

**Atherosclerosis**  
**Konzultáció**  
**(bővebben lásd: Orvosi patobiokémia: 442, 307 old.)**

**Bevezetés:**

Keringési betegségek teszik ki a fejlett országok halálozási statisztikáinak mintegy 50%-t, ezek hátterében pedig szinte teljes mértékben (több mint 90 %) az atherosclerosis áll.

Az atherosclerosis legjellemzőbb eleme az artériák intima rétegében megjelenő plakk, amely évtizedek alatt zajló krónikus gyulladás eredményeként fejlődik ki. A plakkok összetételüket tekintve lehetnek:

- sejtszegények, kötőszöveti mátrixban gazdagok: ezek klinikailag hosszú távon stabilak, mivel jól ellenállnak mechanikai terheléseknek
- sejtekben és lipidekben gazdagok: ezek könnyen beszakadhatnak és így egyrészt thrombogéné válhatnak, másrészt súlyosabb esetben szöveti ischémiát okozhatnak.

Az atherosclerosis fejlődése jól ismert morfológiai és klinikai szinten, de a folyamat beindulásának celluláris és molekuláris mechanizmusa nem teljesen világos. Nyilvánvaló, hogy az erek endotél sejtjeinek diszfunkciója szerepet játszik:

- Lehet, hogy a folyamat kezdete nem is „betegség”, hanem csak a sejtek öregedése. Boncolási adatok szerint húszéves kor után az atherosclerotikus elváltozások morfológiai jelei folyamatosan növekednek tünetmentes egyéneknél is.
- Az is lehetséges, hogy az endotél sejtek károsodását a vérkomponensek változásai és fertőzések okozzák.

Mindenesetre az erek krónikus gyulladással reagálnak, amely kötőszöveti elemek, koleszterin, kalcium, fibrin lerakódásával társul.

Atherosclerotikus plakk nem létezik koleszterin nélkül. A vérplazma koleszterin mellett, hogy feltölti az atherosclerotikus léziót, önmaga is endotél-károsító tényező. Ennek megfelelően az atherosclerosis kialakulásának sebessége szorosan összefügg a plazma koleszterinszint fenntartásával, szabályozásával.

Mivel a koleszterin endogén bioszintézise anyag- és energiaigénye magas (C-atomonként majdnem 10 ATP), külső forrása pedig a nehezen megszerezhető állati eredetű táplálék, az ember evolúciója során rendkívül hatékony mechanizmusok fejlődtek ki a koleszterin visszatartására. A szabályozásban résztvevő metabolikus szenzorok és receptorok szubsztrátjukhoz való affinitása alacsony, így könnyen telíthetőek, ezért az egész rendszer (de novo szintézis, bél-abszorpció, epe útján történő szekréció)

sokkal érzékenyebb a ligandszint csökkenésére, mint annak emelkedésére. Napjaink koleszterin-dús étrendje tehát új problémát jelent szervezetünk számára.

### **A koleszterin-homeosztázis és szabályozása:**

A koleszterin felszívódása a proximális jejunumban történik. Az enterociták apikális membránjában levő specifikus transzport fehérjék pl. NPC1L1 (NPC1 like 1 fehérje) veszik fel a szabad koleszterint a lumenben képződő epesav-foszfolid micellákból. A koleszterin (újra) észterré alakul az endoplazmás retikulum membránjában levő acil-KoA:koleszterin aciltranszferáz (ACAT) hatására, kilomikronba épül be és így kerül a nyirok és vérkeringésbe.

A szintén az enterociták apikális membránjában lévő ABC típusú transzporterek (ABCG5 és ABCG8), viszont kifelé pumpálják a koleszterint a béllumenbe. Ezek mennyisége függ az intracelluláris koleszterin szinttől, LXR-en keresztül expresszálódnak. A sejtek nettó koleszterin felvételét ez az ellenkező irányú transzport határozza meg. (E transzporterek ritka mutációi koleszterin hiperabszorpcióval járnak.)

A vékonybél alsóbb szakasza, az ileum a koleszterin és metabolitjainak visszatartásáról gondoskodik. Itt az enterociták az IBAT (ileal bile acid transporter) és IBABP (ileal bile acid binding protein) fehérjék segítségével visszaszívják, illetve sejten belül megkötik a lumenbe került epesavakat. E két fehérje expressziója FXR (epesav szenzor) szabályozása alatt áll, vagyis minél több epesavat termel a máj, annál hatékonyabb lesz ezek visszaszívódása.

### **LXR (liver X receptor) szabályozás:**

*A sejten belüli szabad koleszterin kis része konstitutíve működő citokróm-P450 izoenzimek (pl. Cyp27 a mitokondriumban) révén hidroxilálódik. Az így keletkező oxiszterolok (27-OH koleszterin, 22-OH koleszterin, 24,25-epoxikoleszterin) koncentrációja arányosan változik az intracelluláris koleszterin szinttel és emiatt alkalmas szignálfunkció betöltésére. Ezeket az oxiszterolokat az LXR köti meg. Az LXR-oxiszterol komplex heterodimert képez az RXR-rel (retinoid X receptor), specifikus DNS-szekvenciához kötődik és így aktiválja célgének transzkripcióját.*

*(pl: ABCG5 és ABCG8 membrántranszporterek, vagy májban még a Cyp7A1 (7 $\alpha$ -hidroxiláz enzimrendszer is, amely elindítja az epesavak szintézisét)*

**FXR (farnesoid X receptor) szabályozás: intracelluláris epesav kapcsolódik magreceptorához, majd heterodimert képez az RXR-rel és célgének transzkripcióját serkenti (pl. IBAT, IBABP, vagy májban BSEP [bile salt efflux pump], SHP [small heterodimer partner] represszorfehérje)**

Más metabolikus utakhoz hasonlóan a koleszterin-homeosztázis központi szerve a máj, amely végrehajtja a de novo szintézis döntő részét, biotranszformálja a koleszterint epesavakká, termeli és feldolgozza a vérben koleszterint szállító lipoproteineket.

- Receptor-mediált endocitózissal a hepatociták felveszik a kilomikron-maradványokat, az IDL-t, az LDL-t és a HDL-t a bennük lévő koleszterinészterrel. A lizoszomális eszteráz hatására a koleszterin szabaddá válik, de alacsony vízdékonysága miatt csak intracelluláris transzportfehérjék segítségével juthat el a hasznosítás kompartmentjébe, így az endoplazmás retikulumba, mitokondriumba vagy plazmamembránba. Ezek a szállítófehérjék a START (steroidogenic acute regulatory protein-related lipid transfer) családhoz vagy a NPC (Nieman-Pick C) úthoz tartoznak. Az egyes kompartmentekben a koleszterin eltérő enzimek szubsztrátjaként szolgálhat.

- A koleszterin legnagyobb része újra észterré alakul vissza az endoplazmás retikulum membránjában levő ACAT hatására és foszfolipid monolayerben becsomagolva apolipoprotein B100 tartalmú lipoproteinként (VLDL) szecernálódik a vérbe.

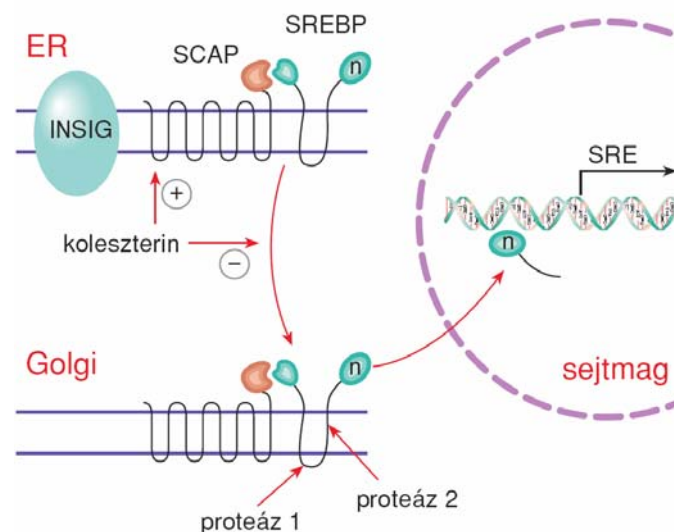
- A szabad koleszterin kis része a mitokondriumban Cyp27 hatására hidroxilálódik, a keletkező oxiszterolok mennyisége jelzi a sejten belüli szabad koleszterin szintet, azaz szignálfunkciót tölt be. Hepatocitákban az LXR célgénjei között szerepel a Cyp7A1 ( $7\alpha$ -hidroxiláz) enzimrendszer, amely elindítja az epesavak szintézisét, valamint az ABC (ATP binding cassette) családjába tartozó ABCG5 és ABCG8 membrántranszporterek, amelyek koleszterint pumpálnak ki az epekapillárisokba.

- Az epesavak a lipidek emésztésben fontos detergens hatásukon kívül a koleszterin szerkezetből való eltávolítását is szolgálják. Az epesavak szintén rendelkeznek intracelluláris receptorral, FXR (farnesoid X receptor), amely aktiváció után heterodimert képez az RXR-rel és olyan célgénnek transzkripcióját serkenti, amelyek termékei gyorsan csökkentik a sejt szerkezetre veszélyes detergens molekulák szintjét a hepatocitákban. Az FXR-epesav komplex indukálja az ABCB11 membrántranszportert (más néven BSEP, bile salt efflux pump), amely epesavakat pumpál ki az epekapillárisokba, és az SHP (small heterodimer partner) represszorfehérjét. Az SHP heterodimert képez és így inaktiválja az LRH-1 (liver receptor homologue 1) transzkripciós faktort, amely a kólsav szintézisét végző Cyp7A1 és Cyp8B ( $12\alpha$ -hidroxiláz) máj-specifikus expressziójához szükséges. Így az LXR és FXR metabolikus szenzorok együttesen a szabad koleszterin eltávolítását szolgálják a hepatocitákból.

- A koleszterin de novo szintézisét acetyl-CoA-ból befolyásolja a sejt szabad koleszterinszintje közvetlenül és enzimek expressziója révén, továbbá a szervezet állapota (glukagon-inzulin arány).

**A SREBP (sterol regulatory element binding protein) szabályozás:**

**A hepatociták koleszterin felvételét és de novo szintézisét szabályozza. A SREBP közvetlenül szintézise után prekursor formájában az endoplazmás retikulum membránjába épül be, ahol SCAP (SREBP cleavage-activating protein) fehérjével komplexet képez. A SREBP prekursor-SCAP komplex vezikuláris transzport útján a Golgiba kerül, ahol specifikus proteázok hatására zajló intramembrán proteolízis során az érett SREBP leválik. Ez utóbbi dimerizációs, DNS-kötő és nukleáris lokalizáció funkcionális elemeket tartalmaz, amelyek a sejtmagba irányítják és ott a specifikus DNS szekvenciához kötődve ez a transzkripciós faktor serkenti a hidroximetil-glutaril KoA (HMG-KoA) reduktáz és az LDL-receptor expresszióját. A koleszterin-szenzor ebben a rendszerben a SCAP, amely oxiszterol-kötő intramembrán doménnel rendelkezik. Amennyiben az oxiszterolok koncentrációja emelkedik, kötődnek a SCAP-hez, és a SCAP olyan konformációt vesz fel, amely még egy fehérje (INSIG-1, insulin-dependent growth) kötődését teszi lehetővé. A SREBP-SCAP-INSIG-1 hármass komplex nem kerülhet be az endoplazmás retikulumból a Golgiba szállító vezikulákba és így magas koleszterinszint mellett a SREBP aktiváló hasítása elmarad, ezzel a hepatocita koleszterinnel történő feltöltése lelassul.**



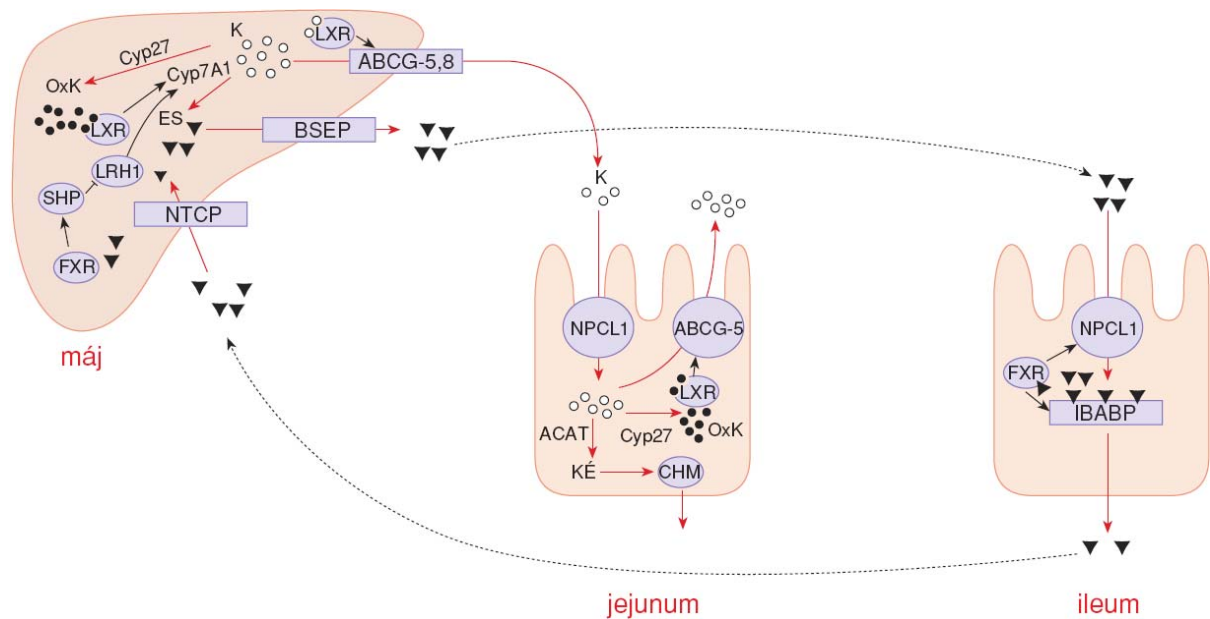
**A SREBP rendszer működése.** Rövidítések, amelyek nem szerepelnek a szövegben: SRE, szterol regulációs elem; n, a SREBP nukleuszba transzlokálódó doménje. A kettős spirál a DNS-t jelöli, a fölötte levő nyíl pedig az aktivált transzkripciót.

A nagyartériák szubendoteliás simaizom sejtjei és makrofágok koleszterin felvétele és leadása sajátos. E sejtek LDL formájában veszik fel a vérplazmában levő koleszterint.

- Az LDL a sejtmembránokban levő LDL-receptorokhoz (LR) kötődik, az LDL-LR komplex internalizálódik, amely endoszómává alakul át. Itt a komplex szétesik, az LR részben visszakerül a plazmamembránba, az LDL pedig lizoszomális hidrolázok (proteinázok, koleszterin-eszteráz) hatására

lebomlik és a felszabaduló koleszterin hozzáférhetővé válik a sejtmetabolizmus számára. A keletkező oxiszterolok itt is szabályozó szerepet töltenek be. Egyrészt a SREBP rendszeren keresztül visszaszorítják az LR expresszióját, másfelől az LXR-en keresztül serkentik az ABCA1 transzporter transzkripcióját. Az ABCA1 olyan koleszterin-pumpa, amely az extracelluláris doménjével megkötö a naszcens HDL-t és oda irányítja a sejtmembránban levő koleszterint, ahol az apolipoprotein-A1 által aktivált lecitin-koleszterin acil transzferáz (LCAT) koleszterin-észterre alakítja át. Így a naszcens HDL feltöltődik koleszterin-észterrel, HDL3-má alakul. A koleszterin-észter transzfer protein (CETP) kicseréli a HDL3 koleszterin-észtereit VLDL eredetű trigliceridre. Ily módon a HDL koleszterin tartalma részben VLDL-be kerül és ugyanakkor a HDL3 triglicerid-tartalmú HDL2-vé alakul. Ez utóbbi jó ligandja a májlipáznak, amely lebontja a triglicerideket és ko-receptorként prezentálja a maradvány lipoproteint a scavenger receptor BI-nek (SR-BI), amely szelektív (azaz LR-től eltérően a részecske endocitózisa nélkül) koleszterintranszfert végez a hepatocitákban. A májlipáz és az SR-BI együtt helyreállítja a naszcens HDL-t, amely új szállítási ciklusban vesz részt. A CETP segítségével HDL-ről VLDL-re átvitt koleszterin-észter végül is LDL formájában kerül vissza a hepatocitákba. Az érfal koleszterinfeleslege ezen az útvonalon vagy az LR-n, vagy az SR-BI-n keresztül a májba kerül.

- Makrofágokban az LDL felvétele még az ún. scavenger receptorokon (SR) keresztül is történhet. Az SR-ek olyan sejt felszíni fehérjék, amelyek kémiaiailag módosult lipoproteinek kötődését közvetítik (pl. acetilált vagy oxidált LDL). Egyes SR-ekről kiderült, hogy specifikusabb ligandokkal is rendelkeznek (pl. a fent említett SR-BI mint HDL receptor). Az LR-től eltérően az SR-en keresztül történő koleszterin-felvétel gyakorlatilag nem függ az intracelluláris koleszterinszinttől, hanem kizárólag a ligand (LDL módosított származékai) mennyiségétől.



**Szabályozási mechanizmusok a koleszterin és epesavak körforgásában.** A piros nyilak a kémiai átalakulásokat vagy membrántranszportokat jelölik, a fekete nyilak a szabályozó hatásokat, a szaggatott vonal pedig a vérben, ill. a bél lumenében történő szállítást. Rövidítések, amelyek nem szerepelnek a szövegben: K, koleszterin; KÉ, koleszterinészter; OxK, oxiszterol; ES, epesav; NTCP, natrium taurokolát kotranszporter protein.

### Molekuláris történések az atherosclerotikus léziók kifejlődésében:

A kezdeti atherosclerotikus lézió, a zsírcsík már 10-éves gyerekek coronaria ereiben megfigyelhető és lipiddel feltöltött makrofágokból és simaizom sejtekből áll. Ez a lézió évtizedek alatt fejlődik tovább, míg klinikai tünetekhez vezet.

A folyamat elindítása, illetve a progresszió sebessége az endothelium funkciókieséséhez kötődik. A nagyerek ép endotélsejtjeinek nemcsak antithrombotikus (vérlemezke-aggregáció gátlása), antikoaguláns (trombomodulin, heparán-szulfát), profibrinolitikus (tPA), értónust szabályozó (NO, ACE, bradikinin) és anti-inflammatorikus (leukocita-adhézió és migráció gátlása) hatásuk van, de a mikrocirkuláció endotélsejtjeitől eltérően barriert képeznek a vérplazma komponensei számára. Tehát ép endotél rétegen át az LDL nem jut el a szubendoteliális sejtekhez. Endotél diszfunkcióhoz és fokozott permeabilitáshoz egyrészt fiziológiásan is előforduló nyíróerők (pl. turbulens véráramlás nagyartériák elágazási pontjainál), másrészt gyakori fertőzések (pl. Chlamydia pneumoniae, cytomegalovirus, Epstein-Barr vírus, Helicobacter pylori) vezethetnek.

A NO döntő szerepet tölt be az endotél funkciókban. Csökkent termelése leukocita-adhéziós molekulák expressziójához (pl. vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1), monocitákat mobilizáló citokinek termeléséhez (pl. monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1), fokozott vérlemezke-aggregációhoz és simaizom kontrakcióhoz vezet.

A NO hatásainak elmaradása szerepel egy sor ismert atherogén rizikótényező háttérében:

- Hiperkoleszterinemiában a megváltozott membránfluiditás miatt elmarad az eNOS aktiválása.
- A hiperhomociszteinémia és a dohányzás reaktív oxigén származékok (ROS) fokozott intravasculáris termeléséhez vezet.

Ezek közül a  $O_2^-$  rendkívül gyorsan peroxinitríté alakítja és így inaktiválja az NO-t. Továbbá a ROS hatására oxidálódik a tetrahidro-biopterin ( $BH_4$ , az eNOS kofaktora), ami nemcsak csökkenti a NO termelését, hanem új ROS keletkezéséhez vezet, mert szubsztrát (arginin) vagy kofaktor ( $BH_4$ ) hiányában az eNOS  $O_2^-$ -t és  $H_2O_2$ -t termel (ún. eNOS szétkapcsolás). Lokális ROS-forrás az érfalban még a NADH/NADPH oxidáz aktivitása is lehet. Oszcilláló nyíróerők indukálják ezt az enzimet endotélsejtekben és emiatt fokozott  $O_2^-$ -koncentrációval kell számolni a keringési rendszer azon részein, ahol ilyen erők hatnak (pl. artériák elágazási pontjainál).

A ROS-termelés lipidperoxidációs láncreakciót indít el, először a foszfolipid membránok telítetlen zsírsavaiból peroxilgyökök képződnek. Az utóbbiak megtámadják a szomszédos zsírsavakat és szabad aldehidek keletkezéséhez vezetnek, amelyek Schiff-bázist képeznek a membránfehérjék lizin-oldalláncaival. Ez a folyamat LDL részecskékben oxidált LDL (oxLDL) keletkezéséhez vezet. Az endotélsejtek olyan sejtfelszíni receptorral (lektinszerű oxLDL receptor) rendelkeznek, amely nemcsak az oxLDL endocitózisát közvetíti, hanem az oxLDL kötődését követően celluláris válaszokat indukál (VCAM1, MCP-1,  $O_2^-$ , szöveti faktor termelése, NO-szint csökkenése, apoptózis). Ez a receptor legnagyobb számban az artériás bifurkációknál expresszálódik.

Gyulladásban a C-reaktív fehérje (CRP) szérumszintje emelkedik, amely gátolja a NO termelését endotélsejtekben azzal, hogy csökkenti az endoteliális NO szintáz (eNOS) mRNS stabilitását.

Összességében a ROS-termelő mechanizmusok meghatározzák a kezdeti endotél sérülést.

Az endotél diszfunkciójakor monociták migrálnak a szubendoteliális rétegekbe és ott makrofágokká differenciálódnak. A sejtes elemek mellett plazmakomponensek is bediffundálnak. Különösen veszélyesek a kis méretű és nagy denzitású sdLDL részecskék. Ezek a speciális lipiproteinek kisebb affinitással kötődnek az LR-hez, tehát lassabban eliminálódnak a keringésből és így hosszabb ideig vannak kitéve oxidatív stressznek, másfelől méretük miatt könnyebben jutnak be az intimába. A makrofág SR-ek viszont nagy affinitással veszik fel az oxidált sdLDL-t. Ezzel elejét veszi a makrofágok nagyrészt kontrollálatlan koleszterin-feltöltése, habsejt képződése:

- Amennyiben a sejtben a koleszterin-foszfolipid arány túl magas, a membránok elvesztik fluiditásukat. Emiatt romlik a  $Na^+ - K^+ - ATP$ -áz, adenilát cikláz, ATP-ADP transzlokáz működése, megszűnik egyes szignálmolekulák célzott membrán-mobilizációja (pl. az aktin-szignál fehérje Rac).

- Ha a szabad koleszterin mennyisége túlhaladja az észter-képzés kapacitását, a membránokban megjelenő koleszterin aktiválja a CTP:foszfokolin citidilil-transzferázt, a foszfatidilkolin bioszintézisének aktivitását meghatározó enzimet. A fokozott foszfatidilkolin szintézis következtében sejten belül csigaszerű foszfolipid-membrán képződmények keletkeznek, amelyek csapdába ejtik a szabad koleszterint.
- Az újonnan felvett koleszterin a lizoszómákban reked, és kristályokat képez, melyek mechanikai hatásuk révén tönkreteszik a sejtorganelumokat..
- Extrém magas koleszterin-foszfolipid arány mellett az ABCA1 működése és az ACAT aktivitása is gátlódik.

Ezzel kimerülnek a koleszterin eltávolításának lehetőségei és a habsejt sorsa megpecsétlődik. A pusztulófélben levő habsejtek mind a nekrotikus, mind az apoptotikus sejthalál morfológiai jeleit mutatják (sejtmembránok szakadása, illetve sejtmagok kondenzációja). A sejtek többségében egyértelműek az apoptózis biokémiai jelei (Fas receptor aktiváció, citokróm c felszabadulása és kaszpáz-9 aktivációja, foszfatidilszerin expozíciója a sejtmembrán külső felszínére).

A szubendoteliális rétegbe vándorolt és aktivált monociták olyan szignálmolekulákat és enzimeket is termelnek, amelyek meghatározzák az atherosclerotikus lézió progresszióját. A PDGF (platelet-derived growth factor) és az FGF (fibroblast growth factor) mitogén és kemotaktikus hatással rendelkeznek simaizom sejtekre, ill. fibroblasztokra. E sejtek migrációja a média rétegből viszont a lamina elastica interna lebontását igényli, ehhez szintén a makrofágok biztosítják a szükséges matrix-metalloproteinázokat (MMP-1, 2, 3, 9). Az intimába kerülő kötőszöveti sejtek osztódnak és extracelluláris mátrixot (ECM) termelnek, ami fibrotikussá teszi a léziót. Az így keletkező fibrotikus atheroma nem egy statikus képződmény, a simaizom sejtek, habsejtek és fibroblasztok által termelt metalloproteázok állandó átalakulást tartanak fenn az új ECM-ben. Az ECM szintézisének és lebontásának arányától függően a lézió vagy expanzív módon történik, ami megtartja az érlumen átteresztő képességét, de elvékonyítja az érfal külső rétegeit, vagy konstriktív módon, ami lumen-szűkítéshez vezet.

Az eddig leírt folyamatok eredményeképpen az intimában jellegzetes morfológiai kép alakul ki: a lipid mag és azt körülvevő fibrotikus sapka által alkotott fibroatheromás plakk.

- Egyes esetekben a plakk szerkezete hisztomorfológiailag nem különíthető el a csont szerkezetétől. A plakkok elmeszesedése részben követi a krónikus gyulladásokra jellemző „passzív” mechanizmust, részben az új csontképződéssel járó „aktív” folyamatra hasonlít. Krónikus gyulladásban mineralizáció akkor történik, ha lokálisan az ionok koncentrációja meghaladja a sók oldékonyságát. Ép



kötőszövetben és az érfalban a kalcium és a foszfát koncentrációi megközelítik ezt az értéket és kicsapódás egyes ECM fehérjék kelátképző funkciója miatt nem következik be. *(Ilyen pl. a matrix Gla-protein (MGP), aminek hiányában (MGP knock-out egerekben) spontán elmeszesedés történik az artériák média rétegében.)* Az atheroscleroticus plakk mikrokörnyezetében a körülmények kedveznek a kristályképződésnek: a nekrotizáló habsejtek kalciumot és foszfátot eresztenek ki az extracelluláris térbe, a koleszterin-kristályok kristályképző magként viselkednek, az MGP szintje csökkent. Az „aktív” kalcifikáció annak következménye, hogy a plakk területén osteoblast-szerű kalcifikáló érfal-sejtek jelennek meg. Ezek simaizom sejtekből fejlődnek ki habsejtek által termelt oszteogén faktor (bone morphogenic protein) hatására.

- Vulnerábilis plakkról akkor beszélünk, ha a fibrotikus réteg integritása megszűnik a proteolitikus folyamatok túlsúlyba kerülése miatt. Ilyenkor akut klinikai tünetek (angina, szívinfarktus, stroke) jelentkeznek. A vulnerábilis plakkból a vérlemezkék olyan ECM komponensekkel lépnek kapcsolatba, amelyek vérlemezke-adhéziót indítanak el. Az artériás sztenózis helyén ható erős nyíróerők hatására a von Willebrand faktor (vWF) kötődése a trombociták GP Ib/IX-V receptor komplexhez közvetíti a vérlemezke tapadását a kollagénhez, de közvetlen kollagén kötődés a GP Ia/IIa, GP IV és GP VI receptorokhoz is szerepelhet ebben a folyamatban. A sztenózis utáni érszakaszon, ahol gyengék a nyíróerők, a vérlemezkék más glikoproteinekhez is tapadhatnak, pl. fibronektin, fibrinogén. Az odatapadt trombociták vWF, kollagén, trombin, ADP hatására aktiválódnak és így új vérlemezkék mobilizálódnak a keringésből (aggregáció). A vérlemezke adhézió és aggregáció mellett a vulnerábilis plakk elindítja a véralvadást is. A plakk magját alkotó habsejtek és simaizom sejtek konstitutíve expresszálják a szöveti faktort. Ruptúra vagy erózió esetén a véreredetű VIIa faktor hozzákötődik és így aktiválja a IX és X faktort, aminek végeredménye fibrin alvadék képződése lesz.

### **Atherosclerosis és egyes betegségek kapcsolata**

#### **Diabétesz mellitus**

Cukorbetegségben gyakrabban és fiatalabb korban fejlődik ki az atherosclerosis, mint az általános populációban. A diabéteszre jellemző metabolikus eltérések közül elsősorban a hiperglikémia és a lipidanyagcsere megváltozása felelős a fokozott atherosclerotikus rizikóért.

- Hiperglikémiában az artériás endotélsejtek több glukózt oxidálnak és így a glikolízis és a citrátkör több redukáló ekvivalenst termel. Ez emeli a protongradienst a belső mitochondriális membrán két oldalán, ami gátolja a légzési láncot, elsősorban a komplex III. szintjén. Tehát NADH-ról az elektronok bekerülnek a légzési láncba, de a komplex III. gátlása miatt nem mehetnek végig rajta, aminek az a következménye, hogy megnyúlik a szemiubikinon életideje a mitochondriális membránban. Így az elektronok átkerülhetnek közvetlenül a szemiubikinonról molekuláris oxigénre,  $O_2^-$ -t eredményezve. A szuperoxid pedig, mint láttuk, döntő tényező az atherosclerotikus folyamatot elindító endotél károsodásban valamint az LDL oxidációjában. A hiperglikémia mellett, hogy elindítja a ROS termelést, korlátozza a ROS elleni védekezés lehetőségeit. A magas glukózsztint miatt nagyobb aktivitással működik a poliol metabolikus út (glukóz átalakulása fruktózá szorbitolon keresztül), aminek első enzime az aldóz reductáz  $NADPH+H^+$ -t használ fel. Ez viszont csökkenti a glutationnal működő  $H_2O_2$ -eliminációt.

- A hipertrigliceridémia hátterében a máj és zsírszövet közti kommunikáció zavara áll az inzulin hatásának elmaradása miatt. Zsírszövetben az inzulin triglicerid raktározás irányába tolja el a lipogenezis és lipolízis egyensúlyát (inzulin hatására megnő az LPL aktivitása, a foszfatidsav-foszfohidroláz (PAPH) és diacilglicerol-aciltranszferáz (DGAT) aktivitása, ugyanakkor gátlódik a hormon-szenzitív lipáz). Diabétesz esetén zsírszövetben a lipolízis dominál és így a plazma szabad zsírsavszintje emelkedik. Májban az apoB100 szintézise konstitutív, a VLDL összeállításának és szekréciójának szabályozása poszttranszlációs szinten érvényesül. Ha a lipoprotein magját alkotó triglicerid és koleszterin-észterek elegendő mennyiségben állnak rendelkezésre, ezek kötődnek az apoB100 hidrofób doménjeihez, kivédik ennek ubikvitinizációját és összeáll a lipoprotein részecske. Tehát a zsírszövetben elmaradó inzulin válasz fokozott VLDL termeléshez vezet a májban. Ugyanakkor megnő a VLDL életideje a keringésben, mert csökken az LPL aktivitása a zsírszövetben. A megemelkedett trigliceridben gazdag VLDL koncentráció serkenti a vérplazmában zajló lipidcicserélődést CETP-n keresztül. Ilyen körülmények között a HDL és az LDL több trigliceridet vesz fel VLDL-ből és több koleszterin-észtert ad le. A trigliceriddel feltöltött HDL és LDL viszont jó szubsztrátjai a májlipázoknak, ami a trigliceridet lebontva kisméretű és nagy denzitású lipoprotein részecskévé alakítja át ezeket. Így keletkezik az sdLDL, ami kis affinitással kötődik az LR-hez és emiatt hosszabb az életideje a keringésben, következésképpen nagyobb eséllyel alakul át oxLDL-lé, ami a fő forrása a koleszterinnek a habsejtekben. Amikor a trigliceriddel feldúsított HDL májlipáz hatására elveszíti lipidtartalmának többségét, a feleslegessé vált felszíni foszfolipidek egy részét is leadja az apoA1-fehérjével együtt. Kis mérete miatt az apoA1 a vizeletbe kerül, ahonnan a vese tubuláris sejtjei felveszik és lebontják. Az apoA1 szintézise nem tart lépést ezzel a veszteséggel és így csökken a plazma HDL-szintje, ezzel együtt az érfalban levő sejtek koleszterin leadási lehetősége is.

### **Lipoprotein metabolizmus zavarai**

Míg a diabétesz a lakosság 5 %-át érintő megbetegedés, a lipoproteinek veleszületett zavarai nagyságrendekkel ritkábban fordulnak elő.

A **familiáris hiperkoleszterinémia** olyan mutáció eredménye, amely az LDL receptor szerkezetét és funkcióját érinti. Mivel az LR a fő fiziológiai út, amely eliminálja az LDL-t a keringésből, az LDL életideje a keringésben megnyúlik (6 napra a normális 2,5 napos életidővel szemben), és ezért a plazma LDL-koleszterin szint emelkedett már születés után. A nagy koncentrációban, hosszabb ideig a keringésben tartózkodó LDL nagyobb valószínűséggel módosul (sdLDL, oxLDL) és fejt ki endotél károsító hatásait, tölti fel az érfal makrofág sejtjeit. Az érintett betegeknél generalizált atherosclerosis rendkívül gyorsan fejlődik ki. Egyes homozigóta esetekben a szívinfarktus miatti elhalálozás már 18 hónapos korban bekövetkezett, 20 hetes homozigóta főtusz boncolásánál zsírsíkokat írtak le az aortában és koronáriákban.

Általánosan elfogadott a klinikai gyakorlatban, hogy az alacsony HDL-koleszterin szint magas atherosclerotikus rizikót jelent. A ritka veleszületett **apoA-I-hiányban** szenvedő betegeknél 20-30 éves korban szívinfarktus lép fel. Hasonlóak a következményei a szintén ritka **LCAT-deficienciának**. Az ABCA1 mutációi okozzák a **Tangier-betegséget** (enyhébb funkciókieséssel járó missense mutációk) és a **familiáris HDL hiányt** (kiterjedt deléciók). Ha az ABCA1 termelését szabályozó oxiszterolok termelése elmarad **Cyp27-hiányos betegeknél (xanthomatosis cerebrotendinosa)**, generalizált atherosclerosis és több szövetet érintő koleszterin felhalmozódást lehet megfigyelni. Mivel mind a négy komponens (apoA-I, LCAT, ABCA1, Cyp27) azonos folyamat (makrofágokról és más sejtekről történő koleszterinleadás) résztvevői, nem meglepő a tünetek hasonlósága. A HDL feltöltődésének elmaradása miatt alacsony a szérums HDL-koleszterinszint és felgyorsul a HDL eliminációja a keringésből. A funkció kiesés súlyosságától függően pedig különböző fokú koleszterin-felhalmozódás alakul ki a perifériás sejtekben (narancssárga tonsillák, felgyorsult atherosclerosis, szplenomegália).

*A lipoprotein metabolizmus és az atherosclerosis molekuláris alapjainak ismerete segíti értelmezni azokat a ritka eseteket is, amikor alacsony HDL-szint mellett az atherosclerosis rizikója is alacsony. Ilyen szituációt lehet megfigyelni **LPL-hiányban**. LPL kiesése esetén a VLDL és kilomikron nem képes átadni felszíni foszfolipidet és apolipoproteineket, amelyek a HDL éréséhez szükségesek (a koleszterinnel történő feltöltődés során több felszíni foszfolipidre is szükség van) és emiatt csökken a szérums HDL-koleszterin szintje. Emellett viszont a VLDL feldolgozása is elmarad, így nem keletkeznek az LDL prekursorai (IDL) és az LDL-szint is alacsony marad. Tehát a korlátozott LDL-ellátottság miatt még hibás koleszterin leadás mellett sem lép fel koleszterin-felhalmozódás az érfalban és nem nő az atherosclerosis rizikója.*

### **Prevenció és terápia biokémiai vonatkozásai**

Tekintettel a kiváltó és fenntartó tényezők általános elterjedtségére az atherosclerosis abszolút megelőzése lehetetlen, a pathomechanizmus ismeretében viszont lefolyása lassítható, illetve a thrombotikus szövödmények fellépése késleltethető. Szem előtt tartva az LDL-koleszterin elsődleges szerepét, az atherogenezisben a leghatékonyabb megelőzés az LDL plazmaszintjének visszaszorításától várható.

#### **Táplálék eredetű koleszterin korlátozása:**

- Amennyiben a kilomikron maradványokkal kevesebb koleszterin-észter jut be a májba, a hepatocita membránokban csökken a koleszterin mennyisége, így szétesik a SREBP-SCAP-INSIG1 hármas komplex és a SREBP hasítása után felgyorsul az LR transzkripciója. Ennek következtében a máj több LDL-t vesz fel.

- Növényi eredetű olajok rendszeres fogyasztása nemcsak a koleszterinmentesség miatt ajánlott, hanem a nagyobb telítetlen zsírsav tartalmuk miatt. A hepatociták ACAT izoenzimje nagyobb affinitást (alacsonyabb  $K_M$ ) mutat telítetlen acil-KoA iránt, tehát a koleszterin-észter képződés sebessége megnő és emiatt a szabad koleszterin csökken az endoplazmás retikulum membránjában. Éppen ez utóbbit érzékeli a SCAP, a hármas komplex szétesik és a SREBP aktiválja az LR transzkripcióját. Ily módon a máj fokozott LDL-felvételének köszönhetően a telítetlen zsírsavak csökkentik a plazma LDL-szintet.

- Epidemiológiai vizsgálatok egyértelműen igazolják, hogy a mérsékelt alkoholfogyasztás csökkenti az atherosclerosis rizikóját. Az általános morbiditási rizikó a fogyasztott alkohol függvényében J-alakú összefüggést mutat, aminek minimuma napi 1-2 standard italnál van (1 standard ital 15 g etanolt tartalmaz). A morbiditási statisztika az 1-2 italt fogyasztóknál kedvezőbb mind az absztinensekénél, mind a több alkoholt fogyasztókénál éppen a keringési betegségek gyakorisága miatt. Ilyen mértékű alkoholfogyasztás kedvezően befolyásolja a plazma lipoprotein-összetételét. Az etanol gátolja a CETP által végzett koleszterinészter – triglicerid csere folyamatot, ezzel lelassul a HDL katabolizmusa. A CETP gátlása kedvezően befolyásolja az LDL részecskék méreteloszlását, csökkenti az sdLDL keletkezését. Cukorbetegéknél ezekhez a hatásokhoz még a szabad zsírsavak szintjének csökkenése is társul, mivel az etanol gátolja a hormonszenzitív lipázt. Igaz, ezt a hatást napi 750 ml vörösbor-fogyasztásnál lehet megfigyelni, de ebben a betegcsoportban a morbiditási J-alakú függvény optimuma szélesebb. Az alkoholos ital mennyisége mellett, annak minősége sem közömbös. Az eredetileg francia paradoxonként leírt jelenség (sok telített zsír fogyasztása mellett alacsony keringési morbiditás) hátterében a vörösbor szerepét sejtették. Direkt állatkísérletek igazolják, hogy apoE-hiányos egerekben, amelyekre gyors progressziójú atherosclerosis jellemző, napi 0,5 ml vörösbor fogyasztása felére csökkenti a plakkok méretét és az oxLDL arányát az össz LDL-en belül. Ezért a hatásért csak részben az alkoholtartalom felelős. Az oxLDL csökkenése a vörösborból izolált antioxidánsokkal (katechin, kvercetin) reprodukálható. Ezek az anyagok polifenolok, amelyek az E-vitaminhoz hasonlóan fejtik ki hatásukat a ROS eliminációjában. Eredetileg a szőlőbogyók héjában található és bortechnológiai okokból csak a vörösborba mennek át. Vörösbor készítésénél a szőlőlét hosszasan áztatják a héjjal együtt, míg fehérboroknál hamar szétválasztják. Ennek az alkoholos extrakciónak köszönhetően a vörösbor feldúsul antioxidáns polifenolokkal. Természetesen ezeket más forrásokból is lehet pótolni, de figyelembe kell venni, hogy a 150 ml vörösborban levő antioxidánsokat 1 l narancslé, 3 l almálé, 0,5 l tea vagy 1 kg alma helyettesíti (nem is beszélve a jó vörösbor élvezeti értékéről).

A biokémiai mechanizmusok tehát alátámasztják a köztudatba is átment antiatherogén diéta alapjait: kevés állati és bő növényi zsíradék, sok gyümölcs és mérsékelt bor fogyasztása.

#### **Gyógyszeres kezelés:**

Egyelőre a gyógyszeres beavatkozásoknak két fő célpontja van: az endogén koleszterinszintézis (HMG-KoA-reduktáz gátlószerei, sztatínok) és az epesavak reabszorpciója (epesavgyanták, kolesztiramin). A sztatínok a májban csökkentik a szabad koleszterin mennyiségét és a SREBP rendszer ezt érzékelve indukálja az LR-t, ami több LDL-t vesz fel a vérből. A bél lumenében az epesavakat megkötve a kolesztiramin megfosztja ligandjától az FXR-t. Enterocitákban ennek következménye a csökkent IBABP és IBAT expresszió és így kisebb mértékű az epesav reabszorpció. Ily módon kevesebb epesav jut vissza a májba és a hepatocitákban is elmarad az FXR aktiváció, így ennek gátló hatása a Cyp7A1-ra is és fokozódik a koleszterin eliminációja.

*Lehetséges új támadáspontok:*

- A transzporterek gátlása.

- Új farmakológiai célpontok az LXR és FXR receptorok. LXR agonistáktól az várható, hogy hepatocitákban serkentik az epesav szintézist (Cyp7A1 indukció) és így fokozzák az LR-en zajló LDL felvételt. FXR antagonistákkal pedig a bélben csökkenteni lehet az epesav reabszorpcióját, a májban fokozni az epesav szintézist.

- A táplálék eredetű koleszterin felszívódását lehetne gátolni specifikus ACAT-2 inhibitorokkal (ez olyan ACAT izoenzim, amely emberben csak bélben expresszálódik, és májban nem), amelyek hatására elmarad a koleszterin beépülése kilomikronokba.

#### **Ide tartozó anyagrészek:**

koleszterin és lipid anyagcsere

lipoproteinek

magreceptorok

NO

ROS

véralvadás