

β_2 glikoproteina-I – podstawowy antygen w zespole antyfosfolipidowym

β_2 glycoprotein-I – the main antigen in antiphospholipid syndrome

Jacek Musiał

II Katedra Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

Streszczenie: Pojęcie „przeciwciała antyfosfolipidowe” opisujące charakterystyczną cechę laboratoryjną zespołu antyfosfolipidowego (*antiphospholipid syndrome* – APS) jest mylące. Sugeruje bowiem, iż autoprzeciwciała te skierowane są przeciwko fosfolipidom. Tymczasem swoistym antygenem są białka wykazujące powinowactwo do fosfolipidów. W APS przeciwciała odgrywające najpewniej rolę patogenetyczną i najsilniej związane z objawami klinicznymi skierowane są przeciwko białku surowicy – β_2 glikoproteinie-I. Przedyskutowano prawdopodobny mechanizm działania przeciwciał skierowanych przeciwko β_2 glikoproteinie-I.

Słowa kluczowe: β_2 glikoproteina-I, przeciwciała przeciwko β_2 glikoproteinie-I, zespół antyfosfolipidowy

Abstract: The term “antiphospholipid antibodies” describing a laboratory hallmark of antiphospholipid syndrome (APS) is a misnomer. It suggests that antibodies are directed against phospholipids. Meanwhile the specific antigens are in fact proteins demonstrating an affinity to phospholipids. In APS antibodies directed against a serum protein, β_2 glycoprotein-I, play most probably a pathogenic role and are strongly associated with clinical symptoms of the syndrome. Putative mechanisms of action of anti- β_2 glycoprotein-I antibodies are discussed.

Key words: β_2 glycoprotein-I, anti- β_2 glycoprotein-I antibodies, antiphospholipid syndrome

Kiedy przed 20 laty tworzone pojęcie zespołu antyfosfolipidowego (*antiphospholipid syndrome* – APS) [1], posługiwano się do dziś stosowanym określeniem „przeciwciała antyfosfolipidowe”, sugerując, iż autoprzeciwciała występujące w tym zespole skierowane są przeciwko fosfolipidom, głównie, jak już wówczas wiadano, ujemnie naładowanym strukturalnym fosfolipidom błony komórkowej. Do wykrywania tych przeciwciał (poza metodami koagulometrycznymi – wykrywanie antykoagulantu toczniowego) jako antygen powszechnie stosowano kardiolipinę. W błonie komórkowej u ludzi fosfolipid ten jednak nie występuje. Stąd niektórzy preferowali testy immunoenzymatyczne (ELISA) z użyciem innych, obecnych u ludzi fosfolipidów, głównie fosfatydyloseryny.

Kilka lat później, w 1990 roku, 3 grupy badawcze – z Europy, Japonii i Australii – jednocześnie doniosły, iż dla wiązania się przeciwciał z ujemnie naładowanymi fosfolipidami niezbędne jest białko surowicy – β_2 glikoproteina-I (β_2 GPI) [2]. To do niej w rzeczywistości wiążą się tak zwane przeciwciała

antyfosfolipidowe (*antiphospholipid antibodies* – aPL). Później okazało się, że i inne białka mogą pośredniczyć w tych reakcjach. Najczęściej w APS wykrywano przeciwciała przeciwprotrombinowe. Wydają się one jednak nie odgrywać istotniejszej roli patogenetycznej w powstawaniu typowych klinicznych objawów zespołu [3]. Przeciwciała przeciwko innym białkom występują w APS bardzo rzadko i nie wiążą z występowaniem objawów klinicznych.

β_2 glikoproteina-I to białko syntetyzowane w wątrobie i obecne w surowicy w stężeniu 50–300 μ g/ml (0,25–5,0 μ M). β_2 GPI zbudowana jest z jednego łańcucha polipeptydowego zawierającego 326 aminokwasów oraz glikanów wiążących się do tego łańcucha i stanowiących ok. 20% masy cząsteczki (m.cz. 36,3 kDa). Fizjologiczna rola β_2 GPI nie jest znana. Opisywano wrodzony całkowity brak tego białka u ludzi – bez jakichkolwiek następstw klinicznych [4]. Łańcuch polipeptydowy β_2 GPI zbudowany jest z pięciu domen. Domena V, posiadająca miejsce o dodatnim ładunku, odpowiada za silne wiązanie się białka do ujemnie naładowanych fosfolipidów błony komórkowej. Natomiast aPL wiążą się głównie do domeny I [5,6].

W ostatnich latach wykazano bardzo ścisły związek pomiędzy przeciwciałami zależnymi od β_2 GPI a klinicznymi objawami APS, przede wszystkim zakrzepicą. Dotyczy to tak przeciwciał o własnościach antykoagulantu toczniowego [7],

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Jacek Musiał, II Katedra Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Skawińska 8, 31-066 Kraków, tel./fax: 012-430-53-14, e-mail: mmmusia@cyf-kr.edu.pl
Pol Arch Med Wewn. 2007; 117 (Suppl): 59-60
Copyright by Medycyna Praktyczna, Kraków 2007

jak i tych wykrywanych metodami immunoenzymatycznymi z użyciem kardiolipiny [8]. Stąd zależność aPL od β_2 GPI stała się wymogiem, uwzględnionym w ostatnio zmodyfikowanych kryteriach klasyfikacyjnych zespołu [9]. Badania de Groota z Utrechtu [8] i Arnouta z Lowanium [10] dowiodły, iż cząsteczki β_2 GPI silnie związane z ujemnie naładowanymi fosfolipidami błony komórkowej posiadają własność wiązania patogennych przeciwciał występujących w APS i ulegają pod ich wpływem dimeryzacji (jedna cząsteczka przeciwciała wiąże się jednocześnie z dwoma unieruchomionymi cząsteczkami β_2 GPI). Przy czym wymóg jednoczesnego udziału ujemnie naładowanych fosfolipidów i β_2 GPI wynika z faktu, że patogenne przeciwciała wiążą się nie do β_2 GPI w fazie płynnej, lecz do białka, które uległo zmianom konformacyjnym pod wpływem wiązania z fosfolipidami [5]. Taki kompleks przeciwciała z dimerem β_2 GPI aktywuje prawdopodobnie komórkę (np. płytkę krwi czy monocyt) na drodze receptorowej [8,11], wiodąc do ujawnienia fenotypu prozakrzepowego. Istnieją też inne próby wyjaśnienia patogennego wpływu przeciwciał anty- β_2 GPI na naczynia krwionośne. Bierze się pod uwagę stres oksydacyjny i zaburzoną osłonę antyoksydacyjną. W tej koncepcji podstawową rolę miałyby odgrywać kompleksy przeciwciał przeciwko β_2 GPI (anty- β_2 GPI) z oksydowanymi lipoproteinami [12].

Uznanie β_2 GPI za podstawowy antygen dla patogennych przeciwciał APS spowodowało opracowanie metod immunoenzymatycznych dla bezpośredniego wykrywania takich przeciwciał i włączenie ich do kryteriów klasyfikacyjnych zespołu [8]. Okazało się, że przeciwciała takie rzeczywiście współwystępują z objawami APS ze znaczną swoistością, jednak ich czułość jest niewielka [13]. Nie mogą zatem całkowicie zastąpić klasycznych oznaczeń wykonywanych w obecności fosfolipidów (np. kardiolipiny). Natomiast ich współwystępowanie z innymi aPL i utrzymywanie się wysokich poziomów w dłuższym przedziale czasu jest charakterystyczne dla wielu chorych z powikłaniami zakrzepowymi i kobiet z powikłaniami położniczymi [14,15].

Można zadać pytanie – dlaczego w APS te klasyczne oznaczenia przeciwciał antykardiolipinowych wypadają dodatnio częściej (większa czułość) niż oznaczenia przeciwciał anty- β_2 GPI. Wynika to zapewne z techniki laboratoryjnej oznaczeń, w której kardiolipina jako fosfolipid opłaszcza plastikową płytkę, tworząc ujemnie naładowaną powierzchnię fosfolipidową. Wiązanie się do niej β_2 GPI (będącej w nadmiarze w każdej badanej surowicy) przypomina prawdopodobnie zjawiska zachodzące *in vivo*, łącznie z właściwą zmianą konformacyjną białka, niezbędną do związania się z nim przeciwciała.

Podejrzewano, że większa skłonność do tworzenia anty- β_2 GPI może mieć podłoże genetyczne i wiązać się z polimorfizmem genu kodującego β_2 GPI. Następstwem takiego polimorfizmu jest substytucja Val/Leu247 w łańcuchu polipeptydowym [16]. Badania te prowadzone były w małych grupach chorych japońskich i w grupach mieszanych etnicznie. Jednak w białej populacji europejskiej zależności takich nie potwierdzono [17].

W chwili obecnej przyjmujemy, iż pośród heterogenicznej grupy autoprzeciwciał antyfosfolipidowych obecnych w APS

patogenne przeciwciała to te, które w rzeczywistości skierowane są przeciwko białku, β_2 GPI związanej z ujemnie naładowanymi fosfolipidami błony komórkowej. Pomimo wielu starań nie udało się do chwili obecnej opracować ogólnie uznanych metod wykrywania takich przeciwciał, które jednocześnie wykazywałyby zależność od β_2 GPI i charakteryzowały się nie tylko wysoką swoistością, ale i czułością w stosunku do typowych objawów APS. Można sobie jednak zadać pytanie, czy taki test w ogóle istnieje. Nie da się przecież wykluczyć, iż pośród aPL związek z objawami klinicznymi wykazywać mogą jeszcze inne, dotąd nie zidentyfikowane przeciwciała.

W międzyczasie w mocy pozostają propozycje zawarte w zmodyfikowanych kryteriach klasyfikacyjnych APS [9], nakazujące w postępowaniu diagnostycznym oznaczenia tak w kierunku antykoagulantu toczniowego, jak i przeciwciał antykardiolipinowych i anty- β_2 GPI.

PIŚMIENNICTWO

- Harris EN. Syndrome of the black swan. *Br J Rheumatol*. 1987; 26: 324-326.
- de Groot PG, Bouma B, Lutters BCH, Derksen RHWM. β_2 -glycoprotein-I and anti- β_2 -glycoprotein-I antibodies. In: Asherson RA, Cervera R, Piette J-C, Shoenfeld Y, eds. *The Antiphospholipid Syndrome II. Autoimmune thrombosis*. Amsterdam, Elsevier, 2002: 45-57.
- Galli M, Barbui T. Antiprothrombin antibodies: Detection and clinical significance in the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 1999; 93: 2149-2157.
- Takeuchi R, Atsumi T, Ieko M, et al. Coagulation and fibrinolytic in 2 siblings with β_2 -glycoprotein I deficiency. *Blood*. 2000; 96: 1594-1595.
- de Laat B, Derksen RHWM, van Lummel M, et al. Pathogenic anti- β_2 -glycoprotein I antibodies recognize domain I of β_2 -glycoprotein I only after a conformational change. *Blood*. 2006; 107: 1916-1924.
- Ioannou Y, Pericleous C, Giles I, et al. Binding of antiphospholipid antibodies to discontinuous epitopes on domain I of human β_2 -glycoprotein I. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 280-290.
- de Laat HB, Derksen RH, Urbanus RT, et al. β_2 -glycoprotein I-dependent lupus anticoagulant highly correlates with thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2004; 104: 3598-3602.
- de Groot PG, Derksen RHWM. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 1854-1860.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 295-306.
- Arnout J, Jankowski M. Antiphospholipid antibodies: prothrombotic mechanisms and laboratory diagnosis. In: Arnout J, de Gaetano G, Hoylaerts M, Peerlinck K, Van Geet C, Verhaeghe R, eds. *Thrombosis. Fundamental and clinical aspect*. Leuven, University Press, 2003: 371-392.
- Lutters BC, Derksen RHWM, Tekelenburg WL, et al. Dimers of β_2 -glycoprotein I increase platelet deposition to collagen via interaction with phospholipids and the apolipoprotein E receptor 2'. *J Biol Chem*. 2003; 278: 33831-33838.
- Ames PRJ, Alves JD, Lopez LR, et al. Antibodies against β_2 -glycoprotein I complexed with an oxidised lipoprotein relate to intima thickening of carotid arteries in primary antiphospholipid syndrome. *Clin Develop Immunol*. 2006; 13: 1-9.
- Musial J, Swadzba J, Motyl A, Iwaniec T. Clinical significance of antiphospholipid protein antibodies. Receiver Operating Characteristics plot analysis. *J Rheumatol*. 2003; 30: 723-730.
- Sailer T, Zoghiani C, Kurz C, et al. Anti- β_2 -glycoprotein I antibodies are associated with pregnancy loss in women with the lupus anticoagulant. *Thromb Haemost*. 2006; 95: 796-801.
- Danowski A, Kickler TS, Petri M. Anti-beta2-glycoprotein I: prevalence, clinical correlations, and importance of persistent positivity in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2006; 33: 1775-1779.
- Yasuda S, Atsumi T, Matsuura E, et al. Significance of valine/leucine247 polymorphism of β_2 -glycoprotein I in antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 212-218.
- Swadzba J, Sanak M, Iwaniec T, et al. Valine/Leucine247 polymorphism of β_2 -glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome: lack of association with anti- β_2 -glycoprotein I antibodies. *Lupus*. 2006; 15: 218-222.