

.....  
**C-αντιδρώσα πρωτεΐνη**  
**Απλός δείκτης ή και σοβαρός παράγοντας**  
**κινδύνου καρδιαγγειακού νοσήματος;**  
.....

Συνεχείς αθροιζόμενες πληροφορίες υποδηλώνουν ότι η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), εκτός από το γνωστό της ρόλο ως ένας πολύ ευαίσθητος, αλλά μη ειδικός δείκτης φλεγμονής, λοίμωξης ή ιστικής βλάβης, παρουσιάζει και ένα ευρύ φάσμα βιολογικών ιδιοτήτων και αξιοπρόσεκτων λειτουργιών, εμπλεκόμενων πιθανότατα και στις διεργασίες αθηροσκλήρυνσης-αθηροθρομβογένεσης, προάγοντας άμεσα την εμφάνιση ενός προφλεγμονώδους και προ-αθηροσκληρυντικού φαινότυπου μέσω και της ενεργοποίησης του μεταγραφικού πυρηνικού παράγοντα NF-kB.<sup>1-6</sup>

Η φλεγμονή αποτελεί έναν από τους ακρογωνιαίους λίθους της παθογένεσης της αθηροσκλήρυνσης,<sup>7</sup> η οποία οδήγησε την επιστημονική κοινότητα να επικεντρωθεί στο ρόλο που διαδραματίζει η CRP στη διεργασία της αθηρογένεσης. Ο ρόλος αυτός μπορεί να έχει διττό χαρακτήρα. Πρώτον, τα επίπεδα της CRP αντικατοπτρίζουν το φλεγμονώδες φορτίο μέσα στις αθηροσκληρυντικές βλάβες και κατ'επέκταση το βαθμό ευπάθειας και αστάθειας των αθηρωματικών πλακών. Για το λόγο αυτόν, αυξημένα επίπεδα της πρωτεΐνης μπορεί να συνιστούν το προανάκρουσμα ρήξης της πλάκας και, συνεπώς, της αποφρακτικής αρτηριακής νόσου. Δεύτερον, η CRP μπορεί να συμμετέχει δραστικά στην αθηροσκληρυντική διεργασία.<sup>7</sup>

Όπως θα αναφερθεί και παρακάτω, η CRP είναι παρούσα στο αγγειακό τοίχωμα, όπου επάγει την έκφραση μορίων προσκόλλησης, όπως της E-σελεκτίνης, του διακυττάριου μορίου προσκόλλησης-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) και του αγγειακού μορίου προσκόλλησης-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, συμπεριφερόμενη και ως έμμεσος χημειοελκτικός παράγοντας για

τα μονοκύτταρα της αιματικής κυκλοφορίας, διεργασία η οποία επιτελείται μέσω επαγωγής από τη CRP της χημειοελκτικής πρωτεΐνης-1 των μονοκυττάρων (monocytes chemoattractive protein-1, MCP-1).<sup>1,3,5</sup> Επιπλέον, η πρόσφατη ανακάλυψη της τοπικής παραγωγής της CRP και των πρωτεϊνών του συμπληρώματος μέσα στις πλάκες υποδεικνύει την ενεργό συμμετοχή της πρωτεΐνης στο φλεγμονώδη καταρράκτη.<sup>1,8</sup>

Η CRP συνδέεται και οφωningοποιεί τις LDL και ιδιαίτερα τις οξειδωθείσες (ox-LDL), επιτρέποντας έτσι την είσοδο μέσα στα μακροφάγα του αρτηριακού τοιχώματος, μετατρέποντάς τα σε τυπικά αφρώδη κύτταρα (foam cells), που, ως γνωστό, συνιστούν το θεμέλιο λίθο οικοδόμησης της αθηρογένεσης, με αποτέλεσμα την ενίσχυση της φλεγμονής στο τοίχωμα των αγγείων.<sup>3,5,9</sup> Η είσοδος των ox-LDL στα μακροφάγα γίνεται μέσω ειδικών υποδοχέων, των εκκαθαριστών υποδοχέων-A (scavenger receptors-A, SR-A), οι οποίοι προσλαμβάνουν ανεξέλεγκτα τις αθηρογόνες ox-LDL.<sup>10</sup> Σύμφωνα, λοιπόν, με τα παραπάνω, η CRP διαθέτει προφλεγμονώδεις ιδιότητες, οι οποίες θα μπορούσαν να συμβάλλουν δυνητικά στην παθογένεση, εξέλιξη, καθώς και στις επιπλοκές του αθρώματος.

Ο μείζων υποδοχέας της CRP στα ανθρώπινα μακροφάγα έχει ταυτοποιηθεί ως ο χαμηλής συγγένειας υποδοχέας CD32, ενώ η σύνδεση της CRP με το CD-32 είναι αλληλοειδική. Ακολουθώς, θα αναφερθούμε στην ενδιαφέρουσα ανακάλυψη, σύμφωνα με την οποία η CRP επάγει την έκφραση του mRNA της μεταλλοπρωτεϊνάσης-1 της θεμέλιας ουσίας (matrix metalloproteinase-1, MMP-1), με συνέπεια την αύξηση έκκρισης της τελευταίας από τα μακροφάγα της αθηρωματικής πλάκας, που έχει ως αποτέλεσμα την αποδόμηση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας.<sup>11</sup> Με αυτόν τον τρόπο, η CRP συντελεί στην αστάθεια της πλάκας, φαινόμενο που αναστέλλεται από αντισώματα κατά του CD32.<sup>11</sup>

Η CRP συσχετίζεται με τη δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων<sup>12</sup> και την προαγωγή της αθηροσκλήρυνσης, αναστέλλοντας, ενδεχομένως, την παραγωγή της ενδοθηλιακής συνθετάσης του αγγειοπροστατευτι-

κού νιτρικού οξειδίου (eNOS), καθώς και της συνθετάσης της εξίσου αγγειοπροστατευτικής και αντιαιμοπεταλιακής προστακυκλίνης (PGIS),<sup>1,3,13</sup> ενώ είναι σε θέση να προλέξει την παθολογικά αυξημένη αγγειοδραστικότητα στις πάσχουσες στεφανιαίες αρτηρίες ασθενών με ασταθή στηθάγχη.<sup>3</sup> Επιπλέον, η CRP σε συγκεντρώσεις προγνωστικές καρδιαγγειακών επεισοδίων αναστέλλει άμεσα τη διαφοροποίηση, λειτουργία και επιβίωση των αρχέγονων ενδοθηλιακών κυττάρων (endothelial progenitor cells, EPCs), τα οποία αποτελούν στοιχειά-κλειδιά της αγγειογένεσης και της απάντησης στη χρόνια ισχαιμία.<sup>14</sup> Αυτό, μερικώς, οφείλεται στη μείωση έκφρασης της eNOS των EPCs, που προκαλεί η CRP. Επίσης, η CRP προάγει την ενδοθηλιακή απόπτωση, ενώ συντελεί, όπως έχει αναφερθεί, και στη δραστηριοποίηση του ενδοθηλιακού NF-κΒ.<sup>5,6</sup> Σε συμφωνία με τις παραπάνω παρατηρήσεις είναι και το εύρημα ότι η CRP διαθέτει την ιδιότητα να ευαισθητοποιεί τα ενδοθηλιακά κύτταρα προς καταστροφή από τα κυτταρολυτικά κύτταρα.<sup>3,15</sup>

Επιπρόσθετα, η CRP «διευκολύνει» τη θρομβογένεση διεγείροντας τη βιοσύνθεση του ιστικού παράγοντα (tissue factor) από τα μακροφάγα,<sup>3,16</sup> του εναρκτήριου δηλαδή θρομβωτικού παράγοντα, που ευθύνεται για τα θρομβωτικά-αποφρακτικά επεισόδια, υποδηλώνοντας ότι υψηλές συγκεντρώσεις CRP στο πλάσμα και το μέγεθος της εναπόθεσής της στις αθηροσκληρωτικές πλάκες σχετίζονται σημαντικά με την ευπάθεια και την αστάθεια της πλάκας και, συνεπώς, με την εμφάνιση οξέων θρομβωτικών συμβαμάτων. Επίσης, η έκφραση και η δραστηριότητα του αναστολέα-1 του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) από τα ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενός, δηλαδή, βασικού και ισχυρού παράγοντα θρομβογένεσης, έχει βρεθεί να αυξάνεται από την επίδραση της CRP.<sup>17</sup> Μια άλλη αξιοπρόσεκτη δράση της τελευταίας είναι το γεγονός ότι επάγει τον αριθμό των υποδοχέων-1 της αγγειοτασίνης-II (AT-1 receptors)<sup>18</sup> και μάλιστα η δράση αυτή λαμβάνει χώρα σε χαμηλού σχετικά βαθμού συγκεντρώσεις της CRP, που φέρονται πάντως να είναι προγνωστικές μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων. Ωστόσο, είναι γνωστή και δεδομένη η σημαντικότητα των AT-1 στην παθογένεση της αθηροσκληρωτικής, γεγονός που εντυπωσιακά καταδεικνύεται από την αφθονία ύπαρξης αυτών των υποδοχέων μέσα στις αθηροσκληρωτικές βλάβες.<sup>18</sup>

Γνωρίζουμε ότι η CRP δεσμεύεται με τις πλασματικές μεμβράνες κυττάρων που έχουν υποστεί βλάβη ή καταστροφή και ενεργοποιεί το συμπλήρωμα μέσω της κλασικής οδού, ενώ ένα άθικτο σύστημα συμπλήρωμα φέρεται να αποτελεί σημαντικό παράγοντα ωρίμανσης

των αθηροσκληρωτικών βλαβών.<sup>3</sup> Όταν η ανθρώπινη CRP προσδεθεί με ένα συνδέτη, που είναι είτε αυτόλογος (λιποπρωτεΐνες, βλαφθείσες κυτταρικές μεμβράνες, αποπτωτικά κύτταρα κ.ά.), είτε εξωγενής (συστατικά παθογόνων μικροοργανισμών, φυτικά παράγωγα κ.λπ.), αναγνωρίζεται από τον παράγοντα C1q και ενεργοποιεί ισχυρότατα την κλασική οδό του συμπλήρωμα, με επακόλουθο τη συμμετοχή του παράγοντα C3, ο οποίος, εκτός του ότι είναι ο βιολογικά σημαντικότερος του συμπλήρωμα, συνιστά ταυτόχρονα το κύριο μόριο προσκόλλησης του εν λόγω συστήματος.<sup>1,5,19</sup> Η τελική κατάληξη είναι ο σχηματισμός του συμπλέγματος προσβολής της μεμβράνης (membrane attack complex) ή C5b-C9, το οποίο συνιστά πολυμοριακό λιποδιαλυτό σύμπλεγμα, που έχει τη μορφή πόρου ικανού να διαπερνά την κυτταρική λιπιδιακή διπλοστιβάδα.<sup>20</sup> Έχει δειχθεί λοιπόν ότι η CRP συνεντοπίζεται τόσο με το σύμπλεγμα προσβολής της μεμβράνης, όσο και με το C3 μέσα στις πρώιμες αθηροσκληρωτικές βλάβες.<sup>8,19</sup>

Οι δευτερογενείς επιδράσεις της CRP, που ακολουθούν τη δέσμευση με το συνδέτη, εμφανίζουν ομοιότητες με μερικές βασικές ιδιότητες των αντισωμάτων, υποδηλώνοντας ότι κάτω από ορισμένες καταστάσεις η CRP μπορεί να συμβάλλει στην άμυνα του ξενιστή κατά των λοιμώξεων, αλλά και να λειτουργήσει ως ένας προφλεγμονώδης μεσολαβητής ή να ενισχύσει τις προφλεγμονώδεις επιδράσεις αρκετών άλλων μεσολαβητών, περιλαμβανομένης και της μικροβιακής ενδοτοξίνης, καθώς και να συμμετάσχει σε φυσιολογικές και παθοφυσιολογικές συμπεριφορές των αυτόλογων συστατικών μορίων.<sup>1,5</sup>

Η κλασική CRP, που ανήκει στην οικογένεια των πεντι(ρ)αξινών<sup>1</sup> και αποτελεί μέρος της σύμφυτης ανοσοαπάντησης, είναι μια κυκλική πενταμερική πρωτεΐνη, η οποία ελαχιστοποιεί τη συσσώρευση των ουδετεροφίλων στους φλεγμονώδεις ιστούς.<sup>21</sup> Όταν η πενταμερής μορφή διασπαστεί, οι υπομονάδες της CRP υφίστανται διαμορφωτικές τροποποιήσεις, που καταλήγουν στην έκφραση ενός ξεχωριστού ισομερούς, με μοναδικά αντιγονικά και φυσικοχημικά χαρακτηριστικά, του μορίου τροποποιημένης CRP (modified CRP, mCRP), που πρόσφατα έχει ανιχνευθεί και στο τοίχωμα φυσιολογικών αγγείων του ανθρώπου.<sup>22</sup> Απώλεια της συμμετρικής κυκλικής μορφής της CRP και ο σχηματισμός της mCRP προάγει ένα φλεγμονώδη φαινότυπο των ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων μέσω ενός p38 MAPK (p38 mitogen-activated protein kinase)-εξαρτώμενου μηχανισμού.<sup>22</sup>

Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα η διαπίστωση ότι το mRNA της CRP έχει ανευρεθεί στις αθηρωματικές πλά-

κες των στεφανιαίων αρτηριών.<sup>23</sup> Τα επίπεδα πλάσματος της CRP στη στεφανιαία κυκλοφορία είναι κατά πολύ υψηλότερα σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και ελαφρώς υψηλότερα σε εκείνους με στηθάγχη προσπαθείας, συγκρινόμενα με τα επίπεδα ατόμων των οποίων οι στεφανιαίες αρτηρίες είναι αγγειογραφικά φυσιολογικές.

Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η εντός των στεφανιαίων πλακών ευρισκόμενη CRP μπορεί να συντελεί στα αυξημένα επίπεδα πλάσματος της CRP στη στεφανιαία κυκλοφορία, ιδιαίτερα μεταξύ ασθενών με ασταθή στηθάγχη.<sup>23</sup>

Η ιστική νέκρωση συνιστά ένα ισχυρό οξειάς φάσης ερέθισμα και, συνεπώς, μετά από ένα οξύ μυοκαρδιακό έμφραγμα παρατηρείται μια εντυπωσιακή απάντηση της CRP, το μέγεθος της οποίας αντικατοπτρίζει την έκταση της μυοκαρδιακής νέκρωσης.<sup>1,5</sup>

Επιπλέον, το μέγιστο των τιμών της CRP, που λαμβάνει χώρα 48 ώρες μετά από την εμφάνιση του εμφράγματος, αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα της έκβασής του.<sup>24</sup> Είναι σημαντικό το γεγονός ότι η CRP εναποτίθεται μέσα σε όλα τα μυοκαρδιακά έμφρακτα,<sup>5,25</sup> ενώ πειστικά πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η απάντηση της CRP όχι μόνο αντανάκλα την ιστική καταστροφή, αλλά μπορεί επίσης να συμβάλλει σημαντικά στη σοβαρότητα της ισχαιμικής μυοκαρδιακής βλάβης.<sup>5,26</sup> Εξάλλου, όλα τα θανατηφόρα εμφράγματα περιέχουν, στο νεκρωτικό μυοκάρδιο, CRP μαζί με ενεργοποιημένο συμπλήρωμα, ενώ σε πειραματικές μελέτες η ενεργοποίηση του συμπληρώματος βρέθηκε να συμβάλλει ουσιαστικά στο μέγεθος του εμφράγματος.<sup>1,5,26</sup>

Έχει πλέον επιβεβαιωθεί ότι η ανθρώπινη CRP, μέσω της ιδιότητάς της να ενεργοποιεί το συμπλήρωμα, αυξάνει ιδιαίτερα το εμφρακτικό μέγεθος (μέχρι και 40%) μετά από πειραματική απολίνωση των στεφανιαίων αρτηριών. Οι μέγιστες μετεμφραγματικές τιμές της CRP έχουν συσχετιστεί με κοιλιακή ρήξη καθώς και με ρήξη των θηλοειδών μυών, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της ολικής κινάσης της κρεατίνης (CK).<sup>27</sup>

Η σοβαρή πιθανότητα ότι η CRP συμμετέχει και συμβάλλει στην παθογένεση της αθηρογένεσης-αθηροθρόμβωσης και κατ' επέκταση των καταστροφικών καρδιαγγειακών νοσημάτων και το γεγονός ότι διευρύνει την ισχαιμική μυοκαρδιακή βλάβη, θα πρέπει να αποτελέσει κίνητρο για τους φαρμακολόγους του μέλλοντος αναφορικά με την παρασκευή ειδικών φαρμακευτικών παραγόντων, που θα αναστέλλουν τη γένεση ή και τη δράση της CRP σε αυτές τις περιπτώσεις.

Τέλος, και ως συμπέρασμα, είναι λογικό να διερωτηθούμε αν η –κατά κανόνα– συνεπής σχέση μεταξύ CRP και δραστηριότητας νοσηρών καταστάσεων αντανάκλα όχι μόνο μια απάντηση οξειάς φάσης στην οποιαδήποτε παθολογική διεργασία, αλλά επίσης την ιδιότητα και τη δυνατότητα της CRP να συντελεί στην παθογένεση και ή στην επιδείνωση μιας ιστικής βλάβης.

Με άλλα λόγια, έχουμε το αναφαίρετο δικαίωμα να διατυπώσουμε το εύλογο ερώτημα: «Είναι αληθές ότι όσο περισσότερη CRP παράγεις, τόσο περισσότερο είσαι ασθενής;».

**Π. Κουταλάς**

*Παθολογική Κλινική,*

*Γ.Ν. Αθηνών «Πολυκλινική», Αθήνα*

1. PEPYS MB, HIRSCHFIELD GM. C-reactive protein: A critical update. *J Clin Invest* 2003, 111:1805–1812
2. LI JJ, FANG CH. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. *Med Hypotheses* 2004, 62:499–506
3. KOENIG W. C-reactive protein and cardiovascular risk: An update on what is going on in cardiology. *Nephrol Dial Transplant* 2003, 18:1039–1041
4. HATTOTI Y, MATSUMURA M, KASAI K. Vascular smooth muscle cell activation by C-reactive protein. *Cardiovasc Drug Rev* 2003, 58:186–195
5. HIRSCHFIELD GM, PEPYS MB. C-reactive protein and cardiovascular disease: New insights from and old molecule. *QJM* 2003, 96:793–807
6. VERMA S, BADIWALA MV, WEISEL RD, SHU-HONG LI, CHAO-HUNG W, FEDAK PWM ET AL. C-reactive protein activated the nuclear factor-kB signal transduction pathway in saphenous vein endothelial cells: Implications for atherosclerosis and restenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003, 126:1886–1891
7. ABLIJ H, MEINDERS A. C-reactive protein: History and revival. *Eur J Intern Med* 2002, 13:412–422
8. YASOJIMA K, SCHWAB C, McGEER EG, McGEER PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001, 158:1039–1051
9. BHAKDI S, TORZEWSKI M, KLOUCHE M, HEMMES M. Complement and atherogenesis. Binding of CRP to degraded monoxidized LD enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19:2348–2354
10. ZWAKA TP, HOMBACH V, TORZEWSKI J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages. *Circulation* 2001, 103:1194–1197
11. WILLIAMS TN, ZHANG CX, GAME BA, HE L, HUANG Y. C-reactive protein stimulates MMP-1 expression in U937 histiocytes through FcγRII and extracellular signal-regulated kinase pathway: An implication of CRP involvement in plaque destabilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004, 24:61–66

12. GONZALEZ MA, SELWYN AP. Endothelial function, inflammation and prognosis in cardiovascular disease. *Am J Med* 2003, 115:99S–106S
  13. VERMA S, WANG CH, LI SH. A self-fulfilling prophecy. C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002, 106:913–919
  14. VERMA S, KULISZEWSKI MA, SHU-HONG LI, SZMITKO PE, ZUCCO L, CHAO-HUNG W ET AL. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival differentiation and function. *Circulation* 2004, 109:2058–2067
  15. NAKAJIMI T, SCHULTE S, WARRINGTON KJ. T-cell mediated lysis of endothelial cells in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002, 105:570–575
  16. CERMAK J, KEY NS, BACH RR, BALLA J, JACOB HS, VERCELLOTTI GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993, 82:513–520
  17. DEVARAJ S, XU DY, JIALAL I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: Implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003, 107:398–404
  18. WANG CH, LI SH, WEISEL RD, FEDAK PWM, DUMONT AS, SZMITKO P ET AL. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003, 107:1783–1790
  19. MOLD C, GEWURG H, DU CLOS TW. Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacology* 1999, 42:23–30
  20. ΓΕΡΜΕΝΗΣ ΑΕ. Το σύστημα του συμπληρώματος. Στο: *Ιατρική Αναισθησιολογία*. Εκδόσεις Παπαζήση, Αθήνα, 2000:97–124
  21. ZOUKI C, HAAS B, CHAN JSD, POTEPA LA, FILEP JG. Loss of pentameric symmetry of C-reactive protein is associated with promotion of neutrophil-endothelial cell adhesion. *J Immunol* 2001, 167:5355–5361
  22. KHREISS T, JOZSEF L, POTEPA LA, FILEP JG. Conformational in C-reactive protein is required for proinflammatory actions on human endothelial cells. *Circulation* 2004, 109:2016–2022
  23. ISHIKAWA T, IMAMURA T, HATAKEYAMA K, DATE H, NAGOSHI T, KAWAMOTO R ET AL. Possible contribution of C-reactive protein within coronary plaque to increasing its own plasma levels across coronary circulation. *Am J Cardiol* 2004, 93:611–614
  24. ANZAI T, YOSHIKAWA T, SHIRAKI H, ASAKURA Y, AKAISHI M, MITAMURA H ET AL. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997, 96:778–784
  25. LAGRANDE WK, NIESSEN HWM, WOLBINK GJ, JASPARS LH, VISSER CA, VERHEUGT FWA ET AL. C-reactive protein colocalizes with mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med* 1999, 190:1733–1739
  26. WIDMER A, LINKA AZ, ATTENHOFER JCH. Mechanical complications after myocardial infarction reliably predicted using C-reactive protein levels and lymphocytopenia. *Cardiology* 2003, 99:25–31
-