

Streszczenie pracy doktorskiej lek. Adama Mazurka pt. „*Influence of autoimmunity on endothelial dysfunction and atherosclerosis development in young patients with coronary artery disease and in systemic lupus erythematosus patients*”
(„*Wpływ procesu autoimmunologicznego na dysfunkcje śródbłonka oraz rozwój miażdżycy u młodych chorych z chorobą niedokrwienna serca oraz u chorych z toczeniem rumieniowatym układowym*”)

Przedstawione publikacje dotyczą zależności pomiędzy procesem autoimmunologicznym a aktywacją śródbłonka, gotowością zakrzepowo – zatorową oraz obecnością zmian miażdżycowych. Otrzymane dane sugerują istotną rolę przeciwciał antyfosfolipidowych w aterogenezie. Nie jest wykluczone, że powstawanie i progresja blaszki miażdżycowej spowodowana przeciwciałami antyfosfolipidowymi wynika nie tylko z ich aktywności prozakrzepowej, ale i z pobudzenia innych mechanizmów biorących udział w miażdżycy.

Dyskusję otrzymanych wyników zawierają trzy publikacje stanowiące niniejszą rozprawę doktorską. Na szczególną uwagę zasługuje stwierdzenie istotnej roli autoimmunizacji w aktywacji śródbłonka i gotowości zakrzepowo – zatorowej oraz istotnie wyższych poziomów przeciwciał antyfosfolipidowych u młodych chorych z miażdżycą bez rozpoznanej choroby tkanki łącznej, często znamienne wyższych w porównaniu do chorych z toczeniem rumieniowatym układowym.

W badaniu oceniającym wpływ przeciwciał antyfosfolipidowych u chorych z toczeniem rumieniowatym układowym na śródbłonek wykazano, że przeciwciała antykardiolipinowe w klasie IgM działają nie tylko prozakrzepowo, korelując z poziomem kompleksów trombina – antytrombina we krwi, ale również, wraz z przeciwciałami anty β – 2 glikoproteinie I w klasie IgM, mogą uszkadzać śródbłonek naczyń, co manifestuje się wzrostem poziomu ICAM – 1. O przydatności ICAM-1 do oceny stanu śródbłonka, obok dotychczasowych danych literaturowych, świadczy fakt, że chorzy z podwyższonym poziomem ICAM-1 charakteryzują się również podwyższonymi poziomami innych markerów zapalnych, jak CRP czy interleukina 6.

Istotne jest, że uszkodzenie/ aktywacją śródbłonka występuje pomimo dobrej kontroli procesu autoimmunizacyjnego przy pomocy leków immunomodulujących/ immunosupresyjnych stosowanych rutynowo w toczeniu rumieniowatym układowym. Potwierdza to zatem zasadność rozważenia terapii innymi lekami w celu obniżenia ryzyka zakrzepowo - zatorowego oraz spowolnienia/ zahamowania progresji miażdżycy.

U młodych chorych z potwierdzoną angiograficznie, istotną klinicznie miażdżycą tętnic wieńcowych stwierdzono wyższy poziom przeciwciał antyfosfolipidowych niż u osób zdrowych. Choć poziom aPL nie przekraczał górnej granicy normy u większości chorych, to poziomy przeciwciał wszystkich trzech typów i w obu badanych klasach u młodych pacjentów z chorobą wieńcową są istotnie wyższe, co wydaje się znacząco wpływać na wcześniejszy początek miażdżycy i przyspieszać jej progresję. Należy podkreślić, że sama procedura inwazyjna, w tym wszczepienie stentu wieńcowego, może powodować wzrost poziomu przeciwciał antyfosfolipidowych. Jednakże wykonywanie badań serologicznych miesiąc po zabiegu, jak również stabilny poziom autoprzeciwciał po roku obserwacji (co zostało wykazane w kolejnym badaniu - III) wydają się świadczyć, że podwyższony poziom przeciwciał antyfosfolipidowych jest niezależnym od mechanicznego drażnienia ściany naczyniowej procesem.

Leczenie statyną zmniejsza nasilenie procesu zapalnego zarówno u chorych z miażdżycą jak i z toczniem rumieniowatym układowym, co manifestuje się obniżeniem poziomu białka C-reaktywnego. Ponadto u chorych z miażdżycą tętnic wieńcowych leczenie statyną prowadzi do obniżenia poziomu przeciwciał przeciwko β 2GPI. Nie stwierdzono istotnego wpływu terapii atorwastatyną na poziom przeciwciał antyfosfolipidowych u chorych z toczniem rumieniowatym układowym.

Warto podkreślić, że młodzi chorzy z miażdżycą wykazują wyższy poziom autoimmunizacji, oceniany mianem a β 2GPI w klasie IgM i IgG, niż chorzy z toczniem układowym w stabilnym stadium choroby (wskaźnik aktywności choroby, SLEDAI <2). Może to być związane z udziałem tych przeciwciał w nasilaniu progresji miażdżycy, ale jednocześnie może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem incydentów zakrzepowo - zatorowych.

Summary

Presented papers concern a relationship between autoimmune process and endothelial dysfunction, prothrombotic activity and atherosclerotic lesions progression. The results suggest relevant role of antiphospholipid antibodies in atherogenesis. It cannot be rejected, that formation and progression of atherosclerotic plaque caused by antiphospholipid antibodies is generated not only by their procoagulant activity, but also by other mechanisms taking part in atherosclerosis.

The discussion on achieved results is included in three publications, main part of this doctor dissertation. However there are issues, that require individual attention: role of autoimmunity in endothelial activation and prothrombotic activity, higher levels of antiphospholipid antibodies in young patients with atherosclerosis without diagnosed connective tissue disease, which are frequently significantly higher than in systemic lupus erythematosus patients.

In the study with systemic lupus erythematosus patients influence of antiphospholipid antibodies on endothelial function was assessed. It was demonstrated that anticardiolipin antibodies in IgM class act not only in procoagulant way, correlating with the blood level of thrombin-antitrombin complexes, but also (together with anti β – 2 glykoprotein I antibodies) may damage endothelium in other mechanism, what manifests in ICAM-1 level elevation. Beside available published data, our study supports thesis that ICAM – 1 is a sufficient marker of endothelial function. In our publication patients with elevated ICAM-1 had also high level of other inflammatory markers such as CRP or interleukin 6.

It is relevant that endothelial damage/ activation is present in spite of good autoimmune process control with immunosuppressant/ immunomodulatory drugs, routinely used in systemic lupus erythematosus. Thus, it confirms the need to consider modifying thrombo-embolic risk drugs use and/or atherosclerosis progression deceleration/ suppression.

In young patients with angiographically confirmed, clinically significant coronary artery atherosclerosis higher level of antiphospholipid antibodies was ascertained, as compared with healthy controls. In most patients the level of aPL did not cross upper limits of the reference values. However, the levels of all three types, both classes, IgM and IgG, of aPL were significantly higher in young patients with coronary artery diseases. That may translate into earlier onset and accelerated atherosclerosis progression. It should be emphasized that the invasive procedure itself, including coronary stent implantation, may cause antiphospholipid antibodies level elevation. Nonetheless, performing serology tests one month after the procedure, stable level of autoantibodies after one year of observation (what was

confirmed in the consecutive, III study) suggest, that the elevated level of antiphospholipid antibodies is an independent process to mechanical vessel wall irritation.

Statin treatment decreases intensity of inflammatory process in patients with atherosclerosis and in systemic lupus erythematosus patients, what is manifested in decrease of C-reactive protein level. Moreover, in patients with coronary artery atherosclerosis statin treatment leads to β 2GPI antibodies level decrease. There was no effect of statin therapy on antiphospholipid antibodies level in systemic lupus erythematosus patients.

It is worth to underline that young patients with atherosclerosis have higher degree of autoimmunization, assessed with $\alpha\beta$ 2GPI class IgM and IgG titre, than individuals with systemic lupus erythematosus in stable clinical condition (disease activity index, SLEDAI <2). This may be connected to participation of those antibodies in atherosclerosis progression aggravation, but also at the same time it may be associated with increased thrombo-embolic risk.