

SZEGŐ ORSOLYA¹, MAGYAR MÁRIA TÜNDE DR.²¹DEOEC ÁOK, VI. éves orvostanhallgató, ²DEOEC, Neurológiai Klinika, Debrecen

A CD40-LIGAND: AZ ATEROSZKLERÓZIS ÉS A GYULLADÁS MEDIÁTORA

AZ ATEROSZKLERÓZIS PATOGENEZISÉBEN AZ UTÓBBI IDŐBEN A KLASSZIKUS RIZIKÓFAKTOROK MELLETT FELMERÜLT A GYULLADÁS KÓROKI SZEREPE. AZ AKTIVÁLT TROMBOCITÁKBÓL FELSZABADULÓ SZOLUBILIS CD40-LIGANDOT (sCD40L) A GYULLADÁS ÉS AZ ATEROSZKLERÓZIS KÖZÖTTI KULCSMEDIÁTORNAK TARTJÁK. AZ ELMÚLT NÉHÁNY ÉVBEN SZÁMOS VIZSGÁLAT TÁMASZTotta ALÁ, HOGY A sCD40L, AMELY TÚLNYOMÓRÉSzt A TROMBOCITÁKBÓL SZÁRMÁZIK ÉS AZOK AKTIVÁCIÓJA SORÁN SZABADUL FEL, EMELKEDETT KONCENTRÁCIÓBAN MUTATHATÓ KI SZÁMOS GYULLADÁSOS KÓRKÉPben, VALAMINT A SZISZTÉMÁS ATEROSZKLERÓZIS KÜLÖNBÖZŐ MANIFESZTÁCIÓIKÉNT LÉTREJÖVŐ KÓROS ÁLLAPOTokban. A sCD40L, MINT AZ ATEROSZKLERÓZIS PROGRESSZIÓJÁNAK EGYIK KÖZPONTI MEDIÁTORA, HASZNOS MARKER LEHET A VASZKULÁRIS GYULLADÁS JELENLÉTÉNEK IGAZOLÁSÁBAN, VALAMINT FELVETŐDIK SZEREPE ÚJ, JÖVŐBENI TERÁPIÁS CÉLPONTKÉNT IS.

Kulcsszavak: CD40-ligand, gyulladás, ateroszklerózis, trombózis, kardiovaszkuláris rizikó

IN RECENT YEARS THE ROLE OF INFLAMMATION IN ATHEROSCLEROSIS HAS BEEN EMPHASIZED. CD40L HAS EMERGED AS A PLEIOTROPIC MEDIATOR OF IMMUNE AND INFLAMMATORY PROCESSES. SOLUBLE CD40 LIGAND (sCD40L) HAS BEEN SUGGESTED AS A KEY MEDIATOR BETWEEN INFLAMMATION AND ATHEROSCLEROSIS, AND THE CD40-CD40L INTERACTION HAS A ROLE IN ATHEROSCLEROTIC LESION PROGRESSION. IT IS ESTIMATED THAT MOST OF THE CIRCULATING sCD40L IS DERIVED FROM ACTIVATED PLATELETS, AND ACTIVATION OF THE CD40-CD40L AXIS WAS SHOWN TO OCCUR IN CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES SUCH AS AUTOIMMUNE DISORDERS OR IN ATHEROSCLEROSIS. ANOTHER STUDY HAS SUPPORTED THE ROLE OF CD40-CD40L INTERACTIONS IN ATHEROSCLEROSIS, THROMBOSIS AND INFLAMMATION. PLATELET DERIVED sCD40L MAY BE A KEY MEDIATOR AMONG INFLAMMATION, THROMBOSIS AND ATHEROSCLEROSIS, AND IT CAN BE THE TARGET OF THERAPY.

Keywords: CD40 ligand, inflammation, atherosclerosis, thrombosis, cardiovascular risk

A CD40 ÉS A CD40-LIGAND KAPCSOLAT

A CD40-receptor, elsősorban B-sejteken, valamint többek között endothelsejteken, simaizomsejteken, monocita/makrofág sejteken és trombocitákon található, egy 45-50 kDa méretű, a tumor nekrosis faktor (TNF) szupercsaládba tartozó transzmembrán fehérje, funkcióját tekintve citokinreceptor. Először az érett B-sejtek felszínén, valamint B-sejtes lymphomák-

ban találták meg (1). Természetes ligandja, a CD40-ligand (CD40L, CD154 néven is ismert) egy, szintén TNF-családba tartozó 39 kDa nagyságú trimer transzmembrán fehérje, amelyet eredetileg aktivált CD⁴⁺ helper T-sejtek felszínén írtak le (2). A CD40L génje az X-kromoszóma rövid karján található (q26.3-q27.1) (3), genetikai defektusa I. típusú hyperIgM szindrómát okoz (4). A CD40L az aktivált T-sejteken kívül megtalálható többek között a monocita/makrofág

rendszer sejtjein (5), a natural killer (NK) sejteken, továbbá a trombociták (6), az endothelsejtek és a simaizomsejtek felszínén is (7). Az utóbbi években a CD40L-ot különböző immun- és gyulladásos folyamatok sokoldalú mediátoraként azonosították (3). A CD40L-CD40-interakció protrombotikus és proinflammatorikus választ indukál, valamint részt vesz az apoptózis regulációjában is (3). Funkciói közé tartozik a β -sejt és trombocitaaktiváció, az adhéziós molekulák (pl. E-

selectin, P-selectin, VCAM-1) expreziójának elősegítése az endothelsejteken, kemokinek (MCP-1 [makrofág kemotaktikus faktor-1], RANTES) és citokinek (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8) termelésének elősegítése (3). Mindezek következménye lehet a gyulladásos folyamatok elindulása az ér falban, amely atheroszklerózishoz vezet (8, 9). A CD40L-CD40-jelátvitel kritikus pont lehet az atheroszklerózis patogenezisében (10).

A CD40L ÉS A TROMBOCITÁK

Henn és munkatársai (6) mutatták ki a CD40L-ot és a receptorát, a CD40-et, a vérlemezkék felszínén. A CD40L a vérlemezkék belsejében tárolódik, trombocitaaktiváció hatására – ami lehet trombin, ADP, vagy kollagén általi – percekben belül megjelenik a sejtfelszínen (11). A felszínen expreziált CD40L ezután lehasad a trombocitáról, létrehozva a szolubilis formát (szolubilis CD40L vagy sCD40L). Mind a membránkötött, mind az oldott forma rendelkezhet prokoaguláns és proinflammatorikus aktivitással (12). A sCD40L prokoaguláns aktivitását a szöveti faktor (Tissue Factor) stimulálása révén is kiválthatja. Az így levált sCD40L ismét kötődve a trombocitán lévő CD40-hez, további sCD40L exprezióját és trombocitáról való leválását indukálhatja (Inwald 2003), és további trombocitaaktivációt okoz. Ilyen módon a keringő sCD40L túlnyomó része feltehetőleg a vérlemezkékből származik (13, 14). A sCD40L nemcsak a CD40-receptorához, hanem a trombociták GPIIb/IIIa-receptorához is kötődhet, trombocitaaggregációt indukálva (13). A trombocitákból származó sCD40L tehát kapocs lehet a trombocitaaktiváció, a gyulladás, az atheroszklerózis és a trombocitaaggregáció között.

A CD40L SZEREPE ATEROSZKLERÓZISBAN

Az ér fal sérülésekor meginduló trombocitaaktiváció során a CD40-CD40L-interakció hatására adhéziós molekulák (E-selectin, VCAM-1, ICAM-1) jelennek meg, proinflammatorikus citokinek (IL-1, IL-6, IL-12) és

chemokinek (MCP-1) szekretálódnak, valamint szöveti faktor és metalloproteinázok aktiválódnak. Ezt követően az ér falban gyulladásos sejtek, monociták, makrofágok, T-limfociták és az ér fal tunica mediájából származó nem differenciált simaizomsejtek halmozódnak fel, így létrehozva az intima-media hiperpláziát, az atherogenezis első lépését (8). A plakk progressziója során folyamatosan jelen lévő gyulladás hozzájárul a plakk vulnabilitásához (15). Egy közelmúltban publikált munka adatai szerint a sCD40L a lokális, ér fal gyulladás és a plakk instabilitásának kimutatásában érzékenyebb marker, mint a C-reaktív protein (hsCRP) (16). Más kutatások szerint a sCD40L, az IL-6, mint szisztémás gyulladásos marker, valamint az oxidált LDL (oxLDL) szintjeinek emelkedése között összefüggés található, és ezen markerek szintemelkedésének mértéke a kardiovaszkuláris, valamint a cerebrovaszkuláris események nagyobb kockázatára hívja fel a figyelmet (17).

A CD40L ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNYEK

A közelmúltban több vizsgálat emelkedett sCD40L-szintet talált olyan betegekben, akik akut koronária szindrómában (11), cerebrális iszkémiában (18), krónikus szívelégtelenségben (19), vagy a perifériás artériák okkluzív megbetegedésében szenvedtek (20). A sCD40L nemcsak a gyulladás és a trombocitaaktiváció markere, hanem direkt módon hozzájárul az atheroszklerotikus plakk destabilizálásához azáltal, hogy stimulálja az aktivált T-helper sejteket, amelyek proinflammatorikus citokinek termelnek (21). A CD40-CD40L-interakció központi szerepe a vaszkuláris gyulladásban már korábban felvetődött (22), mindez azonban különös jelentőséggel bír koronária-eredetű szívbetegség kialakulásában (15). A sCD40L-szint mérése önmagában is alkalmas lehet az akut koronária szindróma (ACS) rizikójának előrejelzésében (23), de a sCD40L, CRP és kardiális eredetű troponin-I (cTnI) együttes mérése olyan érzékeny lehet az ACS kockázatára vonatkozóan, hogy akár diagnózis felállítására is alkalmas lehet (24). Mint a fentiekben

már említettük, az arteria coronarián lévő atheroszklerotikus plakk instabilitásának jelzésében is jelentős szerep jut a hsCRP mellett a sCD40L-nak (16). Ugyanezt támasztja alá az a vizsgálat is, amelyben Aggarwal és munkatársai koronária-intervenció után mértek emelkedett sCD40L-szintet, hiszen a sérült ér falban létrejövő gyulladás elindításában is fontos szerepe van a sCD40L-nak (25). Ez a hatás érvényesül a perkután koronária-intervenciót követően a restenosis kialakulásában is. Yan és munkatársai (26) szignifikáns összefüggést találtak a restenosis mértéke, a sCD40L-szint és a CRP-szint között, bizonyítva, hogy a restenosis létrejöttében a gyulladásnak éppen olyan fontos szerep jut, mint az ér fal sérülésekor meginduló hemosztatikus folyamatoknak.

A CD40L ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓFAKTOROK

A CD40- és CD40L-szintjeinek emelkedését figyelték meg kardiovaszkuláris rizikófaktorok jelenlétekor, hipertóniában (27, 28), diabetes mellitusban (29), hypercholesterinaemiában (30), és dohányzóknál is (31). A magasabb sCD40L-szint rizikófaktorok bizonyult a jövőbeni kardiovaszkuláris események szempontjából egészséges nőkben (32). Más vizsgálatok szerint metabolikus szindrómában (33), extrém obesitasban (34) is emelkedett sCD40L-szintet találtak. Metabolikus szindrómában szenvedő szülők gyermekeiben a sCD40L-szint emelkedése pozitívan korrelált a testtömegindexszel, a derék-csípő hányadossal, az LDL/HDL-koleszterin hányadossal, valamint a szülőknél jelen lévő metabolikus szindróma részeként számon tartott komponensek számával (35). Desideri és munkatársai (28) vizsgálatukban kimutatták, hogy esszenciális hipertenzióban szenvedő betegek közül azok, akiknél hiányzott a normálisan megfigyelhető éjszakai vérnyomáscsökkenés, magasabb sCD40L-szinttel rendelkeztek, mint az egészséges kontrollcsoport tagjai, és ez emelkedett kardiovaszkuláris kockázattal járt együtt. Ugyanezen vizsgálatban direkt korrelációt találtak a sCD40L-szint és az arteria carotis communison mérhető intima-media vas-

tagság (IMT) között, amely a szervezetben zajló szisztémás ateroszklerózis érzékeny markere (36), sőt megállapításuk szerint a sCD40L-szint az IMT fő determinánsának tekinthető. *Katakami és munkatársai* (37) szintén statisztikailag szignifikáns összefüggést találtak a sCD40L-szint és az IMT között fiatal, 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekben. Vizsgálatukban megállapították, hogy a sCD40L-szint összefügg a korai kezdetű ateroszklerózissal. *Balla és munkatársai* vizsgálata az IMT és a sCD40L-szint között direkt összefüggést nem tudott igazolni, de hasonlóan a fent említett tanulmányokhoz, emelkedett sCD40L-szintet találtak korai kezdetű carotis ateroszklerózisban (38). A framinghami koronária-eredetű szívbetegség rizikó-pontértéke viszont csak gyengén korrelált a sCD40L-szinttel (39). *De Lemos és munkatársai* a Dallas Heart Study adatainak alaposabb elemzésekor nem találtak összefüggést a sCD40L-szint és az ismert kardiovaszkuláris rizikófaktorok, mint a testtömeg index, diabetes mellitus, dohányzás és az LDL-koleszterinszint között, viszont gyenge, de statisztikailag jelentős korrelációt mutattak ki a sCD40L-szint és

az összkoleszterin-szint, valamint a sCD40L- és a trigliceridszint között (40). Ennek az ellentmondásos eredménynek talán oka lehet az a bizonytalanság, amely a sCD40L mérésének módszere körül alakult ki (41–43). Az elmúlt években publikált tanulmányok döntő többsége azonban arra utal, hogy a sCD40L emelkedett szintje, mint gyulladásos és trombotikus marker a szisztémás ateroszklerózis független rizikófaktora lehet.

A SCD40L MINT LEHETSÉGES TERÁPIÁS CÉLPONT

A sCD40L központi szerepet játszik a gyulladásos folyamat korai fázisában, és közvetlenül képes aktiválni a proinflammatorikus citokineket termelő T-limfocitákat (21). Kimutatták, hogy a CD40-CD40L-tengely aktivációja jelen van krónikus gyulladásos betegségekben, pl. ateroszklerózisban (44), autoimmun (45) és malignus (46) kórképekben. Emiatt a jövőben fontos terápiás célpont lehet. A statinok és glikoprotein IIb/IIIa-receptor-antagonista gyógyszerek sCD40L-szintet és CRP-értéket csökkentő szerepéről már vannak adatok (21, 47, 48). Akut koronária szindrómában acetil-szalicil-

sav (ASA) és clopidogrel együttes adása után jelentős csökkenés észlelhető sCD40L- és hsCRP-érkekben, amely arra utal, hogy az érfalban jelenlévő gyulladás és a trombocitaaktiváció gyógyszeres mérséklése védő hatást gyakorolhat az akut koronária szindrómában szenvedő betegekre (49). Amint a fent említettekben látható, számos, már meglévő gyógyszernek is lehet pozitív effektusa a sCD40L-szintre. Azonban folyamatban vannak a CD40L specifikus gátlását célzó kutatások is (50). A trombocitákból származó CD40L mint a T-limfociták fontos stimulátora, és szolubilis formája, a sCD40L ellen termelt monoklonális antitestek egy új, kedvezőbb mellékhatás-profillal rendelkező immunszuppresszív szer ígéretét jelenthetik. Mindezek az adatok arra utalnak, hogy a sCD40L terápiás célú befolyásolása számos jelentős kórképben hozzájárulhat az eddig alkalmazott gyógyító erőfeszítések sikeréhez.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A közleményt az ETT: 173/2006, DEOEC Mecenatura: 08/2005 grantok és a Nemzeti Kutatási és Technológiai Hivatal (Öveges József Ösztöndíj: OMF-01562/2006) támogatta.

IRODALOM

- Andre P, Nannizzi-Alaimo L, Prasad SK, et al. Platelet-derived CD40L. The switch-hitting player of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 896–899.
- Graf D, Korthauer GD, Mages HW, et al. Cloning of TRAP, a ligand for CD40 on human T cells. *Eur J Immunol* 1992; 22: 3191–3194.
- Schonbeck U, Mach F, Libby P. CD154 (CD40 ligand). *IJBCB* 2000; 32: 687–693.
- Callard RE, Armitage RJ, Fanslow WC, et al. CD40 ligand and its role in X-linked hyper-IGM syndrome. *Immunol Today* 1993; 14: 559–564.
- Alderson MR, Armitage RJ, Tough TW, et al. MK CD40 expression by human monocytes: regulation by cytokines and activation of monocytes by the ligand for CD40. *J Exp Med* 1993; 178: 669–674.
- Henn V, Slupsky JR, Grafe M, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 1998; 391: 591–594.
- Mach F, Schonbeck U, Sukova GK, et al. CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for CD40-CD40 ligand signaling in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1931–1936.
- Buchner K, Henn V, Grafe M, et al. CD40 ligand is selectively expressed on CD4⁺ T cells and platelets: implications for CD40-CD40L signalling in atherosclerosis. *J Pathol* 2003; 201: 288–295.
- Inwald DP, McDowall A, Peters MJ, et al. CD40 is constitutively expressed on platelets and provides a novel mechanism for platelet activation. *Circ Res* 2003; 92: 1041–1048.
- Mach F, Schonbeck U, Sukhova GK, et al. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signalling. *Nature* 1998; 394: 200–203.
- Aukrust P, Muller F, Ueland T, et al. Enhanced levels of soluble and membrane bound CD40 ligand in patients with unstable angina. *Circulation* 1999; 100: 614–620.
- Mach F, Schonbeck U, Bonnefoy JY, et al. Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40: induction of collagenase, stromelysin, and tissue factor. *Circulation* 1997; 96: 396–399.
- Andre P, Prasad SK, Denis CV, et al. CD40L stabilizes arterial thrombi by β_3 integrin-dependent mechanism. *Nat Med* 2002; 8: 247–252.
- Nagasawa M, Zhu Y, Isoda T, et al. Analysis of serum soluble CD40 ligand (sCD40L) in the patients undergoing allogeneic stem cell transplantation: platelet is a major source of serum sCD40L. *Eur J Haematol* 2005; 74: 54–60.
- Ding SF, Zhang M, Chen WQ, et al. The role of atherosclerotic plaque stability and inflammation in the pathogenesis of acute coronary syndrome. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2006; 34: 512–514.
- Wang Y, Li L, Tan HW, et al. Transcoronary concentration gradient of sCD40L and hsCRP in patients with coronary heart disease. *Clin Cardiol* 2007; 30: 86–91.
- Lobbes MB, Lutgens E, Heeneman S, et al. Is there more than C-reactive protein and fibrinogen? The prognostic value of soluble CD40 ligand, interleukin-6 and oxidized low-density lipoprotein with respect to coronary and cerebral vascular disease. *Atherosclerosis* 2006; 187: 18–25.
- Garlichs CD, Kozina S, Fateh-Moghadam S, et al. Upregulation of CD40-CD40 ligand (CD154) in patients with acute cerebral ischemia. *Stroke* 2003; 34: 1412–1418.
- Stumpf C, Lehner C, Eskafi S, et al. Enhanced levels of CD154 (CD40 ligand) on platelets in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 629–637.
- Tsakiris DA, Tschop M, Wolf F, et al. Platelets and

- cytokines in concert with endothelial activation in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11: 165–173.
21. Alber HF, Suessenbacher A, Weidinger F. The role of inflammation in the pathophysiology of acute coronary syndromes. *Klin Wochenschr* 2005; 117: 445–455.
 22. Mach F, Schonbeck U, Libby P. CD40 signaling in vascular cells: a key role in atherosclerosis? *Atherosclerosis* 1998; 137 (Suppl): S89–95.
 23. Varo N, de Lemos JA, Libby P, et al. Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 108: 1049–1052.
 24. Xu BL, Bei CH, Wang R, et al. Serum sCD40L detection for risk evaluation of acute coronary syndromes. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2006; 26: 1656–1657.
 25. Aggarwal A, Blum A, Schneider DJ, et al. Soluble CD40 ligand is an early initiator of inflammation after coronary intervention. *Coron Artery Dis* 2004; 15: 471–475.
 26. Yan JC, Ding S, Liang Y, et al. Relationship between upregulation of CD40 system and restenosis in patients after percutaneous coronary intervention. *Acta Pharmacol Sin* 2007; 28: 339–343.
 27. Patel JV, Lim HS, Nadar S, et al. Abnormal soluble CD40 ligand and C-reactive protein concentrations in hypertension: relationship to indices of angiogenesis. *J Hypertens* 2006; 24: 117–121.
 28. Desideri G, Cipollone F, Valeri L, et al. Enhanced plasma soluble CD40 ligand levels in essential hypertensive patients with blunted nocturnal blood pressure decrease. *Am J Hypertens* 2007; 20: 70–76.
 29. Varo N, Vicent D, Libby P, et al. Elevated plasma levels of the atherogenic mediator soluble CD40 ligand in diabetic patients: a novel target of thiazolidinediones. *Circulation* 2003; 107: 2664–2669.
 30. Garlachs CD, John S, Schmeisser A, et al. Upregulation of CD40 and CD40 ligand (CD154) in patients with moderate hypercholesterolemia. *Circulation* 2001; 104: 2395–2400.
 31. Harding SA, Sarma J, Josephs DH, et al. Upregulation of the CD40/CD40 ligand dyad and platelet-monocyte aggregation in cigarette smokers. *Circulation* 2004; 109: 1926–1929.
 32. Schonbeck U, Varo N, Libby P, et al. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation* 2001; 104: 2266–2268.
 33. Angelico F, Alessandri C, Ferro D, et al. Enhanced soluble CD40L in patients with the metabolic syndrome: Relationship with in vivo thrombin generation. *Diabetologia* 2006; 49: 1169–1174.
 34. Schernthaner GH, Kopp HP, Krzyzanowska K, et al. Soluble CD40L in patients with morbid obesity: significant reduction after bariatric surgery. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 395–401.
 35. Akinci G, Coskun S, Akinci B, et al. Atherosclerosis risk factors in children of parents with the metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2007; in press
 36. de Groot MR, Banga JD. Non invasive ultrasound measurement of intima-media thickness. A tool to measure early atherosclerosis. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8: 257–263.
 37. Katakami N, Kaneto H, Matsuhisa M, et al. Association of soluble CD40 ligand with carotid atherosclerosis in Japanese type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 2006; 49: 1670–1676.
 38. Balla J, Magyar MT, Bereczki D, et al. Serum levels of platelet released CD40 ligand are increased in early onset occlusive carotid artery disease. *Disease Markers* 2006; 22: 133–140.
 39. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. FATE Investigators. The relationship between soluble CD40 ligand levels and Framingham coronary heart disease risk score in healthy volunteers. *Atherosclerosis* 2005; 182: 361–365.
 40. de Lemos JA, Zirlik A, Schonbeck U, et al. Associations between soluble CD40 ligand, atherosclerosis risk factors, and subclinical atherosclerosis: results from the Dallas Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2192–2196.
 41. Bereczki D, Nagy E, Pal A, et al. Should soluble CD40 ligand be measured from serum or plasma samples? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1129–1130.
 42. Ahn ER, Lander G, Jy W, et al. Differences of soluble CD40L in sera and plasma: implications on CD40L assay as a marker of thrombotic risk. *Thrombosis Research* 2004; 114: 143–148.
 43. Weber M, Rabenau B, Stanisch M, et al. Influence of sample type and storage conditions on CD40 ligand assessment. *Clin Chemistry* 2006; 52: 888–891.
 44. Laman JD, de Smet BJ, Schoneveld A, et al. CD40-CD40L interactions in atherosclerosis. *Immunol Today* 1997; 18: 272–277.
 45. Datta SK, Kalled SL. CD40-CD40 ligand interaction in autoimmune disease. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1735–1745.
 46. Cooke PW, James ND, Ganesan R, et al. CD40 expression in bladder cancer. *J Pathol* 1999; 188: 38–43.
 47. Alber HF, Frick M, Suessenbacher A, et al. Effect of atorvastatin on circulating proinflammatory T-lymphocyte subsets and soluble CD40 ligand in patients with stable coronary artery disease a randomized, placebo-controlled study. *Am Heart J* 2006; 151: 139.
 48. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. CAPTURE Study Investigators. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003; 348: 1104–11.
 49. Vavuranakis M, Latsios G, Aggelis D, et al. Randomized comparison of the effects of ASA plus clopidogrel versus ASA alone on early platelet activation in acute coronary syndromes with elevated high-sensitivity C-reactive protein and soluble CD40 ligand levels. *Clin Ther* 2006; 28: 860–71.
 50. Homann D, Jahreis A, Wolfe T, et al. CD40L blockade prevents autoimmune diabetes by induction of bitypic NK/DC regulatory cells. *Immunity* 2002; 16: 403–15.