Charakteristika vlastní vědecké práce

 Hlavním tématem mé práce je časná identifikace nestabilního aterosklerotického plátu pomocí biochemického markeru - plazmatického proteinu A spojeného s těhotenstvím (pregnancy-associated plasma protein A; PAPP-A). PAPP-A patří mezi metaloproteinázy, jedním z předpokládaných účinků metaloproteináz je destabilizace aterosklerotického plátu. Jedinou prokázanou biologickou funkcí PAPP-A je ovlivnění dostupnosti růstového faktoru podobného inzulinu (insulin-like growth factor -1; IGF-1) pro cílové tkáně. Vliv IGF-1 na rozvoj aterosklerózy je stále diskutován.

Výzkum PAPP-A probíhá v těsné spolupráci s laboratoří ÚLBG 2. LF UK a FNM, která disponuje standardní a léty praxe ověřenou metodikou stanovení PAPP-A pro účely prenatální diagnostiky vývojových vad. U těhotných žen však koncentrace PAPP-A dosahují o několik řádů vyšších hodnot. Proto jsme nejprve provedli univariantní způsob hodnocení testu ve studii případů a kontrol a prokázali, že test, vyvinutý pro jinou populační skupinu, zajišťuje rychlou a spolehlivou diagnostiku celkové koncentrace PAPP-A i u pacientů s různými formami ischemické choroby srdeční (1).

Dále bylo nezbytné posoudit, jak obvykle podávaná medikace, průběh koronární intervence či periprocedurální komplikace ovlivňují hladiny PAPP-A. Zjistili jsme že, hladina PAPP-A je významně zvyšována heparinem, a že tedy u heparinizovaných pacientů nelze PAPP-A využít jako časný marker nestabilního aterosklerotického plátu (2). To významně snižuje klinické využití PAPP-A, neboť heparin je významnou součástí přednemocniční léčby pacientů s podezřením na akutní koronární syndrom (AKS).

Třetím úkolem bylo zhodnotit, zda vůbec a do jaké míry tedy přináší PAPP-A novou, nezávislou informaci k poznatkům obvykle dostupným u každého pacienta s podezřením na AKS. Prokázali jsme, že u pacientů, kterým je odběr krve proveden před podáním heparinu, je PAPP-A nezávislým markerem diagnózy AKS s vysokou pozitivní prediktivní hodnotou (3).

Od r. 2001, kdy byl PAPP-A do kardiologie uveden, významně vzrostl počet publikací o jeho významu pro rozvoj aterosklerózy. Poslední výsledky naznačují, že aktivace osy PAPP-A/IGF-1 není příčinou destabilizace aterosklerotického plátu, ale spíše reakcí organismu na probíhající aterosklerotické onemocnění. PAPP-A tedy pravděpodobně není dalším z řady markerů nekrózy či zánětu, ale je součástí účinné kaskády procesů nezbytných pro vývoj, růst, přežití a reparaci organismu. Unikátní výhodou PAPP-A jako markeru aterosklerotického plátu je tedy signalizace dějů předcházejících ireverzibilnímu poškození organismu.

1. Hájek P, Macek M, Hladíková M, Houbová B, Alan D, Durdil V, Fiedler J, Malý M, Ošťádal P, Veselka J, Krebsová A. Pregnancy-associated plasma protein A and proform eosinophilic major basic protein in the detection of different types of coronary artery disease. Physiol Res 2008;57:23-32.

2. Hájek P, Macek M Sr, Lashkevich A, Klučková H, Hladíková M, Hansvenclová E, Malý M, Veselka J, Krebsová A. Influence of concomitant heparin administration on pregnancy-associated plasma protein-A levels in acute coronary syndrome with ST segment elevation. Arch Med Sci 2011;7:977-83.

3.Hájek P, Macek M, Pešková M, Hladíková M, Hansvenclová E, Malý M, Veselka J, Krebsová A. High positive predictive value of PAPP-A for acute coronary syndrome diagnosis in heparin-naïve patiens. J Thromb Thrombolysis 2012;34:99-105.

V Praze dne 5.11.2013 MUDr. Petr Hájek, PhD.