

Ateroskleróza a infekce – editorial

H. Němcová

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Zeman K. Ateroskleróza a infekce? Vnitř Lék 2006; 52(9): XXX–XXX.

V patogenezi aterosklerózy se uplatňuje celý komplex dějů, který vyústí v chronický zánětlivý proces arteriální stěny, který je odezvou na její poškození. Na iniciální fázi se podílí celý komplex událostí. Hemodynamické faktory, zvýšený krevní tlak (TK), poruchy lipidového a glycidového metabolismu, některé genové alterace ovlivňující progresi zánětlivé odezvy a také přítomnost některých infekčních agens. V současné době je nejvíce pozornosti soustředěno na iniciální fázi rozvoje aterosklerotického procesu, za jakých okolností dochází k narušení endoteliální funkce a jakou roli v rozvoji aterosklerotické léze hraje infekce. Rychlým tempem přibývá důkazů, že některé chronické infekce a následná obranná reakce organismu mohou v aterogenezi hrát důležitou roli.

Zánět jako fylogeneticky nejstarší typ obranné reakce organismu má za úkol odstranit patogenní noxu (stresor) a v optimálním případě obnovit poškozenou funkci postižené tkáně. Na predilekčních místech v arteriálním řečišti (bifurkace, ohyby) dochází k zatěžování cévní stěny zvýšenou turbulencí a změnami v krevním proudu. Arteriální endoteliální buňky jsou tak celoživotně vystaveny mechanickému stresu působením vysokého tlaku, ve srovnání s nízkým tlakem v řečišti venózním. Endotel na tuto smykovou zátěž odpovídá tvor-

bou specifických adhezivních molekul, selektiny, ICAM-1 (intercellular cell adhesion molekul), VCAM (vascular cell adhesion molecule). Tyto látky jsou odpovědné za adherenci, migraci a akumulaci T-lymfocytů a monocytů. Arteriální tlak tak může pro ostatní stresory snižovat práh k indukci sekrece HSP (heat shock protein) a adhezivních molekul, a tím může být i impulzem pro imunologicky navozenou první fázi aterosklerózy [11].

Recentní studie prokázaly, že buňčná i humorální imunita hrají při formování aterogenních lézí zásadní roli. Ve velmi časných aterosklerotických (AS) lézích převažují CD4+ T-lymfocyty nad makrofágy. Nejpočetnější jsou Th1-lymfocyty, které secernují prozánětlivě působící cytokiny. Většina z těchto CD4+ T-lymfocytů jsou aktivovány a velké procento z nich (10–15 %) vylučuje látku označovanou jako MALT (mucosa-associated lymphoid tissue). V časných lézích se nachází také buňky hladkého svalstva, dendritické buňky a malý počet žírných buněk. B-lymfocyty v těchto počátečních AS-lézích prakticky chybí. Podobné změny byly detekovány ve vzorcích získaných z arterií dětí ve věku 8 měsíců až 10 let, v nichž byly nalezeny proužky infiltrované mononukleáry, hlavně T-lymfocyty, makrofágy a dendritickými buňkami. Tyto změny byly lokalizo-

vány v oblastech hemodynamické turbulence (cévní bifurkace), které jsou známy jako predilekční místa pro pozdější rozvoj aterosklerózy. Tato akumulace mononukleárních buněk v arteriální intímě byla označena jako vascular-associated lymphoid tissue (VALT), analogicky k MALT a s podobnou funkcí, tj. monitorovat škodlivý exogenní nebo endogenní antigenní materiál obsažený v krvi [11].

Akutní fáze imunitní odpovědi spouštěná cytokinem interleukinem 6 (IL-6) stimuluje hepatocyty k syntéze tzv. „proteinů akutní fáze“, z nichž největší pozornost je věnována CRP (C-reaktivní protein). Zatím není zcela objasněno, zda je CRP pouze průvodním jevem zánětu anebo má vlastní škodlivý vliv. V aterogenezi hraje důležitou roli tím, že aktivuje endotelové buňky k tvorbě adhezivních molekul (např. ICAM-1, VCAM), stimuluje adherenci a pronikání T-lymfocytů do cévní stěny. Další mechanismus, kterým se podílí na rozvoji aterosklerózy, je blokování enzymu endoteliální syntázy oxidu dusnatého (eNOS), což je látka, která udržuje dilatované cévy, brání konstrikci hladkých svalových buněk cévy a udržuje jejich nesmáčivý povrch. Byla potvrzena jeho přítomnost v aterosklerotických lézích a v experimentu bylo prokázáno, že

je také schopen vázat různé biologické substráty, např. LDL-cholesterol, účastní se syntézy IL-1 (interleukin-1) a TNF α (tumor necrosis factor alpha) [7].

Zatím však nebylo prokázáno, že by hladina C-reaktivních proteinů jasně souvisela s rozsahem aterosklerotických plátů. Řada vědců se domnívá, že zvýšená hladina proteinů akutní fáze primárně odráží odpověď organismu na zánět kdekoli v organismu, a následně pak může vyvolat nebo zhoršovat aterosklerotický proces.

Do popředí dnes vystupuje představa o imunologickém původu aterosklerózy.

Bylo prokázáno, že některé proteiny přítomné v ateromovém plátu, například proteiny tepelného šoku, oxidované lipoproteiny o nízké hustotě (ox-LDL), nebo bakteriální proteiny, jsou jako antigeny schopny navodit imunitní odpověď.

V experimentu, který měl za cíl zjistit, které antigeny pravděpodobně stimulují vstup T-buněčné infiltrace do časných aterosklerotických lézí bylo prokázáno, že to jsou tzv. stresové proteiny HSP 60/65 (heat shock proteins). Jsou to ubikvitární proteiny, které jsou indukovány různými formami stresu, jako jsou turbulence krevního proudu, infekce, toxiny, teplota atp. HSP tvoří základ hlavní antigenní determinanty mikroorganismů, ale jsou také důležité pro rozvoj obranné humorální a buněčné imunitní odpovědi. Během evoluce došlo k zakonzervování tohoto typu proteinů a tak lidský HSP-60 je vysoce homologní např. s mykobakteriálním HSP-65, chlamydiovým HSP-60 a dalšími mikrobiálními HSP a imunologicky zkříženě s nimi reaguje. Na základě toho byla vyslovena hypotéza, že minimálně část imunitních reakcí na HSP-60/65 je způsobována bakteriální infekcí. V experimentálních podmínkách bylo prokázáno, že parenterální imunizace pomocí HSP-65 vede k urychlení AS. Vysvět-

lují to tvorbou imunitních komplexů a indukci Th-1 imunitní reakce na autoantigen HSP-60 [11]. Předpokládá se, že k urychlení AS může vést imunitní modulace reaktivity HSP-65/60 proti Th-2 odpovědi [5]. Naopak – přesmyknutí imunitní odpovědi CD4+ T-lymfocytů z Th-1 na Th-2 může indukovat sekreci protizánětlivě působících cytokinů, které tlumí aktivitu makrofágů a potlačují zánětlivé změny [8]. Na tomto účinku se podílejí různé cytokiny, IL-4, IL-10, transformující růstový faktor beta (transforming growth factor – TGF β) a některé další.

Je známo, že pacienti se systémovým onemocněním pojiva (např. revmatoidní artritida, antifosfolipidový syndrom) mají zvýšené riziko aterosklerózy. A právě u nich byly zjištěny příslušné autoprotilátky, které mohou hrát v rozvoji aterosklerózy významnou roli [1]. Přesmyk protinfekční imunitní reakce v autoimunitní je teoreticky možný u každé chronické bakteriální infekce. Jak bylo výše uvedeno, bakterie mají na svém povrchu imunogenní HSP-60 protein, který je prakticky shodný s lidským HSP-60. Právě tento protein bývá přítomen v ateromovém plátu. Chronická infekce pak urychluje autoimunitní reakci se vznikem imunitních komplexů, namířenou proti endoteliálním buňkám.

Imunologická koncepce aterosklerózy a role HSP je také podporována zjištěními, při nichž byla opakovaně prokázána protektivní buněčná a humorální imunitní reakce proti mikrobiálnímu HSP-60. Za tuto ochrannou humorální reakci „platíme“ možným rizikem následné autoimunitní reakce, která může vést k rozvoji autoimunitního onemocnění. Vzhledem k tomu, že existuje vysoký stupeň antigenní homogenity mezi mikrobiálním a humánním HSP-60, vzniká tím nebezpečí vzájemné zkřížené reakce. Takováto zkřížená reaktivita by tak mohla vysvětlovat, proč ně-

kteří typy infekčních onemocnění zvyšují riziko aterosklerózy.

Náš nepřírozený životní styl vede k rozvoji aterosklerotických změn již v poměrně mladém věku, ale kliniky se manifestuje až ve vyšším věku, v němž již není selektivní tlak proti onemocnění, a to může být důvodem, proč mohou být téměř všichni kandidáty aterosklerózy.

Bylo prokázáno, že proces stárnutí je spojen s poklesem imunity u všech studovaných živočišných druhů včetně člověka. U starších lidí je vyšší výskyt infekcí prokazován především v respiračním a močovém systému, s častými recidivami a přechodem do chronicity. V procesu stárnutí je možné prokázat vyšší tvorbu některých prozánětlivých cytokinů, především v T-lymfocytech a monocyt/makrofázích. Jsou to hlavně IL-1, IL-6, TNF α , PDGF (platelet derived growth factor/destičkový růstový faktor), IGF (insuline-like growth factor/inzulinu podobný růstový faktor), FGF (fibroblast growth factor/fibroblastový růstový faktor) a některé další. Na druhé straně jsou významně sníženy hodnoty protizánětlivého IL-2. Zvýšení tvorby těchto cytokinů je spoluodpovědné za opakujiící se záněty a jejich přechod do chronické fáze, za častější výskyt imunopatologických procesů a za zvyšování množství mezibuněčné hmoty a progresi fibrotických změn při ateroskleróze [7].

Buňky imunitního systému produkující různé cytokiny stimulují průnik ox-LDL do cévní stěny, což nakonec vyústí v přeměnu monocytů/makrofágů v „pěnové buňky“. V důsledku zánětlivé reakce vycestovávají buňky hladkého svalstva do intimy, dochází k jejich zmnožení a působením některých růstových mediátorů produkují vazivové buňky. Společně s pěnovými buňkami se podílejí na vzniku AS plátu. Ten je na svém povrchu kryt silnou vazivovou „čepičkou“ s povrchovou vrstvou nesmáčivého endotelu. Jde o plát

stabilní. Problém nastává v okamžiku, kdy se vazivová čepička poruší vlivem metaloproteináz, což jsou enzymy produkované makrofágy. Vzniká plát nestabilní, který je ohrožen rupturou. Na poškozený smáčivý endotel pak adherují trombocyty, erytrocyty a dochází k vzniku obturujícího trombu.

Chřipkové viry se v aterosklerotickém procesu angažují pravděpodobně ještě jiným mechanismem než infekce bakteriální. Přednostně spouštějí destabilizaci již přítomného vulnerabilního plátu, a tím vedou k akutnímu vzniku obturujícího trombu. Molekulární „mimikry“ – strukturální podoba mezi vlastními endoteliálními a virovými antigeny může navodit autoimunitní atrogenní reakci vedoucí k destabilizaci plátu [3]. Chřipkový virus může působit na cévní systém více mechanismy. Zvyšuje expresi prozánětlivých a protrombotických cytokinů, zvyšuje se plazmatická viskozita a dochází ke zvýšenému vyplavování katecholaminů. Bylo prokázáno, že chřipkový virus vede k masivní infiltraci T-lymfocytů a makrofágů do aterosklerotických plátů, k proliferaci buněk hladkého svalstva, agregaci trombocytů, vzniku fibrinových depozit a vzniku trombózy [9]. Chřipková infekce má značný prokoagulační efekt. Jak v klinických, tak v experimentálních studiích byl prokázán silný protrombotický efekt chřipko-

vé infekce. Kol et al [4] v experimentu aterosklerotickým myším naočkovali virus chřipky a zjistili významné zvýšení zánětlivých a trombotických procesů v ateromatózních plátech, ale nikoliv v normálních úsecích aorty. Bouwmann et al [2] prokázali, že infekce monocytů chřipkovým virem zkrátila dobu srážlivosti o 19 %, monocytů produkovaly až 5krát více prozánětlivých cytokinů IL-6 a IL-8 než po infekci CMV a *Chlamydia pneumoniae*. Protizánětlivý IL-10 dokonce neprodukovaly vůbec. Toto zvýšení exprese prozánětlivých cytokinů může indukovat zánětlivou reakci a může souviset s rupturou plátu [3]. Van Lenten et al [10] také prokázali, že chřipková infekce snižuje protizánětlivé vlastnosti HDL-cholesterolu.

Závažnost těchto nálezu nabývá na významu mimo jiné také proto, že populace ve vyspělých zemích stárne. Se zvyšujícím se věkem dochází k poklesu imunity a právě u starších osob jsou za závažné infekce odpovědný hlavně viry, především viry chřipky.

Literatura

1. Anděl M, Kraml P. Ateroskleróza. Co všechno ohrožuje periferní tepny? Vesmír 2006; 85: 2.
2. Bouwmann JJ, Visseren FL, Bosch MC et al. Procoagulant and inflammatory response of virus-infected monocytes. Eur J Clin Invest 2002; 32: 759–766.
3. Gurevich VS. Influenza, autoimmunity and atherogenesis. Autoimmun Rev 2005; 4:101–105.

4. Kol A, Libby P. Molecular mediators of arterial inflammation: a role for microbial products? Am Heart J 1999; 138(5 Pt 2): S450–S452.
5. Maron R, Sukova G, Faria AM et al. Mucosal Administration of Heat Shock Protein-65 decreases Atherosclerosis and Inflammation in Aortic Arch of Low-Density Lipoprotein receptor-Deficient Mice. Circulation 2002; 106: 1708–1715.
6. Mayar M, Kiechl S, Willemits J et al. Infections, Immunity, and Atherosclerosis Associations of Antibodies to Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, and Cytomegalovirus With Immune Reactions to Heat-Shock Protein 60 and Carotid or Femoral Atherosclerosis. Circulation 2000; 102: 833.
7. Nouza K. Stárnutí a imunita. Sanquis 2005; 42: 18–23.
8. Nelson J. Regulating protective immunity in atherosclerosis. Circ Res 2005; 96: 395–397.
9. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. 2003; 41(4 Suppl S): 15S–22S.
10. Van Lenten BJ, Wagner AC, Batak DP et al. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza A infection. Circulation 2001; 103: 2283–2288.
11. Wick G, Xu Q. Atherosclerosis – An autoimmune disease. Exp Gerontol 1999; 34: 559–566.

doc. MUDr. Helena Němcová, CSc.

www.fnusa.cz

e-mail: helena.nemcova@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 21. 2. 2006

www.kardiologickarevue.cz