

Ateroskleróza jako imunitní onemocnění?

Ateroskleróza neboli kornatění cév je jednou z hlavních příčin kardiovaskulárních onemocnění, která, co se týče úmrtnosti, stojí na prvním místě před dalšími nejčastějšími nesdělnými nemocemi, jako jsou diabetes 2. typu nebo nádory. Jen v České republice na ni umírá ročně na 100 tisíc osob, což odpovídá přibližně počtu obyvatel Olomouce nebo Českých Budějovic. Podle obecného mínění odborné veřejnosti je ateroskleróza následkem nezdravého životního stylu a nesprávné životosprávy, které vedou k dlouhodobě přetrvávajícím vysokým hladinám krevního cholesterolu. Přitom cholesterol je univerzální látka, v organismu využívaná nejen jako základ pro tvorbu řady hormonů a důležitých vitamínů D (Živa 2015, 4 a 6), ale také pro výstavbu buněčných membrán. Cholesterol se ze 75 % tvoří v játrech, zbytek pochází ze stravy. V krvi není dostatečně rozpustný, a proto je přenášen pomocí lipoproteinových částic. Lipoproteiny o nízké hustotě (LDL, z anglického Low Density Lipoprotein) obsahují „zlý cholesterol“, zatímco lipoproteiny o vysoké hustotě (HDL, High Density Lipoprotein) vážou „hodný“ cholesterol. LDL se dlouhodobě ukládá do stěn cév, v nichž vytváří aterosklerotické pláty – ateromy, což vede k poškození a zužování cév. Uvedený proces se nazývá ateroskleróza. Naopak HDL chrání organismus před rozvojem aterosklerózy, protože transportuje cholesterol z tkání do jater, kde se degraduje.

Už v Lékařském repetitoriu vydaném v r. 1981 se píše: „V současné době převládá ve světě názor, že ateroskleróza má multifaktoriální genesis, to znamená, že na vzniku a vývoji patologického procesu v tepnách se podílí více příčin zevního a vnitřního prostředí.“ Mezi vnějšími faktory jsou udávány vysoký energetický příjem, nadměrná spotřeba živočišných tuků a sacharidů spojená s nedostatkem pohybové aktivity, kouření a znečištění prostředí průmyslovými exhaláty. K vnitřním

faktorům pak náleží hlavně geneticky determinované vady metabolismu lipidů, jako je např. familiární hypercholesterolémie, která kvůli poruše jednoho z receptorů pro cholesterol vede u postižených k rozvoji aterosklerózy hlavně mezi 30. až 60. rokem života. Vše vyúsťuje do narušení cévních stěn a ukládání cholesterolového plátu, což je vyvoláno „složitým metabolismem, hemodynamikou a hemokoagulací“. Léčení tohoto onemocnění bylo tehdy zaměřeno na snižování hladiny cholesterolu.

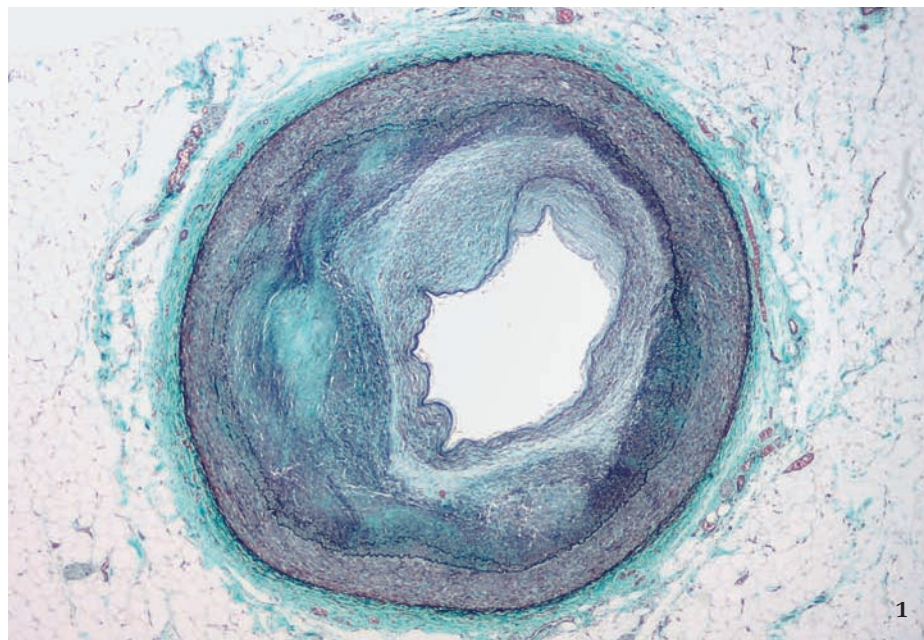
lu. V kombinaci s nízkocholesterolovými a nízkotučnými dietami se jako léky podávaly statiny, které blokují syntézu cholesterolu v játrech a prokazatelně jeho vysokou hladinu snižují. Protože statiny mohou u některých jedinců působit toxicky (statinová intolerance, postiženy jsou zejména kosterní svalovina a játra), dnes se nahrazují novými léky, především monoklonálními protilátkami, které jsou konstruovány tak, aby vyřadily z činnosti enzymy účastnící se metabolismu cholesterolu, čímž snižují jeho nadbytek v krevním oběhu.

O zapojení imunitních mechanismů jako příčině aterosklerózy se dříve prakticky neuvažovalo. Na možnou účast imunity při aterosklerotickém procesu se začalo poukazovat až od 70. let 20. stol., aniž tomu většina odborné veřejnosti věnovala výraznější pozornost. Stojí za připomenutí, že téměř 100 let předtím už slavný německý lékař Rudolf Virchow (1821–1902) předpokládal, že ateroskleróza doprovází zánětové procesy. Nové přístupy ve výzkumu příčin tohoto onemocnění a v interpretaci jeho účinků a následků se ale uplatňují teprve od začátku 21. stol.

V r. 2001 pořádala Evropská společnost pro aterosklerózu v Ženevě sympozium s názvem Imunitní systém v ateroskleróze. Přes 200 vědeckých pracovníků a lékařů zde předneslo nová data, která přímo svědčila, že aterosklerotický proces má převážně imunitní příčiny (jde tedy o infekční i autoimunitní onemocnění), zatímco rizikové faktory jako např. diabetes 2. typu nebo kouření hrají nepodstatnou úlohu. Ukázalo se, že asi 40 % osob s infarktem myokardu nebo mozkovou příhodou nebylo těmto rizikům vůbec vystaveno. Bylo naopak zdůrazněno, že progres aterosklerózy urychlují imunopatologická onemocnění jako systémový lupus erytematos, antifosfolipidový syndrom, revmatoidní artritida a vaskulitida. Proto se odvozovalo, že tvorby aterosklerotického plátu (viz dále v textu) se zánětové faktory a imunitní mechanismy přímo účastní. Sympozium končilo závěry, že „je nejvyšší čas uvažovat o nových imunomodulačních možnostech prevence a léčby aterosklerózy“ (Shoenfeld 2001).

Vznik strukturované terciární lymfoidní tkáně

Podle současných názorů však tepny (arterie) představují terciární lymfoidní tkáň (Artery Tertiary Lymphoid Organs, ATLO), které produkují řadu imunokompetentních faktorů, jako sekundární lymfoidní tkáň (Yin a kol. 2016). Na rozdíl od primárních a sekundárních imunokompetentních tkání a orgánů, jako jsou thymus, kostní dřeň, lymfatické uzliny, slezina, mandle, apendix a Peyerovy plaky (shluky lymfoidní tkáně ve střevě), které se primárně zakládají v průběhu embryonálního vývoje, ATLO vznikají *de novo* až v pozdějších letech, jako následek chronických neinfekčních zánětů provázejících různá nesdělná onemocnění včetně nádorových. Vývoj ATLO probíhá v tepnách poškozených zánětem ve třech fázích. V počáteční vzniká ATLO souběžně s utvářením ateromu a nemá ještě zcela vyvinutou specifickou strukturu, kde vznikají imunokompetentní buňky, ale už produkuje příslušné



1

1 Pravá věnčitá (koronární) tepna, příčný řez distální částí s rozvinutou aterosklerózou a zúžením vnitřního prostoru jen na 25–35 % původní plochy průřezu. Barveno Massonovým trichromem.

Foto M. Bonert (2011, <https://commons.wikimedia.org/wiki/User:Nephron>), v souladu s podmínkami použití

2 Podélně rozříznutá aorta postižená aterosklerózou – na vnitřním povrchu se vytvořilo množství lézí.

3 Histologický preparát ukazující trhliny v cholesterolovém plátu

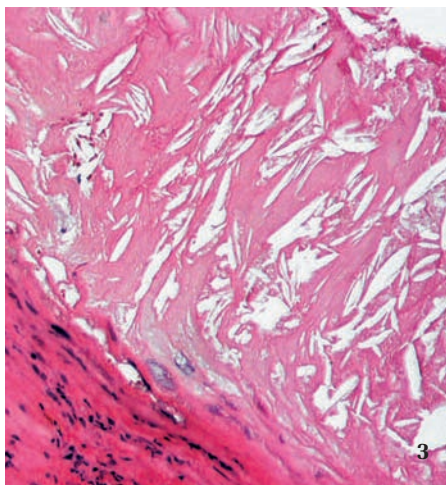
4 Vývoj aterosklerózy a možné komplikace při pokročilém stadiu onemocnění. Orig. M. Chumchalová, upraveno podle: N. Patchett (2015). Převzato z Wikimedia Commons (obr. 2–4), v souladu s podmínkami použití

faktory nutné pro jejich diferenciaci. Následně dochází k novotvorbě lymfatických drobných cévek, jež se napojují na stěnu arterie. ATLO v této konečné fázi jsou zcela srovnatelné se sekundární lymfatickou tkání. Obsahují analogické vysoce diferencované lymfatické uzlíky (folikuly) s vylučovacími zárodečnými centry, v nichž vznikají různé typy imunokompetentních buněk jako plazmacyty (tvoří protilátky) a makrofágy (aktivně pohlcují cizorodé částice).

Ateroskleróza jako infekční onemocnění

Ukládání aterosklerotického plátu vyvolává i řada virů a bakterií. Hlavními podezřelými patogeny jsou virus Epstein-Barrové, herpes simplex virus, cytomegalovirus a *Helicobacter pylori*. Byl také prokázán přímý vztah mezi infekcí *Chlamydia (Chlamydia pneumoniae)*, hlavním původcem zápalu plic, a zvýšenými hladinami protilátek v séru u pacientů, kteří již prodělali infarkt myokardu nebo mozkovou příhodu. Právě proti antigenům chlamydií, které byly v aterosklerotických plátech identifikovány, byla prokázána zvýšená reaktivita imunokompetentních buněk (Mayr a kol. 2000). Soudí se, že by patogenní mikroorganismy v aterosklerotických plátech mohly napomáhat jak rozvoji místního zánětu, tak zvýšené produkci antivirových a antibakteriálních specifických protilátek. Svědčí o tom i průkaz zvýšeného množství kolujících bakteriálních toxinů, signálních molekul (cytokinů a interleukinů) a také vysoké hladiny významných ukazatelů zánětu (např. C-reaktivního proteinu). Nález zvýšených koncentrací uvedených faktorů se považuje za primární riziko vzniku aterosklerózy a za předzvěst pozdějšího fatálního kardiovaskulárního onemocnění.

Z urychlení aterosklerotického procesu jsou dnes podezírána i některá další chronická onemocnění, např. chronická bronchitida nebo záněty zubů (periodontitida). Infekční agens podporují také klinické



důkazy. Mnoho pacientů s infarktem nebo mozkovou příhodou bylo několik týdnů předtím léčeno na bakteriální či virovou infekci. Definitivní průkaz příčinných souvislostí mezi infekcí a aterosklerózou však dosud chybí. Není rovněž známo, do jaké míry ovlivňuje aterosklerotický proces léčba antibiotiky.

Imunologie aterosklerózy

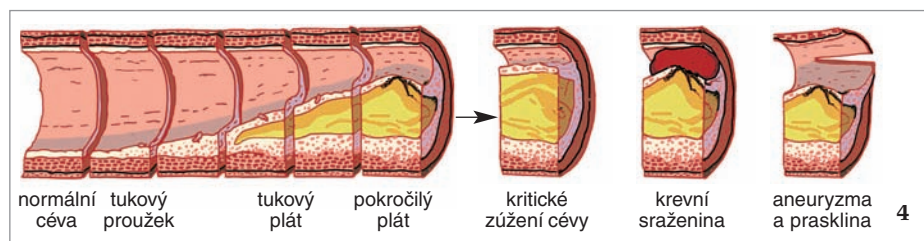
● Přírozená imunita

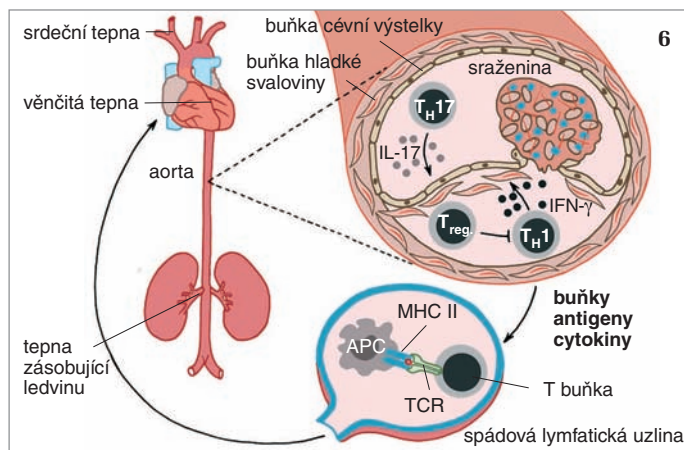
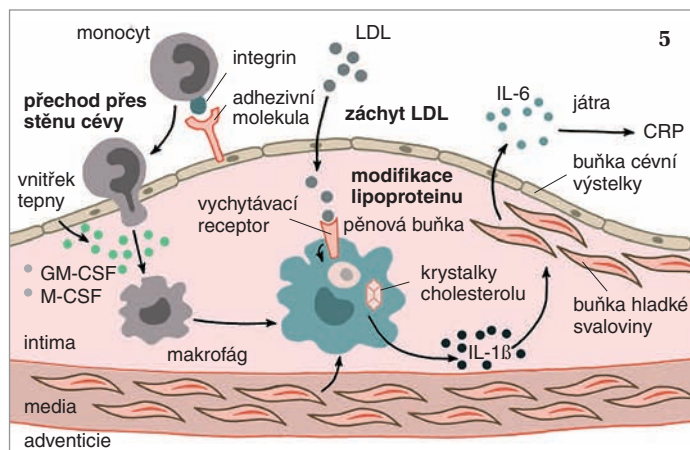
Pohled na mechanismy přírozené imunity jako nespecifické větve předcházející imunitu adaptivní se za posledních 10 let zcela změnil. Nejde pouze o nekoordinované autonomní reakce prozáněťových faktorů vyvolávající, resp. provázející nespecifický zánět a fagocytózu, ale o hierarchicky uspořádaný a vzájemně propojený sled událostí, který na začátku rozpoznává molekulární vzory sdružené s patogeny (Pathogen Associated Molecular Patterns, PAMP) a poté přechází ve vysoce specifickou adaptivní buněčnou a humorální imunitní odpověď.

Na počátku zánětové odpovědi stojí rozpoznání poškozující noxy (škodlivé látky) vnitrobuněčnými senzory přirozené imunity, dnes souborně označovanými podle svého objevitele jako inflamazomy (Martinon a kol. 2009; o vzniku zánětu viz Živa 2017, 1: 2–4). Jsou to komplexy cytoplasmatických proteinů, které rozpoznávají PAMP, ale také některé jiné škodliviny, jež pronikly do buněčné cytoplazmy. Prozatím byly popsány čtyři inflamazomy, které se účastní vzniku dny (typu zánětu kloubů, rozpoznávána je kyselina močová), Alzheimerovy choroby (amyloid), azbestózy a silikózy (azbestová vlákna, křemičité krystalky) a malárie (molekula hemu v hemoglobinu).

PAMP nebo jiné potenciálně poškozující struktury jsou rozpoznávány povrchovými buněčnými receptory TLR (Toll-Like Receptor), anebo vnitrobuněčnými endoplazmatickými TLR a cytoplazmatickými NLR (Nod-Like Receptor). Signál je přenesen na proteiny, které aktivují cytoplasmatický enzym kaspázu-1, jež představuje hlavní složku inflamazomu – bezprostředně vyvolává zánětovou kaskádu, tedy tvorbu endogenních pyrogenů (horečka) a cytokinů (viz Živa 2013, 3: 98–100), hlavně interleukinů IL-1 β a IL-18, a interferonu gamma (IFN- γ); ty aktivují fagocytující buňky, makrofágy (fagocytóza). Tyto interleukiny (ale i další prozáněťové cytokiny a chemokiny) jsou produkovány a ihned uvolňovány do mezibuněčného prostoru jak volnými imunokompetentními buňkami, makrofágy, plazmatickými buňkami a přirozenými zabíječi – NK buňkami (Natural Killer) a bílými krvinkami, granulocyty, tak buňkami cévní výstelky (endotelovými buňkami). Na tyto promotory zánětu pak bezprostředně navazuje lokální adaptivní imunitní odpověď (viz dále).

Při aterogenezi plátu dochází k chronické aktivaci zánětového aparátu na základě rozpoznávání škodlivé noxy, pravděpodobně dalším typem inflamazomu. Významný pokrok v porozumění tomuto procesu znamenal průkaz signální cesty rozpoznávání cholesterolu a modifikovaných lipidů jako endogenních PAMP (Duewell a kol. 2010). Tvorba tukových proužků v prvním stadiu vzniku aterosklerotického plátu (obr. 4) je doprovázena expresí vaskulární buněčné adhezivní molekuly 1 (VCAM 1) na cévní výstelce (endotelu), a to v místech, kde, jak se předpokládá, došlo k jeho narušení, nebo jako odpověď na bioaktivní lipidy, např. oxidovaný LDL zachytávaný na cévní stěně. Zdravý endotel je pro LDL neprostupný. Je-li však pozměněn jakýmkoli procesem (chemicky, mechanicky prouděním krve – např. v místech větvení nebo ohybu cév), stává se prostupným. Zahájení aterosklerotického procesu pak vyvolá hromadění LDL ve vnitřní vrstvě cévní stěny (intimě), kde se pomocí apolipoproteinu B váže na proteoglykany mezibuněčné hmoty. Oxidovaný LDL zároveň zesiluje expresi adhezivních molekul na povrchu endotelových buněk a leukocytů, což přilnutí leukocytů k endotelu dále zvyšuje. Adherované leukocyty pak pod vlivem chemokinů migrují do subendotelové vrstvy. Jejich usměrněný pohyb je regulován prostřednictvím chemokinů, hlavně monocytárně produkováným





chemoatraktantním proteinem MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1). Tuto chemokinovou produkci opět zvyšuje oxidovaný LDL, a navíc, leukocyty stimulované oxidovaným LDL uvolňují prozánětové mediátory, např. leukotrieny, prostaglandiny a stresové proteiny.

Výrazně prozánětové účinky má také oxid dusnatý (NO), který je tvořen makrofágy. K iniciaci a k prohlubování aterosklerotického zánětového procesu rovněž přispívají tzv. konečné produkty pokročilých neenzymatických glykací, oxidací lipidů a proteinů AGE (Advanced Glycation End products), ALE (Advanced Lipoxidation End products) a AOPP (Advanced Oxidation Protein Products; Šíma a kol. 2013). Lokálně indukované cytokiny (chemokiny) pak přitahují mononukleární buňky (bílé krvinky a monocyty) a imunokompetentní buňky, které se na adhezivní molekulu VCAM 1 vážou. Monocyty se transformují na makrofágy, zvyšuje se na nich exprese dalších receptorových molekul, zejména TLR a vychytávacích (scavenger) receptorů. Makrofágy tímto způsobem pohlcují cholesterol, který se v nich hromadí, a mění se tak na pěnové buňky (makrofágy s intracelulárně nahromaděnými lipidy). Současně se aktivují některé typy imunocytů (např. T buňky) a produkují prozánětové mediátory (jako např. IFN- γ). Počínající zánět urychluje tvorbu aterosklerotického plátu a prohlubuje průběh onemocnění. Další vývoj pak záleží na ustavení rovnováhy v aktivitě pro- a protizánětových faktorů, mediátorů a cytokinů, a na tvorbě kolagenu, který v cévě zvyšuje možnost vzniku krevní sraženiny (trombu).

Ústřední buněčnou složku účastníci se primárně aterogenetického procesu představuje velmi různorodá populace fagocytujících buněk, makrofágů. Vytváří se jako důsledek působení řady vnějších (environmentálních) i vnitřních (mikroenvironmentálních) podnětů. Makrofágy třídíme do dvou hlavních subpopulací, M1 a M2. Jako M1 se označují prozánětové klasicky aktivované makrofágy účastníci se imunitní reakcí. Subpopulace M2 pak hraje stěžejní úlohu při hojení a při regulaci zánětového procesu. Polarizace makrofágové populace je pro aterosklerotický plát důležitá, protože každá produkuje jiné specifické faktory, které působí metabolicky i imunitně odlišně, a rozdílně ovlivňuje konečný osud plátu (Shalhoub a kol. 2011).

● Adaptivní imunita

Mechanismy adaptivní imunity představují druhou obrannou linii založenou na specifických mechanismech antigenního rozpoznávání prostřednictvím T buněčných receptorů a pochodech vyúsťujících do tvorby specificky zaměřených protilátek.

Již kolem r. 1985 byla v aterosklerotických plátech prokázána přítomnost T buněk. Ukázalo se, že kolem 10 % zde přítomných T buněk rozpoznává chemicky modifikovaný LDL pomocí enzymů myeloperoxidázy, sfingomyelinázy a sekreční fosfolipázy, nebo oxidovaný LDL, a to prostřednictvím antigenů hlavního histokompatibilního komplexu MHC II. třídy (Major Histocompatibility Complex II), T cytokinů a protilátek proti oxidovanému LDL.

Na experimentálním myším modelu bylo ukázáno, že v aterosklerotickém plátu se usazují dvě subpopulace T buněk (CD4, CD8), přičemž hned zpočátku procesu se objevují CD4 buňky, jímž jsou přisuzovány účinky podporující růst plátu. Naopak CD8 buňky mají při aterogenezi méně významnou úlohu, prokazuje se však, že mohou být aktivovány infekčním procesem, a pak aterogenezi prohlubují.

T buněčná odpověď začíná klasicky prezentací antigenu dendritickými buňkami, i když se mohou účastnit také B buňky a makrofágy. Dendritické buňky pohlcují aterogenetické antigeny přítomné v cévní intímě a transportují je do spádových lymfatických uzlin. Nabídka antigenu probíhá nejen v nich, ale také v místě léze, kdy se jí účastní opět lokální makrofágy i dendritické buňky, ale také neklasické buňky prezentující antigen jako buňky cévní výstelky nebo i buňky hladké svaloviny.

Aterogenetické antigeny představují jak složky patogenních mikroorganismů uvedených v textu, tak antigeny vlastních tkání, které však byly modifikovány peroxidací lipidů. Oxidačně modifikovaný LDL je autoantigen, zjištěný v T buňkách izolovaných z lidských aterosklerotických lézí a rovněž byly proti němu u lidí i experimentálních zvířat stanoveny kolující specifické protilátky, což dokumentuje účast plazmatických buněk. Jiný autoantigen účastníci se aterogeneze je β 2-glykoprotein I (apolipoprotein H), který v aterosklerotickém plátu váže fosfolipidy, složky buněčných membrán. Autoprotilátky proti němu byly zjištěny nejen u nemocných aterosklerózou, ale také při dalších onemocněních doprovázených zánětlivými procesy (lupus erythematosus, antifosfolipidový syndrom).

5 a 6 Schéma přirozené imunitní odpovědi (obr. 5) a adaptivní imunity (6) při ateroskleróze: účast buněčné a humorální složky v průběhu rozvoje aterosklerotického plátu. Blíže v textu.

APC (Antigen Presenting Cell) – buňka prezentující antigen; CRP – C-reaktivní protein; faktory stimulující buněčné kolonie: GM-CSF – Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor, M-CSF – Macrophage-Colony Stimulating Factor; IL-6, IL-17, IL-18 – interleukiny; IFN- γ – interferon gamma; LDL (Low Density Lipoprotein) – cholesterol o nízké hustotě; MHC II (Major Histocompatibility Complex II) – hlavní histokompatibilní komplex II. třídy; T_H1, T_H17 – různé populace pomocných T buněk; T_{reg} – regulační T buňky; TCR (T-cell Receptor) – T-buněčný receptor; vrstvy cévní stěny – vnitřní intima, střední media a vnější adventice. Orig. M. Chumchalová, upraveno podle: A. Gistera a G. K. Hansson (2017)

Závěrem

Kardiovaskulární onemocnění končí infarktem myokardu nebo mozkovou příhodou, jehož příčinou je aterosklerotické onemocnění cév, patří v posledních letech celosvětově k nejčastějším příčinám úmrtí na nesdělné choroby, a to jak v rozvoje- vých, tak průmyslově rozvinutých zemích. Podle údajů Světové zdravotnické organizace byly v r. 2015 nejčastější příčinou úmrtí ischemická choroba srdeční a infarkt, na něj zemřelo 15 milionů lidí. Ateroskleróza je dnes pokládána za chronické zánětové onemocnění. Výzkumy i klinická vyšetření za posledních 10 let přinesly velký pokrok v porozumění molekulární patogenezi aterosklerózy. Aterogenní proces regulují jak humorální a buněčné, tak autoimunitní imunopatologické mechanismy. Změna přístupu k tomuto fatálnímu onemocnění otvírá nové možnosti léčby. Jeví se zcela reálné, že už v blízké budoucnosti bude možné použít pro prevenci aterosklerózy protizánětové látky, případně různé konstruované vakcíny, a pro její léčbu aplikovat imunomodulátory a imunosupresiva (i odlišná od statinů), anebo monoklonální protilátky inhibující enzymy cholesterolové metabolické dráhy.

Článek byl vypracován za podpory institucionálního grantu RVO 61388971.

Použitá literatura uvedena na webu Živy.