

# Co nám říkají protilátky proti malondialdehydu u nemocných léčených hemodialýzou

Samal SK, Qureshi AR, Rahman M, et al. Antibodies against Malondialdehyde in Haemodialysis Patients and Its Association with Clinical Outcomes: Differences between Subclasses and Isotypes.

*J Clin Med* 2020;9:753.

Předložená studie se věnuje zvýšené mortalitě nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a její souvislosti s aterosklerózou a kardiovaskulárními chorobami, infekcí, zánětem a proteino-energetickou malnutricí. Malondialdehyd (MDA) je produktem lipoperoxidace a je řazen též mezi molekuly asociované s poškozením (danger-associated molecular patterns, DAMP). Proces lipoperoxidace se týká také LDL (lipoproteinů o nízké hustotě) částic s tím, že oxidované LDL (oxLDL) jsou ve zvýšené míře aterogenní. Výsledky výzkumu zaměřeného na protilátky proti oxLDL jako markeru kardiovaskulárního rizika jsou nejednoznačné. Navíc protilátky proti některým strukturám oxLDL se ukázaly jako protektivní (protilátky proti fosfatidylserinu), jiné naopak vzhledem k možné zkřížené reaktivitě s protrombogenními antikardiolipinovými protilátkami jako poškozuující.

Sledovanou skupinu tvořilo 210 klinicky stabilních nemocných s CKD 5D (léčení hemodialýzou, medián věku 66 let, 44 % žen) z šesti dialyzačních středisek, kteří byli léčeni klasickou hemodialýzou nebo hemodiafiltrací. Pacienti byli přijímáni do studie v letech 2003–2004 a sledováni až maximálně 60 měsíců (medián 29,6 měsíce). U všech nemocných byla shromážděna podrobná klinická a laboratorní data včetně speciálních biomarkerů (interleukin 6 [IL-6], tumor nekrotizující faktor alfa [TNF $\alpha$ ] a další). U všech nemocných, kde byl k dispozici dostatek materiálu (sérum), byly stanoveny protilátky proti MDA, a to IgM, IgG, IgG1, IgG2 a IgA anti-MDA (minimálně 203 nemocných pro každou protilátku). Protilátky byly stanoveny metodou enzymové imunoanalýzy (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) připravenou v laboratoři. Jako antigen byl použit MDA konjugovaný s lidským sérovým albuminem. Byla testována také specifita protilátek – detekce anti-MDA protilátek byla inhibována více než 70 % v séru obsahujícím MDA konjugovaného s albuminem proti séru bez MDA konjugovaného s albuminem. Statistická analýza zahrnovala kromě základních statistických

metod také analýzu přežití – Kaplanovu–Meierovu analýzu a mnohorozměrný regresní model. Statistická významnost byla stanovena pro  $p < 0,05$ .

V průběhu pětiletého sledování polovina nemocných zemřela. Tito nemocní byli starší, měli častěji diabetes mellitus a kardiovaskulární onemocnění a klinické a laboratorní známky malnutrice a též zvýšené hodnoty zánětlivých parametrů. Koncentrace protilátek (jednotky neuvedeny) se mezi přeživšími a zemřelými nelišily s výjimkou hodnot IgM anti-MDA, které byly významně vyšší u přeživších nemocných. Všechny měřené protilátky korelovaly negativně s albuminem a pozitivně s některým ze zánětlivých markerů (různě dle třídy protilátek – TNF $\alpha$ , vysoce senzitivní C-reaktivní protein [hsCRP], IL-6, počet leukocytů). Při rozdělení nemocných dle mediánu hodnot protilátek nebyl zjištěn vztah k prognóze, proto bylo pro další hodnocení použito rozdělení dle tercilů s tím, že nejnižší tercil byl testován ve srovnání s dalšími dvěma – středním a nejvyšším tercilem. Samostatně pak byli hodnoceni také nemocní s laboratorními známkami zánětu (hsCRP  $\geq 5,6$  mg/l). Pacienti s hodnotami IgM anti-MDA v nejnižším tercilu měli významně vyšší mortalitu, a to jak celá skupina nemocných, tak skupina nemocných bez zánětu. V případě IgG anti-MDA se jako rizikové z hlediska mortality ukázaly hodnoty v nejnižším tercilu, ale pouze ve skupině nemocných bez zánětu. Pro IgG1 anti-MDA byl pozorován stejný trend jako pro IgG anti-MDA ( $p = 0,06$ ), tzn. protektivní účinky vyšších hodnot u nemocných bez zánětu. Pro IgG2 anti-MDA byl u nemocných bez zánětu rozdíl nesignifikantní ( $p = 0,07$ ), ale naopak ve skupině nemocných se zánětem byla lepší prognóza v případě nejnižšího tercilu. Hodnota IgA anti-MDA nebyla z hlediska přežití statisticky významná. V diskusi je pak zmíněna především možnost inhibice vychytávání oxLDL makrofágy prostřednictvím protilátek, a v důsledku toho omezení rozvoje aterosklerózy.

V souhrnu autoři poukazují na významný protektivní vliv IgM anti-MDA z hlediska mortality hemodialyzovaných

nemocných. Podrobnější analýza ukázala tento vztah pouze ve skupině nemocných bez zánětu. V této skupině je protektivní také IgG anti-MDA a IgG1 anti-MDA. U nemocných se

známkami zánětu je ovšem IgG2 anti-MDA spojen se zvýšenou mortalitou. Právě tento fakt považují autoři za rizikový v případě úvah, zda by mohla být výhodná imunizace s MDA.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

Práce se zabývá stále aktuálním tématem oxidačního stresu a zánětu u nemocných léčených hemodialýzou. Zvýšení hodnoty malondialdehydu jako produktu peroxidace lipidů u nemocných léčených dialýzou bylo popsáno již před přibližně 30 lety a již tehdy se touto problematikou zabývali také čeští lékaři a biochemici.<sup>1</sup> Pozdější studie ukázaly souvislost MDA s prevalencí kardiovaskulárních chorob u nemocných léčených hemodialýzou<sup>2</sup> a prediktivní význam MDA pro kardiovaskulární příhody u nemocných se stabilní anginou pectoris.<sup>3</sup> Výsledky studií týkajících se MDA jako prediktoru mortality u nemocných s chronickým onemocněním ledvin se ovšem různí.<sup>4,5</sup>

Autoři v tomto článku ukazují na protektivní vliv především IgM anti-MDA, který je při podrobnější analýze patrný pouze u nemocných bez laboratorních známek zánětu. Podobně tomu bylo také pro IgG anti-MDA s významnými rozdíly mezi IgG1 a IgG2. Vzhledem k tomu, že autoři v závěru zmiňují otázku, zda by případně mohla být vhodná imunizace MDA, a upozorňují na riziko zvýšené mortality z důvodu IgG2 anti-MDA u nemocných se známkami zánětu a infekce, je namístě se nad předloženou studií více zamyslet.

Oxidační stres souvisí se zánětem, a to obousměrně. Zánět představuje fyziologickou obrannou reakci a při respiračním vzplanutí neutrofilů vznikají volné radikály, které jsou nezbytné pro ničení mikroorganismů. Zároveň ale mohou poškozovat biologické struktury vlastního organismu. Vznik nových struktur, a tím pádem nových epitopů pak může vést k rozvoji zánětu, oxidačního stresu a též k tvorbě autoproti-láték. Navíc u nemocných léčených hemodialýzou je oxidační stres z více důvodů zvýšen – je indukován vlivem interakce krve s bioinkompatibilní membránou, kvůli nedostatečnému

odstraňování reaktivních forem kyslíku a dusíku a také z důvodu snížení antioxidační ochrany. Markery oxidačního stresu včetně produktů poškození vlivem oxidačního stresu jsou u těchto nemocných významně zvýšeny.<sup>6</sup> Nízkomolekulární produkty tak mohou tvořit adukty na proteinech, a to zřejmě jak strukturálních proteinech, tak např. na albuminu. Tedy i za běžných okolností musíme počítat s tím, že na proteinech by mohl být v nějakém malém množství navázán také MDA (konečné produkty pokročilé lipoperoxidace ALEs [advanced lipoperoxidation end-products]).<sup>7,8</sup>

Je škoda, že v práci nebyla současně stanovena také koncentrace malondialdehydu, což by mohlo poskytnout komplexnější pohled na problematiku. Není jasné, jaký je podíl anti-MDA protiláték z celkového množství imunoglobulinů, a ani celkové koncentrace jednotlivých imunoglobulinů nebyly stanoveny. Navíc při pohledu na křivky ukazující vliv protiláték na mortalitu můžeme vidět stejný trend u nemocných bez zánětu v případě IgG1 ( $p = 0,06$ ) – autory označeno jako tendence a protektivní vliv, i v případě IgG2 ( $p = 0,07$ ), což je autory označeno jako nesignifikantní. Hranice pro signifikanci byla deklarována jako  $p < 0,05$ , tzn. obě hodnoty jsou velmi blízké a hraniční a měly by být posuzovány podobně. V případě nemocných bez zánětu je tedy protektivní vyšší hodnota IgG1 i IgG2, u nemocných se zánětem se ale křivky prohazují a vyšší hodnota IgG2 je naopak prognosticky nepříznivá (pro IgG1 nesignifikantní, ale prohození křivek je na obrázku rovněž patrné). Zda je tedy něco dobré, či špatné, záleží na konkrétní situaci.

Můžeme shrnout, že studie nastínila velmi zajímavou problematiku, nicméně pro podrobnější vhléd a budoucí perspektivy by bylo zapotřebí více informací.

## LITERATURA

1. Zima T, Haragsim L, Stípek S, et al. Lipid peroxidation on dialysis membranes. *Biochem Mol Biol Int* 1993;29:531–537.
2. Boaz M, Matas Z, Biro A, et al. Comparison of hemostatic factors and serum malondialdehyde as predictive factors for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;34:438–444.
3. Ito T, Fujita H, Tani T, Ohte N. Malondialdehyde-modified low-density lipoprotein is a predictor of cardiac events in patients with stable angina on lipid-lowering therapy after percutaneous coronary intervention using drug-eluting stent. *Atherosclerosis* 2015;239:311–317.
4. Terrier-Lenglet A, Nollet A, Liabeuf S, et al.; Groupe EUTox (European Uremic toxin). [Plasma malondialdehyde may not predict mortality in patient with chronic kidney disease]. *Nephrol Ther* 2011;7:219–224.
5. Rusu CC, Racasan S, Kacso IM, Moldovan D, et al. Malondialdehyde can predict survival in hemodialysis patients. *Clujul Med* 2016;89:250–256.
6. Kalousová M, Zima T, Tesar V, et al. Relationship between advanced glycoxidation end products, inflammatory markers/acute-phase reactants, and some autoantibodies in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2003;(84):S62–S64.
7. Kalousová M, Zima T, Tesar V, Stípek S. Karbonylový stres a chronické selhání ledvin. *Čas Lék čes* 2002;141:143–145.
8. Spickett CM, Pitt AR. Modification of proteins by reactive lipid oxidation products and biochemical effects of lipoxidation. *Essays Biochem* 2020;64:19–31.