

Inflammatio és atherosclerosis

Jakab Lajos

INFLAMMATION AND ATHEROSCLEROSIS

Az atherosclerosis kórfejlődésében egyre inkább tisztázódik az érfali inflammatio szerepe. Az inflammatiós jelenség és az atherosclerosis gyermekkorban kezdődő, élethosszig tartó folyamatának ok-okozati összefüggéseit azonban nem egyértelműen ítéli meg az irodalom. Az inflammatio alapvető patofiziológiai lényegének a megítélése sem mindig egyértelmű. A közlemény összefoglalja az inflammatio, a szervezeti védekező, elhárító reakció lényegét, jellegzeteségeit.

A szervezeti akutfázis-reakció szindróma az élő szervezet általános, azonnali, nem specifikus védekezése, elválaszthatatlanul kapcsolódva a specifikus, adaptív immunválaszhoz. Ismeretek az origine krónikus inflammatoricus folyamatok.

Az artériafal proteoglikánjainak főbb fajtáit, funkcióit összegezve megállapítható, hogy azok – valamint a lipoproteinreceptorok és a HDL-makromolekula – szoros kapcsolatban állnak az inflammatiós folyamattal, annak alakulásával, sajátosságaival. Bizonyos, hogy az érfal-proteoglikánok direkt és indirekt módon tudják befolyásolni az inflammatiós választ.

A statinderivátumoknak a koleszterinképződés gátlásán kívüli esetleges más támadáspontjának a kérdése jelenleg még nem tisztázott egyértelműen.

Az atherosclerosis ab origine krónikus jellegű, az artériafal minden rétegét érintő, a kockázati tényezők és az érfal specifikus felépítése által meghatározott, egyedi vasculitisszindróma. Az inflammatio az atherosclerosis kórfejlődésének, egész tartamának minden szakaszában meghatározó, sine qua non patológiai jelensége.

inflammatio, proteoglikánok, lipoprotein-receptorok, HDL, statinok

The role of vascular wall inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis is becoming increasingly clear. However, the causal relationship between the inflammation and the course of atherosclerosis, which begins in childhood and continues for life, is debated in the literature. The interpretation of the basic pathophysiological essence of inflammation is also controversial. This paper summarizes the basics and various features of inflammation, the body's defensive and aversive reaction.

The “acute phase reaction syndrome” is a general, immediate, non-specific defense reaction of the organism, which is strongly associated with the specific, adaptive immune response. There are inflammatory processes that are chronic from the start.

When looking at the main types and functions of the arterial wall proteoglycans, it is clear that they, along with the lipoprotein receptors and HDL cholesterol, are closely connected to the process, course and characteristics of the inflammation. The arterial wall proteoglycans are definitely capable of directly and indirectly influencing the inflammatory process.

The issue of a possible target of statin derivatives other than the inhibition of cholesterol biosynthesis has not been resolved.

Atherosclerosis may be considered a primarily chronic individual vasculitis syndrome that involves all layers of the blood vessels, and is determined by the risk factors and by the special structure of the arterial wall. The presence of inflammation is a prerequisite to the development and throughout the entire course of atherosclerosis.

inflammation, proteoglycans, LP receptors, HDL, statins

dr. Jakab Lajos (levelezési cím/correspondence): Semmelweis Egyetem, III. Sz. Belgyógyászati Klinika/Semmelweis University, Department of Medicine; H-1125 Budapest, Kútvölgyi út 4.

Érkezett: 2007. január 25. Elfogadva: 2007. május 8.

Napjainkban az orvosbiológiai kutatások egyik fő iránya az atherosclerosis patogenezisének tisztázása. Az új ismeretek gyarapodása, a terápiás beavatkozások tapasztalatai lehetővé, szükségessé teszik a kórfejlődés újraértelmezését. Az érfali inflammatio ma prominens szerepet kap a patológiai folyamat magyarázatában. Ugyanakkor a legrangosabb folyóiratokban is rendre találkozunk olyan terminológiai, fogalmi szóhasználatokkal, amely az inflammatio kórélettani értelmezésének, annak és az atherosclerosis folyamat összefüggéseinek nem teljesen világos, nem teljesen tisztázott voltára utal. Kérdés, hogy okról vagy okozatról, kártékony vagy inkább hasznos jelenségről van szó? Homályos még, hogy mikor főszereplő: a folyamat kezdeti, későbbi szakaszában, teljes tartama alatt vagy esetleg csak a szövődmények létrejöttében. Hiányosságnak tűnik, hogy mennyire háttérben marad az érfali szerkezet és a funkció szem-

Az érfali inflammatio prominens szerepet kap a patológiai folyamat magyarázatában.

pontjából egyformán fontos proteoglikánok, glükózaminoglikánok szerepének vizsgálata. A közleményben az inflammatio lényegével, kórélettani vonatkozásaival, az artériafal-proteoglikánok, valamint az atherosclerosis összefüggéseivel foglalkozom. Kitérek a statinoknak az inflammációs folyamatokra kifejtett hatásaira. Az atherosclerosis foglalkozó klinikusnak az alapvető élettani, kórélettani ismeretek mellett némi biokémiai, immunológiai

tudással is rendelkeznie kell(ene) az eredményes cselekvés érdekében. Nem könnyű feladat a kívánalmaknak maradéktalanul megfelelni, mentsvárra van szükség: „Ut dēsint virēs tāmen est laudanda voluntās” (Dicsérendő az akarát, ha fogytán is az erő.)

Inflammatio

A szervezet bármely szövetét ért bármilyen ártalom (mechanikus, sebészeti trauma, infekció, toxikus ágens, ischaemia, malignus tumor, allergiás, autoimmun jelenség), védekező, elhárító reakciót indít be, hogy eltávolítsa a „kórokozót” a szervezetből, minimalizálja a szöveti károsodást, helyreállítsa a szervezet integritását. A klinikai tünetekkel járó válaszreakcióban az egész szervezet – idegrendszer, cardiovascularis, anyagcsere, endokrin, vérképző, kötőszöveti és izomrendszer – részt vesz. Különösen fontos az immunrendszer és a máj részvétele.

Akutfázis-reakció szindróma

Az elhárító válasz gyakran körülírt (tumor, rubor, calor, dolor, functio laesa), ekkor az érintett szövet, szerv gyulladásáról, lobjáról, inflammációjáról beszélünk, és azonosítjuk a megbetegedéssel, diagnózissá léptetjük elő. Pedig például a tonsillitis esetében nem az inflammatio, hanem a tonsillába jutott baktériumok betegítet-

ték meg az organizmust, a „betegség” az infekció. A szervezeti védekező válasz rendkívül komplex, a monocyták-macrophagok által beindított, a citokin-neuroendokrin rendszer által pontosan szabályozott események összessége. A létrejött biokémiai változások, klinikai tünetek együttesét akutfázis-reakció szindrómának jelölhetjük (1, 2). Ennek kimenetelét, típusát a kártékony behatás jellege, intenzitása, a szervezet veleszületett és szerzett tulajdonságai határozzák meg, a klinikai tünetegyüttes is ezek függvényében alakul. A válasz kialakulásában, lefolyásában, végződésében fő szerep jut a citokineknek, köztük a TNF- α -nak (TNF: tumornekrozis-faktor), az interleukin-1-nek (IL-1) és az IL-6-nak, amelyek a monocyta-macrophag, dendritikus sejtek aktivációját követően termelődnek, s autokrin, parakrin és endokrin módon hatnak. Aktiválják a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengelyt, fokozzák a kortikoszteroidprodukción, ami visszahat a citokintermelésre és -hatásra. A TNF- α és az IL-1 stimulálják egymás és az IL-6 termelődését, az utóbbi inkább gátolja az előbbieket felszabadulását. Az IL-6 vezérletével megváltoztatott hepatocytaműködést a kortikoszteroidok tovább erősítik. Az eredmény az APR-ek (akutfázis-reaktánsok) tömeges termelődésében mutatkozik meg. A pozitív APR-ek közül [C-reaktív protein (CRP), szérumamiloid-A, orosomuroid, stb.] egyesek szérumkoncentrációja néhány óra alatt 100–1000-szeresére is növekedhet, míg a negatív akutfázis-reaktánsok szintézise csökken (albumin, transzferrin, α_2 HS-GP, stb.). Az akutfázis-reaktánsok száma meghaladja a 40-et; legnagyobb része glikoprotein, egyedi hatásokkal (például enzimgátlás, antioxidáció stb.). Az orosomuroid, α_1 -antitripszin növeli az interleukinreceptor-antagonista termelődését. Megváltozik a szelektinek kötődését segítő orosomuroid szénhidrát-szerkezete. A fehérvérsejt eredetű L-szelektin, az endothelium eredetű E-szelektin és a trombocytákban, endotheliumban tárolt P-szelektin e sejtek vándorlásában, a kipányvázásban és a görgésben működnek közre. Az akutfázis-reaktánsok egyedi tulajdonságai igen fontosak, de hangsúlyozni kell, hogy egy meghatározott időben, koncentrációban, szövetben csak összehangoltan érvényesíthetik teljesen azt a hatást, ami az akutfázis-reakció szindróma meghatározó része. Az akutfázis-reakció szindróma tehát a szervezet veleszületett, nem specifikus védekező válasza; magába foglalja különböző sejtek (monocyta-macrophag, granulocyta, natural killer, mastocyta, eosinophil, epithelium stb.), az ezek által termelt citokinek, antimikrobiális peptidek, komplement- és mintázatfelismerő rendszer együttes működését, hidat képez a specifikus, adaptív immunrendszerrel. Az elhárító válasz eredménye nagyon különböző: lehet gyógyulás – akár restitutio ad integrum –, nem teljes siker esetén krónikussá válás és esetleg az organizmus halála (3–5).

Krónikus folyamatok

Beszélünk akutfázis-reakció szindrómáról, de létezik-e krónikusfázis-reakció? Vannak észrevehető, bevezető

akut szak nélküli, ab origine krónikus jellegű inflammatiós folyamatok. Ilyen például a pancreatitis chronica, a psoriasis, de ilyen az atherosclerosis is. Itt nem kóroktanról, hanem kockázati tényezőkről szólnak. A kórfolyamat gyermekkorban indul és élethosszig tart. Lefolyása megszakítás nélküli; stagnáló, lassan előrehaladó és szövődményekkel terhelt szakaszok jellemzik. Az indulás az endothelium hisztológiailag alig felismerhető mikrolaesiója vagy a nélküli funkciózavara, aktivációja. Ez lehet kockázati tényezők direkt következménye az érlumen felől (nikotin, hypertensio), vagy azok másodlagos okozata az intima irányából (6, 7). Egyes kockázati tényezők (hypertensio, turbulens áramlás) a subendotheliumban a proteoglikánok mennyiségi és összetételbeli, fokális változását váltják ki; ez fokozódó LDL- (low density lipoprotein) depozícióval, retencióval, azok gyorsult módosulásával jár. Az inflammatio jeleként – már egyetlen sejt sérülése beindíthatja egyetlen sejt környezeti inflammatióját – thrombocytakitapadás és monocytavándorlás zajlik. A monocyták macrophággá alakulva – a nagy oxidált LDL-kínálat miatt – intenzív phagocytatevékenységre kényszerülnek. Ez citokinek – TNF- α , IL-1, IL-6 (ebben a sorrendben) – és kemokinek folyamatos termelésével jár együtt. További endotheliumsejt-aktiválódás, monocytá-, lymphocytabeáramlás generálódik, amit adhéziós molekulák juttatnak érvényre (8, 9). Az inflammatio állandósul, az elhárító lokális reakció nem lehet sikeres. A macrophagok habos sejtekké degenerálódnak, terhüktől megszabadulni nem tudnak, apoptózis áldozataivá lesznek; aztán következnek az újabb macrophagok, hasonló végzettel. A kockázati tényezők mindegyike nem szűnik meg véglegesen. A kórfejlődésben eleinte még regresszió is előfordul, akár fokálisan, egy időben több helyen is. A folyamat fokozatos előrehaladása az érfal olyan mikro- és makroszerkezeti átépülését eredményezi, amely már egyes kockázati tényezők végleges kikapcsolódásával is önfenntartóvá teszi az eseményeket, permanenssé az inflammatiót. A plakokban élénk kisércépződés zajlik. Az új érfal éretlen, sérülékeny. Az adventitia kapillárisaival együtt kialakuló érhalózat új, óriási endotheliumfelületet nyit meg a sejtek beáramlására. Ép aortában az endotheliumfelszín valamivel nagyobb, mint a hozzá tartozó adventitialis kapillárisfelszín. A proteoglikánok mellett kevés szó esik az irodalomban az interferon- (INF-) α -t és INF- β -t képző adventitiafibroblastok szerepéről. Közreműködésük igen lényeges a krónikus inflammatio regulációjában (10). A citokinhálózatok értelmezése arra utal, hogy az atherosclerosis kórfejlődésében a T-helper 1-es (Th1) típus proatherogen, a Th2 típus nem egyértelműen, inkább antiatherogen hatásokat közvetít. Döntő mégis a regulátor T-lymphocyták szerepe. A citokinek között a TGF- β (TGF: transzformáló növekedési faktor) és az IL-10 antiatherogen volta emelendő ki (11–15). A kórfolyamat ab origine krónikus jellegét a kockázati tényezők állandósulása, az érfal réteges, sajátos szöveti felépítése, mikroszerkezetének egyedülisége, vérellátása, a proteoglikánok specifikus mennyiségi és minőségi

változásai magyarázzák. Hozzájárulhat ezekhez a naturális védekező és a specifikus immunválasz congenitalis vagy szerzett defektusa, a reguláció zavara (13, 14).

Proteoglikánok az érfalban

A proteoglikánok gyakran oligoszacharidokat tartalmazó magfehérjékből és glükózaminoglikán-láncokból álló makromolekulák. Legalább 30 fajtájuk különíthető el. Az egyes proteoglikánokban eltérő a diszacharid-egységekből felépülő, különböző hosszúságú, acetyl- és SO₄-gyököket tartalmazó glükózaminoglikán-láncok száma. A heparin és a heparán-szulfát az SO₄-gyökök számában különböznek egymástól; a keratan-szulfát uronsavat, a hialuronsav SO₄-et nem tartalmaznak. Egyik-másik proteoglikán a legnagyobb, legváltozatosabb, legösszetettebb molekuláris szerkezet reprezentánsa. A funkció a szerkezet, a szöveti előfordulás függvényében alakul (16–18). A továbbiakban a legfontosabb érfali proteoglikánokról, azok főbb funkciójáról esik szó.

A *hialektánok*, lektinánok hialuronant tudnak kötni; legjelentősebb képviselőjük a versican. A versican a hialuronan közvetítésével a CD44-en keresztül kapcsolódik a sejtfelszínhez, csatlakozik kollagén-, elasztinrostokhoz és az extracelluláris mátrixhoz. Ép, muscularis típusú artériákban főként a mediában és adventitiában, atherosclerosisban leginkább az intimában lelhető fel (17).

A *sejtmembrán proteoglikánjai* közül a syndecanok négy típusa említendő. A döntően, erősen elektronegatív, heparán-szulfát láncokat tartalmazó molekula a szervezet szinte minden sejtfeleségének membránján előfordul, de a típusok megjelenése szorosan sejt-, szövetfejlődési stádiumtól függő. Sok ligandum számára receptorként, koreceptorként szolgál, mintegy feleslegessé téve a többféle specifikus membránreceptor kiépítését, mégis befolyásolva a sejtfunkciót. Az ektodomén levedlik, de ligandumkötő képessége megmarad, így azok hatása módosul. A syndecan-1 és -4 ektodoménhez kötődő granulocytá eredetű enzimek (például elasztáz, katepszin G) hozzáférhetősége az életteni inhibitorhoz (például α_2 -makroglobulin) gátlódik, a proteolitikus hatás megnyúlik (19, 20).

A membrana basalis *proteoglikánjainak* fő képviselője a perlecan. Molekuláris diverzitását a magprotein és a glükózaminoglikán-láncok acetyl- és SO₄-tartalmának különbözősége jelenti. Mint kis affinitású receptor, biológiailag aktív molekulák sokaságát képes megkötni, feladata azok tárolása, rendelkezésre bocsátása (21).

A *kis, leucingazdag proteoglikánok* képviselője a decorin és a biglikán. Részt vesznek a fibrillogenesiben, a rostok térszerű elrendezésében, oligosza-

Eddig háttérben maradt az érfali szerkezet és a funkció szempontjából egyformán fontos proteoglikánok, glükózaminoglikánok szerepének vizsgálata.

charidjaik segítségével az interfibrillaris rések kitöltésében. Mindkettőhöz kötődik a TGF- β és a C1q. A decorin-TGF komplexumok hatása stimuláció és gátlás is lehet, de a decorin a TGF- β -tól függetlenül gátolja a sejtproliferációt. Az inflammatio kezdetén a decorin, a későbbiekben a biglikán jut inkább szerephez (17, 22).

A *hialuronan* különbözik a proteoglikánoktól; magproteinje nincs, szintézise a sejtmembrán-specifikus glikoziltranszferázokhoz kötött. Lineáris polimer, SO₄-mentes makromolekula, molekuláris tömege a 10 000 kDa-t is elérheti. Sokféle sejtben termelődik. Az érfalban a sejtmembránhoz társulva, az extracelluláris mátrixban rögzülve vagy szabadon található. Plazmabeli koncentrációja kicsi. A hialuronant felismerő struktúrákat hialadherin névvel jelöli az irodalom. Egyesek hialektánokkal kapcsolják össze a hialuronant, biztosítva az extracelluláris mátrix stabilitását és permeabilitását. Sajátos tagjuk a hialuronektin, amely óriási mennyiségű hialuronanhoz képes csatlakozni. Az artérialfal minden rétegében, a habos sejtek körül és a plakkokban fordul elő (23).

Az érfal felépítése az aorta ascendenstől az arterioláig, kapillárisokig haladva lényegesen különbözik. A proteoglikánok minden rétegben fellelhetők, és meghatározóan részesednek a szerkezeti stabilitás és funkció biztosításában. Az endothelium lumeni felszínén és a bazálmembránban heparán-szulfát, a subintimában keratán-szulfát és dermatán-szulfát tartalmú proteoglikándominancia érvényesül. Ismert, hogy a hialektán versican, a főként sejtmembrán eredetű syndecan, a jellemzően bazálmembrán eredetű perlecan, a kis, leucingazdag decorin és biglikán mind képes lipoproteinekhez csatlakozni, részben lipáz és sphingomyelináz közbejöttével. A biglikán az apoB és apoE mellett apoA-val is társul. Valószínű az apoE híd szerepe, ezért található HDL (high density lipoprotein) a plakkokban. Az elektronegatív glükózaminoglikán-szakaszok és apoprotein-pozitív töltetű aminosavak között mód van ionos kötések keletkezésére. Ez a lipoproteinek érfalbeli retencióját és azok enzimátikus és nem enzimátikus módosulását segíti elő, amelyek ezáltal az atherosclerosis folyamat fontos tényezőivé válnak. A proteoglikánok mennyiségi, összetételbeli változásai megelőzhetik az LDL-lerakódást (24–26). Intermediér és előrehaladott laesióban a hialuronan, versican, decorin, biglikán mennyisége növekedik meg, a perlecan fogyása az intermediér fázisban, szaporodása a plakkokban észlelhető. A különböző stádiumú plakkokban a funkciók függvényében eltér a proteoglikán és hialuronan térbeli elrendeződése (27, 28). A változások hátterében növekedési faktorok, citokinek, különösen TGF- β munkálnak. Az utóbbi a koncentrációtól, a specifikus receptor előfordulásától, a citokinmiliótól függően

többirányú hatást gyakorol az atherosclerosis folyamatra. A simaizom-proliferáció és -migráció gátlásával, a rost- és proteoglikántermelés növelésével összességében antiatherogen; csillapítja az inflammatio aktivitását, előmozdítja a krónikus fázisba való jutást, a szöveti reparációt. A hatás részben direkt, részben T-lymphocytamediat. A TGF- β más citokinekkel együtt kötődik az α_2 -makroglobulinhoz, ami a humán szérumban a legnagyobb koncentrációban előforduló, nem specifikus proteázgátló (15, 17). A proteoglikánok – részben direkt, részben indirekt módon – jelentős mértékben befolyásolják az érfali inflammatiós folyamatokat.

Lipoproteinreceptorok

A betegek jelentős hányadánál a cardiovascularis események az LDL-szint-csökkentő terápia ellenére tovább folytatódnak, bár tartós, intenzív statinkezeléssel regresszió is elérhető. A felhalmozódó koleszterin eliminációja az érfalból nem elégséges a természetes utakon át (lipoproteinreceptorok, HDL). Külön teher a sok oxidált LDL (oxLDL) eltávolítása, ami elsődlegesen a scavenger receptorok (SR) feladata lenne. A phagocytáló macrophagok túltelítődnek. A CRP a sejtalkotó részek mellett LDL-t és oxidált LDL-t tud kötni, ez elősegíti eltakarításukat. Az oxidált LDL jó autoantigén, autoantitest-szintézist generál – a stresszproteinekkel és a β_2 -glikoprotein I-gyel együtt –, ami rásegít az inflammatiós folyamatra (14, 29, 30). A receptorok nem passzív „lipoproteinkötők”, részesednek a sejtműködés alakításában (31, 32). Az SR-család tagjai legalább nyolcféle, szerkezetileg különböző csoportba oszthatók. Mindegyikük döntően a módosult LDL eltakarításában működnek közre. Az atherosclerosis kórfejlődése szempontjából az SR-AI és -II, a B csoportból az SR-BI és a CD36 emelhetők ki. A többi csoporttagok – például az endothelium lektinszerű oxLDLR (LOX-1) – szerepe sem lényegtelen, de funkciójuk még nem kellően tisztázott. Az SR-AI és -II révén az acetilált LDL 80%-a kerül a macrophagokba, de felismerik az extenzív oxidált LDL-t, apoptoticus sejteket, glikációs végtermékeket, Gram-pozitív és -negatív baktériumokat. A CD36 nem köt sem acetilált, sem erősen oxidált LDL-t, de képes natív LDL, HDL, VLDL (very low density lipoprotein), zsírsav, thrombospondin, kollagén, valamint a kórokozókból származó peptidok kötésére. Az oxidált LDL jelentős hányada, a koleszterinészterek 60-70%-a CD36 révén jut a macrophagokba. Közreműködik az Alzheimer-kór kialakulásában, a mikrobák elleni védekezésben, azaz az inflammatióban. A CD36 toll-like receptorokkal kollaborál. A macrophagon hatféle SR-típus található, működésüket nem befolyásolja a sejt koleszterintartalma. Az SR-oxLDL kapcsolódás által beindított jelképző eseménysor citokinek, kemokinek termelődését eredményezi, ami az inflammatiogerjesztés lényeges láncszeme (33).

A proteoglikánok az érfal minden rétegében fellelhetők, és meghatározóan részesednek a szerkezeti stabilitás és funkció biztosításában.

HDL és inflammatio

A HDL a különböző szöveti sejteket szabadítja meg fölösleges koleszterintartalmuktól, ami az érfalra is érvényes. További vasoprotectiv tulajdonságok az LDL-oxidáció gátlása, a toxikus lipidmetabolitok eliminációja, a thrombosiskészség és a lipoproteinretenció csökkentése, az endotheliumfunkció javítása, az inflammatio regulációja (34–36). Ez utóbbi hatás összetett. Megköti és semlegesíti a lipopoliszacharidot és az endotoxint, ami mérsékli a TNF- α termelődését, gátolja a komplementaktivációt, valamint a citokinek indukálta vascularis sejtadhéziós molekula megjelenését és így a sejtváándorlást. A sokoldalú hatás magyarázata a HDL-molekula egyedi összetételében és a receptor-HDL találkozást követő eseményekben rejlik (37, 38). Az összes proteintartalomtól az apoAI körülbelül 70, az apoAII körülbelül 20%-ban részesedik. Az előbbi a májban és intestinumban, az utóbbi döntően a májban termelődik. További összetevők más apolipoproteinek, enzimek. A HDL negatív akutfázis-reaktánsnak tekintendő. Az a különös, hogy nemcsak a koncentrációja csökken, hanem egyúttal jelentősen átalakul a molekuláris struktúra, magával vonva az élettani funkció módosulását. A legszembetűnőbb szerkezeti változás az apoAI- és a paraoxonáz-tartalom csökkenése, a coeruloplazmin, a szérum-amyloid-A és a clusterin növekedése. A molekuláris funkció prooxidáns és proinflammatiós jelleget ölt. Emberben a coeruloplazmin és a szérum-amyloid-A pozitív akutfázis-reaktánsok (39, 40). Ritka biológiai jelenség, hogy egy makromolekula úgy negatív akutfázis-reaktáns, hogy kebelében a pozitív akutfázis-reaktáns tartalmának hatalmas növekedése következik be. A makromolekula funkcióváltozásának gyökerei itt keresendők, de a teljes megismeréstől még távol vagyunk. Az bizonyos, hogy a kóros szerkezetű HDL gyorsan eltűnik a keringésből. A citokinek (TNF- α , IL-1, IL-6) indukálta NF- κ B-aktivációt a nukleáris receptor PPAR- α fékezi, az inflammatio csillapodik (36, 41, 42).

Inflammatio és a statinok

„Statins exerts many pleiotropic effects” – olvasható egy nagy nemzetközi becsben tartott folyóirat hasábjain. Szegény statinok, nem elég, hogy esetleg pleiotrop tulajdonságúak, még a pleiotropiájuk is „many”! A pleiotrop jelző „több támadásponton érvényesülő hatásra” utal, nem valami misztikus hatást jelent, amit keresünk és majdan talán megismerünk. Ha tudjuk, hogy a HMG-CoA-reduktáz (HMG-CoA: hidroximetilglutaril-koenzim A) gátlása útján a statinok gátolják a koleszterin-bioszintézist és feltételezzük, hogy más támadáspontjuk is van, nem a „pleiotropiás” hatásukat kutatjuk, hanem a feltételezésre keresünk bizonyítékot. Ha a válasz az lesz, hogy létezik másik támadási hely, akkor mondhatjuk, hogy ez vagy az a statinderivátum nem mono-, hanem pleiotrop (43, 44). Hasonló tévedés az imaginárius „hsCRP” esete, ahol a

„hs” a meghatározási metódus jelzője és nem egy különös CRP-é.

Pleiotropok-e tehát a statinok? A HMG-CoA-reduktáz gátlása az L-mevalonsav-képzés gátja, és az egész metabolikus út leáll. A farnezil-pirofoszfátnál az út elágazik. Az egyik ág vége a koleszterin, a másiké a geranyl-geranyl-pirofoszfát. Az utóbbi intermedier kis GTP-kötő fehérjék (Ras, Rho), izoprenilációját eredményezve fontos sejtfunciókat befolyásol. Az izopreniláció elmaradása inaktív hírvívő molekulák szaporodásához vezet a citoplazmában, ami nemcsak az érfalsejteket, hanem a fehérvérsejteket, a csontszövetben is következményekkel jár. A statinok fokozzák az endothelialis nitrogén-monoxid-szintáz-aktivációt. Az oxidációs stressz csökkentése részben koleszterindependens folyamat. Javul a szöveti típusú plazminogénaktivátor hatásfoka és gátlódik az endotelin-1-aktivitás. A tromboxán-A₂ közvetítésével gátlódik a thrombocytáaggregáció (45, 46). A legkevésbé feltárt az inflammatio, az immunválasz esetleges külön befolyásolásának a módja (47).

A CRP-koncentrációra, az adhéziós molekulákra vonatkozó megfigyelések önmagukban nem jelentenek direkt bizonyítékokat. Kivétel az a megfigyelés, amely szerint a statinok közvetlenül kötődnek az $\alpha_1\beta_2$ -integrinokhoz, akadályozva a CD54-gyel való kapcsolódást, így a sejtváándorlást (48). Ha csökken a koleszterinkínálat az érfalban, kevesebb a retineált LDL-mennyiség, kevesebb módosult forma keletkezhet és fagocitálódhat, kisebb lesz az oxidációs teher. Ezek az események a koleszterin- és izoprenoidszintézis csökkenésének együttes következményei lehetnek. A statinok immunmoduláns voltára olyan adatok utalnak, amelyek szerint gátlódik a INF- γ -mediált MHCII-expresszió és ezáltal a T-lymphocytá-aktiváció, a macrophag és az endothelium CD40-, CD40L-expressziója (4, 14). Az autoantigénként szereplő oxLDL, hősokkprotein 60 és β_2 -glikoprotein-I mennyiségi változásai összefüggésbe hozhatók a HMG-CoA-reduktáz-gátlással. Az alapkérdés az, hogy a statinok elsődleges hatása, a koleszterin- és izoprenoid-intermedierek csökkenése elegendő magyarázattal szolgál-e az összes észlelt biokémiai, klinikai eredmény tekintetében. A rendelkezésre álló adatok szerint a statinok HMG-CoA-reduktáz-gátlása stabil lábön áll, a másik láb(ak) még nem ért(ek) teljesen földet, a „pleiotropia” egyértelmű bizonyítéka még várat magára, bár gyülekeznek a támogató adatok.

Következtetések

Az inflammatio az élő organizmus természetes védekező, elhárító válasza, mechanizmusa, a szervezetet ért külső-belső ártalommal, károsodással szemben. Az akutfázis-reakció szindróma azonnali válasz megvalósulása, ami nem teljes siker esetében krónikus formát ölthet. Az a priori krónikus jellegű válasz sajátos körülmények „terméke”, genezise és regulációja eltér az akut választól.

Az atherosclerosis sajátos, egyedülálló, ab origine

krónikus, az érfalban zajló, generalizált, de fókálisan különböző stádiumú, súlyosságú formában megjelenő, az artériafal minden rétegét érintő „vasculitis”.

Az atherosclerosis egyedi patológiai sajátosságait az artéria különleges felépítésében, szerkezetében, funkciójában, a kockázati tényezők tarkaságában, annak individuális összetételében kell keresnünk.

A vasculitis lényegét, jellegzetes tulajdonságait a kockázati tényezők időbeli alakulása, az endothelium különleges szerepe, önálló szerv volta, az intima és media felépítésében, funkciójában elementáris fontosságú proteoglikánok, valamint az intima kapillárismentessége kölcsönzik.

A naturális és az adaptív immunválasz congenitalis

vagy szerzett anomáliái befolyásolhatják az inflammatio alakulását.

A kockázati tényezők által kiváltott inflammatio kezdettől fogva meghatározója a patológiai folyamatoknak, determinálja a folyamat evolúcióját, szövőd-ményeit.

A statinszármazékok szemantikailag pontos, pleiotrop tulajdonságának megfellebbezhetetlen bizonyíté-kei még nem teljeseek, de vannak adatok azok valószí-núsítására.

A C-reaktív protein az inflammatio akut szakaszá-nak rendkívül érzékeny résztvevője, jelzője, önmagá-ban alkalmatlan az atherosclerosisos vasculitis létének, stádiumának bizonyítására, felismerésére.

IRODALOM

- Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994;15(2):74-80.
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New Engl J Med* 1999;340(6):448-54.
- Jakab L, Kalabay L. The acute phase reaction syndrome: The acute phase reactants. *Acta Microbiol Immunology Hung* 1998;45(3-4):409-18.
- Scirica BM, Morrow DA. Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? The verdict is still out. *Circ* 2006;113:2128-51.
- Shah C, Hari-Dass R, Raynes JG. Serum amyloidA is an innate immune opsonin for Gram-negative bacteria. *Blood* 2006;108:1751-7.
- Hansson GK. Inflammation, arteriosclerosis and coronary artery disease. *New Engl J Med* 2005;352(16):1685-95.
- Szmitko PE, Wang C-H, Weisel RD, et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation Part I. *Circ* 2003;108:1917-23.
- Jakab L. Az adhéziós molekulák élettani és kórélettani szerepe. *LAM* 1994;4(9):810-18.
- Jakab L, Kalabay L. A szelektinek élettani, klinikai szerepe. *LAM* 1996;6(5-6):284-92.
- Bochkov VN, Philippova M, Oskolkova O, et al. Oxidized phospholipids stimulate angiogenesis via autocrine mechanisms, implicating a novel role for lipid oxidation in the evolution of atherosclerotic lesions. *Circ Res* 2006;99:900-908.
- Robertson A-K L, Hansson GK. T cells in atherogenesis. For better or for worse? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2421-32.
- Gössl M, Lerman A. Endothelin. Beyond a vasoconstrictor. *Circ* 2006;113:1156-8.
- Rahmani M, Cruz RP, Granville DJ, Mc Manus BM. Allograft vasculopathy versus atherosclerosis. *Circ Res* 2006;99:801-15.
- Sherer Y, Shoenfeld Y. Immunomodulation for treatment and prevention of atherosclerosis. *Autoimmun Rev* 2002;1:21-7.
- Bobik A. Transforming growth factor- β s and vascular disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1712-20.
- Iozzo RV. Matrix proteoglycans. From molecular design to cellular function. *Ann Rev Biochem* 1998;67:609-52.
- Kresse H, Schönherr E. Proteoglycans of the extracellular matrix and growth control. *J Cell Physiol* 2001;189:266-74.
- Jakab L. Glikozaminoglikánok, proteoglikánok, atherosclerosis. *Orv Hetil* 2004;144(23):1121-8.
- Carey DJ. Syndecans: multifunctional cell-surface co-receptors. *Biochem J* 1997;327:1-16.
- Tkachenko E, Elflein A, Tirziu D, Simons M. Syndecan-4 clustering induces cell migration in a PDZ-dependent manner. *Circ Res* 2006;98:1398-404.
- Esko JD, Selleck B. Order out of chaos: Assembly of ligand binding sites in heparan sulfate. *Ann Rev Biochem* 2002;71:435-71.
- Chang MY, Tsoi C, Wight TN, Chait A. Lisophosphatidylcholine regulates synthesis of biglycan and proteoglycan form of macrophage colony stimulating factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:809-15.
- Fraser JRE, Laurent TC, Laurent UBG. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Int Med* 1997;242:27-33.
- Bihari-Varga M, Gruber E, Rotheneder M, et al. Interactions of lipoprotein Lp(a) and low density lipoprotein with glycosaminoglycans from human aorta. *Arterioscler* 1998;8:851-7.
- Camejo G, Hurt-Camejo E, Olsson U, Blondjers G. Proteoglycans and lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Op Lipidol* 1993;4:385-91.
- Cseh K, Karádi I, Rischák K, et al. Binding of fibronectin to human lipoproteins. *Clin Chim Acta* 1989;182:75-85.
- Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, et al. Differential accumulation of proteoglycans and hyaluronan in culprit lesions. Insight into plaque erosion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1642-8.
- Jakab L. Az atherosclerosis patogenezeise. *Orv Hetil* 2004;144(23):1121-8.
- Prohászka Z, Füst Gy. Immunological aspects of heat-shock protein – the optimum stress life. *Molec Immunol* 2004;41:29-44.
- Smith GD, Timpson N, Lawlor DA. C-reactive protein and cardiovascular disease risk: Still an unknown quantity? *Ann Int Med* 2006;145:72-73.
- Lupu F, Heim D, Bachmann F, Kruithof EKO. Expression of LDL receptor-related protein/ α 2-macroglobulin receptor in human normal and atherosclerotic arteries. *Arterioscler Thromb* 1994;14(9):1438-44.
- Bujo H, Saito Y. Modulation of smooth muscle cell migration by members of the low density lipoprotein receptor family. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1246-52.
- Moore HJ, Freeman MW. Scavenger receptors in atherosclerosis. Beyond lipid uptake. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1702-11.
- Hansson GK. Epidemiology complements immunology in the heart. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2178-80.
- Keller TT, vanLeuven SI, Meuwese MC, et al. Serum levels of mannose-binding lectin and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2345-50.
- VanLenten BJ, Reddy ST, Navab M, Fogelman AM. Understanding changes in high density lipoproteins during acute phase response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1687-8.
- Calabresi L, Gomaschi M, Franceschini G. Endothelial protection by high-density lipoproteins. From bench to bedside. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1724-31.
- Mineo G, Deguchi H, Griffin IH, Shaul PW. Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circ Res* 2006;98:1352-64.
- Engström G, Janzon L, Berglund G, et al. Blood pressure increase and incidence of hypertension in relation to inflammation sensitive plasma proteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:2054-8.
- Lind P, Engström G, Stavenov L, et al. Risk of myocardial infarction and stroke in smokers is related to plasma levels of inflammation-sensitive proteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:577-82.
- Shah PK, Kaul S, Nilsson J, Cercek B. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins. An idea whose time for testing is coming, Part I. *Circ* 2001;104:2376-83.
- Veres K, Lakos G, Kerényi A, et al. Antiphospholipid antibodies in acute coronary syndrome. *Lupus* 2004;13:423-7.
- Kalina A. Statinválasztás a HDL-koleszterin-szint tükrében. *Orv Hetil* 2006;147(47):2279-81.
- Paragh G, Márk L. Agresszív koleszterincsökkentés vagy maximális pleiotróp hatás érvényesülése? *Metabol* 2006;4(3):170-76.
- Wolfrum S, Jensen KS, Liao JK. Endothelium-dependent effects of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:729-36.
- Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzymeA reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1712-9.
- Munford RS. Statins and the acute-phase response. *New Engl J Med* 2001;344(26):2016-8.
- Frenette PS. Locking a leukocyte integrin with statins. *New Engl J Med* 2001;345(19):1419-21.