardiiovaszkuláris események kialakulását (1). Már 1994-ben bebizonyították, hogy az emberi érlelmeszesedéses plakkok expresszálják az MPO-t (26). Azóta egyre több tanulmány veti fel azt a hipotézist, hogy az MPO lehet a kapocs a gyulladásos folyamat és a kardiiovaszkuláris történések kialakulása között. Ez vezetett ahhoz az elképzeléshez, hogy az MPO-szint alapján következtetni lehetne a szív- és érrendszeri események bekövetkezésének valószínűségére. Az MPO-szint mérés hasznos lehet az akut koronária szindróma előrejelzé-

sében is, mivel az enzim az aktivált fehérvérsejtekből szabadul fel, szintje katalitikusan emelkedik a sérülékeny plakkokban, és mechanikusan képes kapcsolódni a plakk kifejlődéséért és stabilizálásáért felelős faktorokhoz (4).

A MYELOPEROXIDÁZ, MINT KARDIOVASZKULÁRIS MARKER

Az évtizedek során az MPO és a kardiovaszkuláris események minden formájával és kimenetelével kapcsolatosan számos kutatást végeztek. *Buffon* 2002-ben megjelent tanulmányában számolt be az instabil anginás betegek fokozott fehérvérsejt aktivációjáról és degranulációjáról (27). *Davies munkacsoportjával* már 1984-ben igazolta, 2002-ben *Naruko* pedig megerősítette az akut koronária szindrómás betegekben a megrepedt, thrombotizált plakkok monocyta és neutrofil sejtes beszűrődését (28, 15).

Biasucci és kutatócsoportja 1996-ban bizonyította, hogy szívinfarktuson átesett és instabil anginás betegekben a keringő neutrofil granulocyták MPO tartalma alacsonyabb, míg a vérben mérhető MPO-szint magasabb, mint a stabil anginás betegeké. Ezt azzal magyarázták, hogy ilyen esetekben a neutrofil granulocyták aktiválódnak, miközben MPO tartalmukat kibocsájtják. Ezt a folyamatot függetlennek találták az iszkémia mértékétől (29).

Egy korábbi, 158 angiográfiával igazolt koszorúér-betegségben szenvedő beteg és 175 kontroll személy bevonásával végzett vizsgálat során mind a leukocyták, mind a szérum MPO szintje szignifikánsan magasabb volt a koszorúér-betegekben a kontrollokhoz viszonyítva (2). A leukocyták MPO-szintje független kockázati tényezőnek bizonyult az életkortól, a nemtől, a fehérvérsejtszámtól, az LDL-koleszterin- és trigliceridszinttől és a Framingham Global Risk Score-tól. Mind a leukocyta, mind a vér MPO-szint pozitívan korrelált az abszolút neutrofil-számmal és a pozitív családi anamnézissel. Mindezek alapján az MPO a koszorúér-betegség független markere lehet.

A MYELOPEROXIDÁZ, MINT PROGNOSZTIKAI TÉNYEZŐ

Ezzel szemben az MPO prognosztikai értéke még nem teljesen tisztázott stabil anginás betegek körében (1).

A MPO az endothelialis sejtek felszínén glükózamínglikánokhoz kötődik, amelynek felszabadulása heparin származékokkal érhető el. *Baldus és munkatársai* azt tapasztalták, hogy a koszorúér-betegek heparin adása után mérhető MPO-szintje szignifikánsan magasabb volt, mint a koronáriabetegségben nem szenvedő emberek MPO-szintje. Ezen tanulmány során a kutatók úgy ítélték meg, hogy a korábbi vizsgálatok alulbecsülték ennek a hemoproteinnek a jelentőségét (30, 31).

Egy 65 fős betegcsoportból álló tanulmány keretében 2002-ben *Buffon és munkatársai* összehasonlították az artériás áramlásban és a sinus coronariusban található fehérvérsejtek MPO tartalmát, és a kutatók különbséget találtak a koszorúsér vérkeringésében akut koronária szindrómás betegek esetén, érdekes módon még azok között is, akiknél az érintett plakk a jobb koszorúsérben helyezkedett el (27).

Brennan és munkacsoportja bizonyította, hogy az MPO a C-reaktív protein (CRP)-től és egyéb gyulladáshoz vezető tényezőktől függetlenül előrejelzője lehet a kardiovaszkuláris kockázatnak. Az MPO-szintet nemcsak a miokardiális infarktus kockázatával hozták összefüggésbe, hanem a revaszkularizáció szükségességével, illetve az elkövetkező hat hónap nagyobb kardiális történéseivel is. A vizsgálat során arra a következtetésre jutottak, hogy az emelkedett MPO-szint pozitívan korrelál a későbbi kedvezőtlen kardiovaszkuláris kimenetellel azon betegek között is, akiknél a troponinszint mérésével nem igazolódott miokardiális infarktus. *Brennan és munkatársai* felvetették annak a lehetőségét is, hogy az MPO-szint mérést alkalmazzák a sürgősségi osztályokon is, mivel – ellentétben a kardiális troponinnal, aminek értéke a szívizom sérülését követően csak 3-6 órával később emelkedik – az MPO-szint akár a tünetek megjelenése után két órával is megemelkedhet. Az MPO-szint tehát a sérülékeny plakk, azaz instabil angina előrejelzője is lehet, megelőzve a szívizom nekrozisát (4).

Az akut koronária szindrómás betegek kimenetelét vizsgálta *Baldus* is 2003-ban egy szintén nagy jelentőségű tanulmány keretei között. Az 1090 beteg körében elvégzett kutatás során igazolódott az MPO független, kardiovaszkuláris kockázatot előrejelző szerepe

0,01 ug/l alatti kradiális troponin T (cTnT)-szint mellett (32). A fentebb említett két vizsgálat alapján bizonyosodott, hogy az MPO-szint inkább a plakk instabilitás előrejelzője mintsem szívizomnekrozisáé (14).

A fenti eredményekkel egybehangzóan *Roman* 2006-ban közölt tanulmányában 130 akut koronária szindrómás beteg bevonásával arra a következtetésre jutott, hogy a kórházba kerülő, magasabb MPO-szinttel rendelkező betegek 3,8-szor nagyobb eséllyel szenvednek el valamilyen kardiovaszkuláris eseményt (halál, visszatérő angina, szívelégtelenség, súlyos aritmia) (33).

Az MPO hosszabb távú prognosztikai értékével már kevesebb vizsgálat foglalkozott. Az EPIC-Norfolk-vizsgálat keretében a kutatók 3375 egészséges résztvevőt vizsgáltak nyolc éven keresztül. Ezek közül 1138 egyén esetében alakult ki koszorúér-betegség. Ez volt az első vizsgálat, amely összefüggésbe hozta az MPO magasabb szintjét a későbbi koszorúér-betegség emelkedett kockázatával. Ez az összefüggés a hagyományos rizikófaktoroktól független volt. Mindezek alapján a kutatók elképzelhetőnek tartják, hogy a fehérvérsejt aktiváció akár évekkal is megelőzi a koronária-betegség kialakulását. Bár hozzátették azt is, hogy ez az összefüggés gyengébbnek bizonyult, mint az MPO és az akut koronária szindróma közötti kapcsolat (34).

Cavusoglu két éven át követett 192 akut koronária szindrómás férfit, és a vizsgálat során bizonyosodott, hogy az MPO független előrejelzője volt az szívinfarktusnak (35). *Mocatta és kutatócsoportja* 512, infarktuson átesett beteg állapotát követte 5 éven keresztül. A vizsgálat során igazolódott, hogy az MPO független előrejelzője volt az 5 éves túlélésnek. A tanulmányban közölte azt is, hogy az agyi natriuretikus peptid N-terminális prohormon (NT-pro-BNP) és kamrafunkció mellett alkalmazva az MPO-szint mérését pontosabban meg lehet határozni a mortalitást (36). Egy 2006-ban közölt tanulmányban *Tang* bizonyította, hogy a szívelégtelenségben szenvedő betegek között is magasabb MPO-szint mérhető, ami független más tényezőktől (37).

Érdekes, hogy a kutatók vizsgáltni kezdték az MPO kardiovaszkuláris rendszerre való hatásának férfi-női

vonatkozását is. Ugyanis a felszíni eróziók háromszor gyakrabban fordulnak elő nőkben. Ennek pontos oka ismeretlen, de összefüggésbe hozzák az MPO által termelt HOCl mediálta endothelsejt apoptózisban észlelt különbséggel. Észrevették azt is, hogy az MPO-szint nőkben alacsonyabb, ezáltal a nőkben erősebb rizikófaktornak számít az MPO. Az utóbbi években kimutatták, hogy az ösztadiol endogén szubsztátja lehet az MPO-nak, ami segíthet elindítani a lipid peroxidációt (14).

Említést kell tennünk Peacock 2011-ben megjelent cikkéről, amelyben a témában a két, talán legtöbbet olvasott cikk és azok szerzője (4, 32) véleményével szemben áll. Meglátása szerint az MPO ígéretes, de jelenleg még csak korlátozott klinikai jelentőségű a kardiális történések előre jelzésében, a tanulmány szerzője további vizsgálatokat tart szükségesnek (38).

Meuwese és munkatársai familiáris hiperkoleszterinemiában szenvedő betegek körében vizsgálta a statinkezelés, és annak a carotis ateroszklerózisra, illetve az MPO-szintre gyakorolt hatását. A vizsgálat során nem várt módon azt találták, hogy a statin nem gátolta meg az MPO-szint emelkedését, és nem találtak szoros összefüggést az MPO-szint és az intima-média vastagság között, ezek alapján úgy gondolták, hogy az MPO inkább a plakk instabilitás, mintsem a progresszió előre jelzője (39).

A MYELOPEROXIDÁZ ENZIM GÉNPOLIMORFIZMUSAINAK JELENTŐSÉGE

Az MPO génjének mutációja az enzimfehérje mennyiségének csökkenéséhez és ezáltal funkciózavarához vezet. Az örökletes MPO hiányban szenvedő egyének vizsgálata közelebb vihet az

MPO kardiovaszkuláris megbetegedésekben betöltött szerepének tisztázásához. A myeloperoxidáz öröklődő hiányának gyakorisága az Egyesült Államokban és Európa-szerte az 1:2000 és az 1:5000 között változik, ettől lényegesebb kevesebb esettel találkozhatunk Japánban (40, 1). Kutter 2000-ben megjelent cikkében 92 betegen már igazolta az MPO-hiány kardioprotektív szerepét (41).

A myeloperoxidáz gén polimorfizmusainak szerepét számos tanulmány követte már össze, olyan jelentős betegségekkel, mint az ANCA-asszociált vasculitis, Alzheimer-kór, tüdőrák, hepatocelluláris karcinóma, de a polimorfizmusok kardiovaszkuláris rendszerrel való kapcsolatát még csak néhány kutató vizsgálta (42, 43, 44, 45) (1. ábrázat).

A legtöbb kutatás a G-463A polimorfizmussal foglalkozik, amely a gén promóter régiójában helyezkedik

1. TÁBLÁZAT: A MYELOPEROXIDÁZ GÉNPOLIMORFIZMUSOK KAPCSOLATA A KARDIOVASZKULÁRIS ÉS EGYÉB MEGBETEGEDÉSEKSEL

POLIMORFIZMUS	HATÁSA	ÖSSZEFÜGGÉSE A		ÖSSZEFÜGGÉSE	
		KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSEKSEL	IRODALOM	EGYÉB KÓRKÉPEKSEL	IRODALOM
-463A/G	A PROMÓTER RÉGIÓ SP1 TRANSZKRIPCIÓS FAKTOR KÖTŐHELYÉNEK MÓDOSÍTÁSA	G: FOKOZOTT ATHEROGENEZIS ISZB SÚLYOSSÁG G: MAGASABB AMI, IA RIZIKÓ ROSSZABB KLINIKAI KIMENETEL KÁROSODOTT BK FUNKCIÓ ESETÉN G: MAGASABB A CV-KOCKÁZAT DIALIZÁLT BETEGEK KÖZÖTT	NIKPOOR ET AL., 2001 (47) ASSELBERGS ET AL., 2004 (48) RUDOLPH ET AL., 2009 (57) PECOITS-FILHO ET AL., 2003 (58)	A: ALZHEIMER-BETEGSÉG PARKINSON-KÓR TÜDŐRÁK LUPUS NEPHRITIS CYSTICUS FIBROSIS HEPATOCELLULARIS CARCINOMA ANCA ASSZOCIÁLT VASCULITIS MAGASVÉRNYOMÁS-BETEGSÉG VÉRZÉSES STROKE NAGYSÁGA MIELOID LEUKEMIA	REYNOLDS ET AL., 1999 (43) LONDON ET AL., 1997; A: ALACSONYABB KOCKÁZAT (44) BOUALI ET AL., 2007 (49) REYNOLDS ET AL., 2006 (50) NAHON ET AL., 2012 (45) REYNOLDS ET AL., 2002 (42) FANG ET AL., 2012 (51) HOY ET AL., 2003 (52) REYNOLDS ET AL., 1997 (46)
-638C/A	UA.	MAGASABB MPO AKTIVITÁS	CHEVRIER ET AL., 2006 (55)		
V53F	UA.	MAGASABB MPO AKTIVITÁS	CHEVRIER ET AL., 2003, 2006 (55, 56,)		
-129G/A	UA.	A: CSÖKKENT MPO AKTIVITÁS -> CSÖKKENT AMI-KOCKÁZAT	ZOTOVA ET AL., 2009 (53) RUTGERS ET AL., 2003 (54)		
-A332V	UA.	NEM ISMERT	RUTGERS ET AL., 2003 (54) CHEVRIER ET AL., 2003 (56)		
I642L	UA.	NEM ISMERT	CHEVRIER ET AL., 2003 (56)		
IVS11-2A/C	UA.	NEM ISMERT	CHEVRIER ET AL., 2003 (56)		

ISZB: ISCHAEMIÁS SZÍVBETEGSÉG; AMI: AKUT MIOKARDÁLIS INFARKTUS; CV: KARDIOVASZKULÁRIS, MPO: MYELOPEROXIDÁZ

el. A -463G allél az SP1 transzkripció faktor kötőhelyéért felelős, amelynek aktivitása transzfecció próbák során emelkedettnek mutatkozott. Már 1997-ben Reynolds munkatársai segítségével bizonyítani tudta, hogy a GG genotípus esetében nagyobb MPO expresszió mérhető myeloid leukémiás sejtekben (46). Később ezt a genotípust kapcsolatba hozták az akut promyelocytás leukémia, a korai kezdetű Alzheimer-kór, illetve sclerosis multiplex kialakulásának fokozott kockázatával is. Az A allélt ezzel szemben a tüdőrák csökkent előfordulásával hozták összefüggésbe (3). Az AA genotípus az MPO expresszió csökkenéséhez vezet. Nikpoor munkatársai segítségével 229 koszorúérbeteg és 217 egészséges ember MPO genotípusát vizsgálta, tanulmányuk során az A allél védő hatását sikerült kimutatni az AG, illetve GG genotípussal szemben. Ezek alapján azt a következtetést vonták le, hogy a G-463A polimorfizmus befolyásolja a koszorúérbetegség kockázatát, amely valószínűleg az MPO gén csökkent transzkripció szintjével hozható összefüggésbe (47). Asselbergs és munkacsoportja egy kohorsz vizsgálat keretében bizonyította, hogy a GG genotípussal rendelke-

zők körében magasabb a szív- és érrendszeri események (halálozás, miokardiális infarktusz, instabil angina miatti kórházi felvételek) száma (48). Hoy 2001-ben megjelent tanulmánya összefüggésről számolt be a G-463A polimorfizmus A allélje és a magasabb triglicerid, koleszterin, LDL-koleszterin és apoB100-szint között. Bár a szerzők asszociációs elemzéssel jutottak erre az eredményre, a transmission disequilibrium teszt (TDT)-típusú analízis nem erősítette meg a kapott eredményt. De a korábbi és ezen tanulmány eredményei alapján igazolódni látszik, hogy ez a polimorfizmus befolyásolhatja a kardiovaszkuláris betegségek kockázatát (3). Hoy munkatársai segítségével 2001-ben feltérképezte az MPO gén szabályozó és kódoló szekvenciáinak polimorfizmusait is. Öt polimorfizmust találtak, egyet az 5' vég szárny régióban (flanking region), hármat az intron szárny-régióban és egyet a kódoló szekvenciában (3). Egy másik polimorfizmus a G-129A lókuszt érinti. Ez a polimorfizmus lehet felelős a populációban mérhető 2,6%-os MPO-szint variabilitásnak. Az A alléll rendelkezőkben alacsonyabb

MPO-szintet mérhetünk. Mivel ez a polimorfizmus a gén promóter régiójában helyezkedik el, a kutatók úgy vélik, hogy felelős lehet a transzkripció arány megváltozásáért (3).

ÖSSZEFOGLALÁS

Az MPO szerepe a kardiovaszkuláris megbetegedések kialakulásában egyre inkább előtérbe kerül. Esetleges prognosztikai markerként történő bevezetéséhez azonban még nincs elegendő adat. Az MPO-szint mérése és annak kapcsolata egyéb, az érlemezésben bizonyítottan szerepet játszó tényezőkkel hasznos további információkkal szolgálhat a jövőben. Az MPO polimorfizmusainak jelentősége nem kellően tisztázott, további nagy betegszámú klinikai vizsgálat szükséges ahhoz, hogy a polimorfizmusok szerepe egyértelművé váljon.

Köszönetnyilvánítás

A munka az OTKA 84196, és a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0031 pályázat támogatásával készült. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

IRODALOM

- Roman RM, Wendland AE, Polanczyk CA. Myeloperoxidase and coronary arterial disease: from research to clinical practice. *Arg Bras Cardiol* 2008; 91: e11–19.
- Zhang R, Brennan ML, Fu X, et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA* 2001; 286: 2136–2142.
- Hoy A, Tregouet D, Leininger-Muller B, et al. Serum myeloperoxidase concentration in a healthy population: biological variations, familial resemblance and new genetic polymorphisms. *Eur J Hum Gen* 2001; 9: 780–786.
- Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, et al. Prognostic Value of Myeloperoxidase in Patients with Chest Pain. *N Engl J Med* 2003; 349: 1595–1503.
- Podrez EA, Febbraio M, Sheibani N, et al. Macrophage scavenger receptor CD 36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species *J Clin Invest* 2000; 105: 1095–1108.
- Shao B, Oda MN, Oram JF, et al. Myeloperoxidase: An oxidative pathway for generating dysfunctional HDL. *Chem Res Toxicol* 2010; 23: 447–454.
- Zheng L, Nukuna B, Brennan ML, et al. Apolipoprotein A-I is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and functional impairment in subjects with cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2004; 114: 529–541.
- Holzer M, Zangger K, El-Gamal D, et al. Myeloperoxidase-derived chlorinating species induce protein carbamylation through decomposition of thiocyanate and urea: novel pathways generating dysfunctional high-density lipoprotein. *Antioxid Redox Signal* 2012; 17: 1043–1052.
- Deakin S, Moren X, James RW. HDL oxidation compromises its influence on paraoxonase-1 secretion and its capacity to modulate enzyme activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1146–1152.
- Jornayvaz FR, Brulhart-Meynet MC, James RW. Myeloperoxidase and paraoxonase-1 in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 613–619.
- Sugiyama S, Okada Y, Sukhova GK, et al. Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes. *Am J Pathol* 2001; 158: 879–891.
- Eiserich JP, Baldus S, Brennan ML, et al. Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase. *Science* 2002; 296: 2391–2394.
- Vita JA, Brennan ML, Gokce N, et al. Serum myeloperoxidase level independently predict endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2004; 110: 1134–1139.
- Hazen SL. Myeloperoxidase and plaque vulnerability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1143–1146.
- Naruko T, Ueda M, Haze K, et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 2894–2900.
- Peppin GJ, Weiss SJ. Activation of the endogenous metalloproteinase, gelatinase, by triggered human neutrophils. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986; 83: 4322–4326.
- Shabani F, McNeil J, Tippet L. The oxidative inactivation of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) by hypochlorous acid (HOCl) is suppressed by anti-rheumatic

- drugs. *Free Radic Res* 1998; 28: 115–123.
18. Fu X, Kassim SY, Parks WC, et al. Hypochlorous acid oxygenates the cysteine switch domain of pro-matrilysin (MMP-7). *J Biol Chem* 2001; 276: 41279–41287.
 19. Askari AT, Brennan ML, Thou X, et al. Myeloperoxidase and plasminogen activator inhibitor 1 play a central role in ventricular remodeling after myocardial infarction. *J Exp Med* 2003; 197: 615–624.
 20. Loria V, Dato I, Graziani F, et al. Myeloperoxidase: A new biomarker of inflammation in ischemic heart disease and acute coronary syndromes. *Mediators Inflamm* 2008; 2008: 135625.
 21. Xia Y, Zweier JL. Measurement of myeloperoxidase in leukocyte-containing tissues. *Anal Biochem* 1997; 245: 93–96.
 22. Doi K, Noiri E, Maeda R et al. Functional polymorphism of the myeloperoxidase gene in hypertensive nephrosclerosis dialysis patients. *Hypertens Res* 2007; 30: 1193–1198.
 23. do Carmo RF, de Almeida DB, Aroucha DC, et al. Plasma myeloperoxidase levels correlate with hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hum Immunol* 2012; 73: 1127–1131.
 24. Chang PY, Wu TL, Hung CC, et al. Development of an ELISA for myeloperoxidase on microplate: normal reference values and effect of temperature on specimen preparation. *Clin Chim Acta* 2006; 373: 158–163.
 25. Mazzone A, De Servi S, Ricevuti G, et al. Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1993; 88: 359–363.
 26. Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, et al. Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1994; 94: 437–444.
 27. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G et al. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002; 347: 5–12.
 28. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984; 310: 1137–1140.
 29. Biasucci LM, D'Onofrio G, Liuzzo 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: 611–616.
 30. Baldus S, Heitzer T, Eiserich JP, et al. Myeloperoxidase enhances nitric oxide catabolism during myocardial ischemia and reperfusion. *Free Radic Biol Med* 2003; 37: 902–911.
 31. Baldus S, Rudolph V, Roiss M, et al. Heparins increase endothelial nitric oxide bioavailability by liberating vessel-immobilized myeloperoxidase. *Circulation* 2006; 113: 1871–1878.
 32. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al. CAPTURE Investigators. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 108: 1440–1445.
 33. Roman RM. Valor prognóstico da mieloperoxidase na doença arterial coronariana: comparacao entre pacientes estaveis e instaveis (dissertacao de mestrado). Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2006.
 34. Meuwese MC, Stroes WS, Hazen SL, 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: 159–165.
 35. Cavosoglu E, Ruwende C, Eng C, et al. Usefulness of baseline plasma myeloperoxidase levels as independent predictor of myocardial infarction at two years in patients presenting with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1364–68.
 36. Mocatta TJ, Pilbrow AP, Cameron VA, et al. Plasma concentrations of myeloperoxidase predict mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1993–2000.
 37. Tang W, Brennan ML, Philip K, et al. Plasma myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 98: 796–799.
 38. Peacock WF, Nagurney J, Birkhahn R, et al. Myeloperoxidase in the diagnosis of acute coronary syndromes: The importance of spectrum. *Am Heart J* 2011; 162: 893–899.
 39. Meuwese MC, Mieke DT, van Wissen S, et al. Myeloperoxidase levels are not associated with carotid atherosclerosis progression in patients with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2007; 197: 916–921.
 40. Hansson M, Olsson I, Nauseef WM. Biosynthesis, processing, and sorting of human myeloperoxidase. *Arch Biochem Biophys* 2006; 445: 214–224.
 41. Kutter D, Devaguet P, Vanderstocken G, et al. Consequences of total and subtotal myeloperoxidase deficiency: risk or benefit? *Acta Haematol*. 2000; 104: 10–15.
 42. Reynolds WF, Stegeman CA, Tervaert JW. -463 G/A myeloperoxidase promoter polymorphism is associated with clinical manifestations and the course of disease in MPO-ANCA-associated vasculitis. *Clin Immunol* 2002; 103: 154–160.
 43. Reynolds WF, Rhee J, Maciejewski D, et al. Myeloperoxidase polymorphism is associated with gender specific risk for Alzheimer's disease. *Exp Neurol* 1999; 155: 31–41.
 44. London SJ, Lehman TA, Taylor JA. Myeloperoxidase genetic polymorphism and lung cancer risk. *Cancer Res* 1997; 57: 5001–5003.
 45. Nahon P, Sutton A, Rufat P, et al. A variant in myeloperoxidase promoter hastens the emergence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV-related cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 56: 426–432.
 46. Reynolds WF, Chang E, Douer D, et al. An allelic association implicates myeloperoxidase in the etiology of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1997; 90: 2730–2737.
 47. Nikpoor B, Tureczki G, Fournier C, et al. A functional myeloperoxidase polymorphic variant is associated with coronary artery disease in French-Canadians. *Am Heart J* 2001; 142: 336–339.
 48. Asselbergs FW, Reynolds FW, Cohen-Tervaert JW, et al. Myeloperoxidase polymorphism related to cardiovascular events in coronary artery disease. *Am J Med* 2004; 116: 429–430.
 49. Bouali H, Nietert P, Nowling TM, et al. Association of the G-463A myeloperoxidase gene polymorphism with renal disease in African Americans with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2007; 34: 2028–2034.
 50. Reynolds WF, Sermet-Gaudelus I, Gausson V, et al. Myeloperoxidase promoter polymorphism -463G is associated with more severe clinical expression of cystic fibrosis pulmonary disease. *Mediators Inflamm* 2006; 2006: 36735.
 51. Fang J, Ma L, Zhang S, et al. Association of myeloperoxidase gene variation with carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. *Mol Med Report* 2012 Oct 23. doi: 10.3892/mmr.2012.1143.
 52. Hoy A, Leininger-Muller B, Poirier O, et al. Myeloperoxidase polymorphisms in brain infarction. Association with infarct size and functional outcome. *Atherosclerosis* 2003; 167: 223–230.
 53. Zotova E, Lyrenäs L, de Faire U, et al. The myeloperoxidase gene and its influence on myocardial infarction in a Swedish population: protective role of the -129A allele in women. *Coron Artery Dis* 2009; 20: 322–326.
 54. Rutgers A, Heeringa P, Giesen JE, et al. Neutrophil myeloperoxidase activity and the influence of two single-nucleotide promoter polymorphisms. *Br J Haematol* 2003; 123: 536–538.
 55. Chevrier I, Tregouet DA, Massonnet-Castel S, et al. Myeloperoxidase genetic polymorphisms modulate human neutrophil enzyme activity: genetic determinants for atherosclerosis? *Atherosclerosis* 2006; 188: 150–154.
 56. Chevrier I, Stücker I, Houllier AM, et al. Myeloperoxidase: new polymorphisms and relation with lung cancer risk. *Pharmacogenetics* 2003; 13: 729–739.
 57. Rudolph V, Rudolph TK, Kubala L, et al. A myeloperoxidase promoter polymorphism is independently associated with mortality in patients with impaired left ventricular function. *Free Radic Biol Med* 2009; 47: 1584–1590.
 58. Pecoits-Filho R, Stenvinkel P, Marchlewska A, et al. A functional variant of the myeloperoxidase gene is associated with cardiovascular disease in end-stage renal disease patients. *Kidney Int Suppl* 2003; 84 (S): S172–176.