

SOLTÉSZ PÁL DR., VERES KATALIN DR., CSÍPŐ ISTVÁN DR., TUMPEK JUDIT DR.,
LACZIK RENÁTA DR., HEVÉR TÍMEA DR., SZODORAY PÉTER DR., SZEGEDI GYULA DR.

DEOEC Belgyógyászati Intézet III. sz. Belgyógyászati Klinika, Angiológia és Intenzív Terápiás Részleg,
Regionális Immunológiai Laboratórium, Debrecen

AUTOANTITESTES MECHANIZMUSOK SZEREPE AZ ATEROSZKLERÓZIS FOLYAMATÁBAN

AZ ATEROSZKLEROTIKUS PLAKK KIALAKULÁSÁBAN JELENLEG HÁROM AUTOANTIGÉNT TUDUNK AZONOSÍTANI, AMELYEK PATOLÓGIAI JELENTŐSÉGÉT EXPERIMENTÁLIS ÉS KLINIKAI ADATOK EGYARÁNT BIZONYÍTJÁK. EZEK AZ ANTIGÉNEK A 60 kDa-OS HŐSOKKFEHÉRJE, A β_2 -GLYCOPROTEIN I ÉS AZ OXIDÁLT LDL. SZEREPÜK VAN AZ ANTIGÉN SPECIFIKUS T-SEJT DIFFERENCIÁLÓDÁSI FOLYAMATOKBAN, VALAMINT ELLENÜK AUTOANTITESTES MECHANIZMUSOK INDULNAK BE, AMELYEK PROTROMBOTIKUS HATÁSSAL BÍRNAK ÉS AZ ATEROSZKLERÓZIS FOLYAMATÁT AKCELERÁLJÁK. A SZERZŐK EZEN AUTOANTITEST ÁLTAL MEDIÁLT IMMUNO-INFLAMMATORIKUS FOLYAMATOK SZEREPÉT VÁZOLJÁK FEL AZ ATEROSZKLERÓZIS EGYES KLINIKAI MEGNYILVÁNULÁSAIBAN.

Kulcsszavak: ateroszklerózis, anti β_2 -glykoprotein I antitestek, anti-oxLDL antitestek, antifoszfolid szindróma

THE ROLE AUTOANTIGENS IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROTIC PLAQUES. IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROTIC PLAQUES WE CAN IDENTIFY THREE AUTOANTIGENS, WHICH PATHOLOGICAL VALUE HAS BEEN PROVEN BY EXPERIMENTAL AND CLINICAL DATA. THESE ANTIGENS ARE THE 60 kDa HEAT-SHOCK-PROTEIN, β_2 -GLYCOPROTEIN I AND OXIDIZED LDL. THEY HAVE ROLE IN THE ANTIGEN-SPECIFIC T-CELL DIFFERENTIATION PROCESSES, MOREOVER AGAINST THESE ANTIGENS, AUTOANTIBODIES ARE PRODUCED, WHICH HAVE PROTHROMBOTIC ACTIVITY, LEADING TO THE ACCELERATION OF ATHEROSCLEROSIS.

Keywords: atherosclerosis, anti β_2 -glycoprotein I antibodies, anti-oxLDL antibodies, antiphospholipide syndrome

ELMÉLETI MEGFONTOLÁSOK

Az ateroszklerózis folyamatában, az ateroszklerotikus plakk kialakulásában jelenleg három autoantigént tudunk definiálni: oxidált-LDL, a β_2 -glycoprotein I, illetve tágabb értelemben az antifoszfolid antitestek, és a 60 kDa-os hő sokkfehérje (Hsp60) (1, 2, 3). Ezen autoantigének ellen irányuló autoantitestek patogenetikai szerepét klinikai tanulmányok és experimentális

modellek támasztják alá. Reprezentatív minták igazolták az összefüggést a Hsp60 ellenes antitestek titere és a carotis-ultrahang által kimutatott ateroszklerózis és a súlyos koronária-betegség között. Szintén bizonyított az összefüggés az oxidált-LDL elleni antitestek szerepét illetően miokardiális infarktusban, a koronária ateroszklerózis progressziójában és az angioplasztika utáni resztenózisok létrejöttében. A β_2 -glycoprotein I elleni antitestek jelenléte jól korrelál az ateroszkle-

rózissal, szintjük emelkedett akut koronária szindrómában is, valamint in vitro tanulmányok bizonyították, hogy ezek az autoantitestek fokozzák a makrofágok oxidált-LDL felvételét (9). Az autoimmun patomechanizmust támasztja alá az is, hogy experimentális modellekben ezekkel az antigénekkel immunizálva ellenanyag termelés indukálható és az ateroszklerózis felgyorsulása észlelhető, valamint a β_2 -glycoprotein I-gyel immunizált egerek nyirokcsomóiból származó lymphocy-

ták LDL-receptor deficiens egerekbe történő passzív átvitelével akcelerált ateroszklerózis indukálható.

Hazai adatok (3) is megerősítik a Hsp60 elleni autoimmun válasz fontosságát ateroszklerózisban. Az ateroszklerotikus érbetegségben szenvedők jelentős részében kimutathatók ezen patogén autoantitestek. Megfigyeléseink alátámasztják az ateroszklerózis autoimmun eredetéről felállított hipotézist. A Hsp60 ellenes autoimmun reakciónak véleményünk szerint két forrása is lehet ateroszklerózisban: egyrészt az élet során átértékelt infekciók összeadódó hatására keletkezhetnek a saját Hsp60-nal keresztreakáló antitestek, amelyek az erek falát károsító stresszhatások nyomán fokozottan expresszálandó hősokkfehérjékkel reagálva gyulladást és károsodást indukálhatnak. Azonban a perifériás toleranciában nélkülözhetetlen, reguláló természetes autoantitestek is lehetnek az anti-Hsp60 autoantitestek forrása. Ezen antitestek mennyiségében és működésében bekövetkező változások szintén hozzájárulhatnak az erek falában fellépő gyulladás kiváltásához és elmélyüléséhez.

Az oxLDL az LDL modifikált formája, amelynek felvétele alapvető a makrofágok habos sejtje (foam sejt) való alakulásában. Az oxLDL ellenes antitestek egyaránt tetten érhetők az ateroszklerózis autoimmun folyamatában, valamint az autoimmun betegségek vaszkulopátiájának kialakulásában. Multivariációs analízisekkel perifériás érbeteg és egészséges kontrollok között az anti-oxLDL antitestek alapján lényegesebb különbség tehető, mint egyéb lipoproteinek elemzésével. Előrehaladott ateroszklerózis esetén általában magasabb antitest-szintek mérhetők. Az oxLDL elleni antitesteket számos autoimmun betegségben megvizsgálva gyakori jelenlétük figyelhető meg SLE-ben, szisztémás szklerózisban, vasculitisben. Az antifoszfolipid antitestek (aPL) és a felületi membránok interakciója (trombociták, monociták, endothel sejtek) érinti a véralvadási kaskád és ezáltal egy trombofil állapot jön létre. Az aPL ellenanyagok a foszfolipid és a hozzájuk kötődő plazmaproteinek által alkotott komplexhez kapcsolódnak, amely fehérjék közül a β_2 -glycoprotein I (β_2 GPI) szerepe kiemel-

kedő. Antifoszfolipid szindrómában ezen fehérjéhez direkt módon kötődő ellenanyagokat is kimutattak. A β_2 GPI egy 50 kDa molekulatömegű protein kofaktor, amelynek fiziológiásan antikoaguláns hatása van, a véralvadás kontaktfázisát, a trombociták protrombináze aktivitását és az ADP-indukálta trombocitaaggregációt is gátolja. Nem tisztázott, hogy a molekulán konstitutív epitópok vannak, vagy új epitópok expresszálandók az anionos struktúrákhoz való kötődéskor. A foszfolipidekhez kapcsolódó leggyakoribb kofaktor molekula a β_2 GPI mellett a protrombin, az annexin és a foszfotidilserin. β_2 GPI expressziót tudtak kimutatni mind az endothel, mind a trofoblast sejteken, amely szövetek az APS klinikai manifesztációiban egyértelműen érintettek (2, 5, 6). Az aPL antitestek hatására megváltozik a szöveti faktor (TF) expressziója is, befolyásolják az elcosanoidok metabolizmusát, a protein C/S aktivációt, az annexin V kötődést, a pre-pro-endothelin 1 szintézist, csakúgy, mint az apoptózist. A tanulmányok alapján úgy tűnik, hogy ezek a hatások mind β_2 GPI aktivitáshoz kötöttek és a transzkripció faktor NF- κ B aktiváción keresztül valósulnak meg. Ezen tényezők hatására hiperkoagulációs és proinflammatorikus állapot jön létre, valamint az ateroszklerotikus plakkban kimutatható β_2 GPI, mint autoantigén részt vesz a plakkban lejátszódó immuno-inflammatorikus folyamatokban (1. ábra) amelyeken keresztül patológiai szerepe van az ateroszklerózis kialakulásában (4, 8, 10).

Az utóbbi időben ismertté vált, hogy kapcsolat van a β_2 GPI és az oxLDL által mediált, és az ellenük irányuló autoantitestes mechanizmusok között. Nevezetesen az oxLDL elősegíti a β_2 GPI molekula konformációs változását, ezáltal segíti az aPL antitestek kötődését. Igazolódott, hogy a β_2 GPI hatással van a makrofágok oxLDL felvételére. 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 internalizá-

ciója a makrofágok által történik IgG típusú a β_2 GPI antitest által mediált fagocitózis révén.

AUTOIMMUN PATOMECHANIZMUSOK KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSEKBE

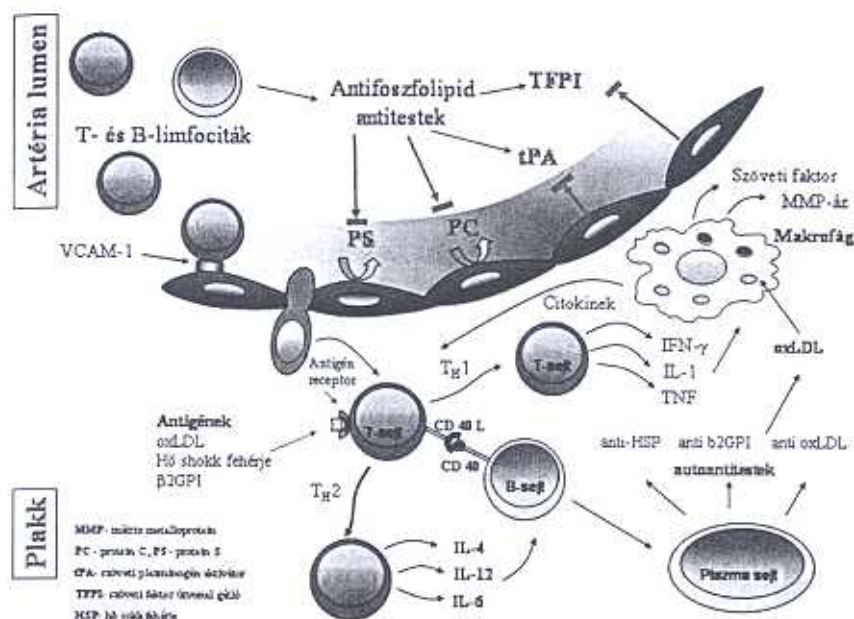
A STABIL KORONÁRIABETEGSÉG PATOLÓGIAI ALAPJA

A stabil koronáriabetegség patológiai alapja az ateromatózus plakk. A plakkban már az egészen korai fázisban (early fatty streaks) megjelennek a makrofágok és a T-limfociták. A legtöbb úgynevezett „habos sejt”, amelyek scavenger receptorai révén a módosított glykoproteineket felveszik monociták, illetve makrofágok. A makrofágok az ateroszklerotikus érfalban pro-inflammatorikus citokineket, kemokineket, extracelluláris mátrix bontóenzimeket, reaktív oxigénradikálokat, prosztanoidokat, komplement faktorokat termelnek. A T-sejtek többsége aktivált állapotban van, a T-sejt szubpopulációk közül a CD8 pozitív T-sejtek aránya fokozott. A plakkban β -sejtek és természetes ölősejtek (NK) is kimutathatók. A T-sejtek szomszédságában aktivált HLA-DR pozitív simaizomsejtek halmozódnak fel. A fenti jelzett sejtpopulációk között élénk interakció folyik. Ebben a folyamatban kiemelt jelentőségű a T-helper₁/T-helper₂ egyensúly Th₁ irányú eltolódása (interferon-gamma (IFN- γ), interleukin-1 (IL-1), makrofágra gyakorolt aktiváló hatása, valamint a T-helper₂ citokinek B-sejt aktivációs hatása (7). A sejtes kollaboráció döntően a CD₄₀/CD₄₀L közötti kölcsönhatás, amely szintén makrofág aktivációhoz vezet.

INSTABIL KORONÁRIABETEGSÉG

Instabil koronáriabetegségben (instabil angina, akut miokardiális infarktus) a fenti folyamat progressziója észlelhető. Komplex ateroma alakul ki, a lumen szűkül, a makrofág aktivációs termékek mennyisége jelentősen megnő, valamint párhuzamosan jelentős simaizom proliferáció alakul ki. Az ateroma progressziójának szempontjából és ennek megfelelően a klinikai tünetek megjelenésében illetve felerő-

1. ÁBRA: AZ ATEROZKLEROTIKUS PLAKK KIALAKULÁSA



sődésében döntő a plakk sérülése, amely

1. felszínes erózió (ami már klinikailag végzetes koronária-trombózis oka lehet),
2. plakkon belüli mikrovérzések és in situ plakk trombózis, valamint
3. a plakk fibrózus sapkájának berepedése, amely az akut miokardiális infarktuszok közel háromnegyedének a közvetlen oka (2).

AZ AORTA ANEURIZMÁK

Az aorta aneurizmák speciális éreltérések, amelyek kialakulásában a gyulladásos mechanizmusok kitüntetett szereppel bírnak. Korábban elkülönítésre kerültek az immuno-inflammatorikus aneurizmák és az ateroszklerotikus aneurizmák. Mai ismereteink szerint az aorta aneurizmák kialakulá-

sakor az ateroszklerotikus gyulladásos mechanizmusok felerősödése észlelhető, amelyekben dominálnak a makrofág, CD₄ pozitív T-sejtek és a β -limfociták.

Az aneurizma képződésben elsődlegesnek tűnik a makrofágok és a T-helper₁ limfociták által termelt citokinek, így a TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, INF- γ . Az aneurizma képződés sejtadhéziós folyamataiban elsődlegesnek tűnik az intercellularis adhéziós molekula-1 (ICAM-1) szerepe (6).

ANTIFOSZFOLIPID SZINDRÓMA

Az antifosfolipid szindróma (APS) kitüntetett jelentőséggel bír abból a szempontból, hogy egy definitív megbetegedésben autoantitestes mecha-

nizmus által előidézett atero-trombózis igazolható. Így maga a szindróma prototípusa egy autoantitestek által (lupus antikoaguláns, antikardiolipin antitestek és β -glycoprotein I ellenes antitestek) mediált autoimmun vaszkulopatiának, ami a vénás és artériás rendszert egyaránt érinti. Azonban az atero-trombózis folyamatában a β -glycoprotein I, mint autoantigén is jelen van. Az antifosfolipid antitestek és a felületi membránok interakciója (trombociták, monociták, endothel sejtek) érinti a véralvadási kaskád és ezáltal egy trombofil állapot jön létre. Az antifosfolipid szindróma klinikai képét a tromboemboliás folyamatok lokalizációja, kiterjedtsége, valamint az érintett szervek száma határozza meg.

A trombotikus folyamat által érintett lehet a végtagok felszínes és mélyvénás rendszere egyaránt, pulmonalis embóliával vagy anélkül, vena cava inferior, hepatikus vénák, Budd-Chiari-szindróma, vese és retina erei, agyi sinusoidok. A sokszínű artériás érintettségéből kiemelendő a perifériás artériák – ulcus cruris, koronária erek – instabil angina és miokardiális infarktus, agyi erek – TIA és stroke, következményes multiinfarktusos demencia. Klinikánk munkacsoportja 637 antifosfolipid szindrómában szenvedő betegnél azt találta, hogy a vénás tromboemboliás folyamatok döntően a lupus antikoaguláns jelenlétével mutatnak összefüggést, míg az artériás trombotikus folyamatok az antikardiolipin antitestekkel függenek össze (5). Kimutattuk továbbá azt is, hogy a β -glycoprotein I ellenes antitestek artériás trombofil tényezők akut koronária szindrómában.

IRODALOM

1. Saltesz P, Veres K, Laczik R, et al. Evaluation of antibodies oxidized low-density lipoprotein, β_2 glycoprotein I and assessment of C-reactive protein in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease. (Thrombosis and Haemostasis közlése elfogadva, 2006)
2. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420(6917): 868–874.
3. Prohászka Z, Füst G. Immunological aspects of heat shock proteins – the optimum stress of life. *Mol Immunol*, 2004; 41(1): 29–44.
4. Shoenfeld Y, Gerli R, Dario A, et al. Accelerated Atherosclerosis in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Circulation* 2005; 112(21): 3337–3347.
5. Saltesz P, Veres K, Lakos G, et al. Evaluation of clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a retrospective study of 637 patients. *Lupus* 2003; 12: 302–307.
6. Szekanez Z, Shah MR, Pearce WH, et al. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and soluble ICAM-1 production by cytokine-activated human aortic endothelial cells: a possible role for ICAM-1 and sICAM-1 in atherosclerotic aortic aneurysms. *Clin Exp Immunol* 1994; 98: 337–343.
7. Szodoray P, Timar O, Veres K, et al. Th₁/Th₂ imbalance, measured by circulating and intracytoplasmic inflammatory cytokines- immunological alterations in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease. *Scand J Immunol* 2006; 64: 336–344.
8. Thiagarajan P. Atherosclerosis, autoimmunity and systemic lupus erythematosus. *Circulation*, 2001; 104: 1876–1877.
9. Vaarala O. Antibodies to oxidized LDL. *Lupus*, 2000; 9: 202–205.
10. Vauda G, Bocci EB, Shoenfeld Y, et al. Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3890–3897.