

Plazmatický protein A spojený s těhotenstvím v patofyziologii, diagnostice a prognóze ischemické choroby srdeční

Petr Hájek¹, Milan Macek²

¹ Kardiologické oddělení, Kardiovaskulární centrum, Fakultní nemocnice Motol,

² Ústav lékařské biologie a genetiky, Fakultní nemocnice Motol a 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

Hájek P, Macek M. **Plazmatický protein A spojený s těhotenstvím v patofyziologii, diagnostice a prognóze ischemické choroby srdeční.** *Cor Vasa* 2010;52:453–457.

Plazmatický protein A spojený s těhotenstvím (PAPP-A) je potenciálním markerem vulnerabilního plátu. Vzhledem ke známým patofyziologickým vlastnostem má teoretické předpoklady k užití nejen v časně diagnostice akutního koronárního syndromu a jeho prognózy, ale i ve stratifikaci rizika pacientů bez klinických známek koronární nemoci. O tom, zda se stanovení PAPP-A stane součástí klinické praxe, či zda upadne v zapomnění jako řada jiných, zpočátku nadějných markerů, rozhodne skutečnost, jestli se podaří vyřešit otázky jeho rychlého, přesného a široce dostupného stanovení. Avšak, i když se nakonec v rutinní diagnostice akutního koronárního syndromu užívat nebude, je pravděpodobné, že další studium patofyziologie PAPP-A a IGF přinese řadu významných poznatků o vzniku a rozvoji jak aterosklerotického postižení, tak i obecných dějů buněčného stárnutí.

Klíčová slova: Plazmatický protein A spojený s těhotenstvím – Ischemická choroba srdeční

Hájek P. **Pregnancy-associated plasma protein-A in the pathophysiology, diagnosis, and prognosis of coronary heart disease.** *Cor Vasa* 2010;52:453–457.

Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) is a potential marker of the vulnerable plaque. Given its known pathophysiological properties, it can be theoretically used not only in the early diagnosis of acute coronary syndrome (ACS) and its prognosis but, also, in the risk stratification of patients with no signs of coronary disease. A critical factor in deciding whether PAPP-A determination becomes part of routine clinical practice or fall into oblivion as did a host of other originally promising markers will be whether various aspects of this quick and accurate technique of determination become widely available. However, even if not eventually employed in the routine diagnosis of ACS, future study of the pathophysiology of PAPP-A and insulin-like growth factor is likely to furnish a number of important data on the development both of atherosclerotic disease and general processes of cellular aging.

Key words: Pregnancy-associated plasma protein-A – Coronary heart disease

Adresa: MUDr. Petr Hájek, Kardiologické oddělení, Kardiovaskulární centrum, FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, Česká republika, e-mail: petr.hajek@fnmotol.cz

Úvod

Plazmatický protein A spojený s těhotenstvím (PAPP-A) byl do kardiologie uveden v roce 2001 jako nadějný marker akutního koronárního syndromu (ACS).¹ Od té doby byla publikována řada prací demonstrujících jeho význam jak pro časnou diagnostiku ACS, tak i pro prognózu akutní i chronické formy ischemické choroby srdeční (ICHS). Cílem této práce je podat přehled o této atraktivní proteině a hodnocení výhod i potenciálních úskalí při zavádění PAPP-A do klinické praxe.

Patofyziologie PAPP-A

Plazmatický protein A spojený s těhotenstvím byl poprvé izolován z plazmy těhotných v roce 1974 jako jeden ze čtyř proteinů placentárního původu.² Užívá se v prenatálním screeningu Downova syndromu.³ Začátkem devadesátých let minulého století se v literatuře objevily zprávy o proteinázové aktivitě proti vazebnému proteinu-4 prorůstového faktoru IGF (insulin-like growth factor).⁴ Lawrence a spol.⁵ identifikovali tuto proteinázu jako PAPP-A. Expresce PAPP-A byla posléze prokázána u fibroblastů, osteoblastů,

Podpořeno grantem MZOFNM2005.

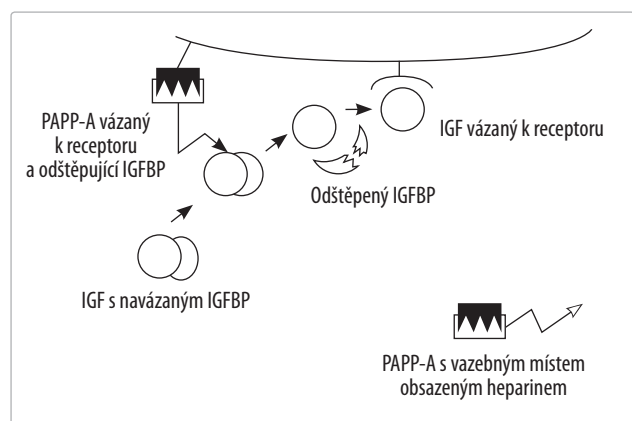
buněk hladkého cévního svalstva, ovariálních buněk a buněk trofoblastu.^{4,6,7}

Lidský gen pro PAPP-A je lokalizován na chromosomu 9q33.1.⁸ Sekvence aminokyselin PAPP-A vykazují pozoruhodný konzervatismus, což svědčí pro zásadní funkční význam PAPP-A mezi savčími druhy. Sekvence aminokyselin lidských a myších či lidských a krysích vykazují 91% shodu.⁹

Plazmatický protein A spojený s těhotenstvím patří mezi metzincinové metaloproteinázy. Je tvořen pěti doménami. Kromě dvou koncových a jedné střední, dosud neurčené, obsahuje dvě funkčně významné domény. Jednou z nich je proteolytická doména, zodpovědná za schopnost PAPP-A štěpit vazebný protein-4 IGF (IGFBP-4),¹⁰ druhou doménou je CCP (complement control protein), která zajišťuje funkčně významnou vazbu PAPP-A k buněčnému povrchu.¹¹ IGFBP váže IGF s vysokou afinitou, a tak zabraňuje interakci IGF s receptorem buňky. Plazmatický protein A spojený s těhotenstvím odštěpuje IGFBP-4, tím uvolňuje IGF a umožňuje jeho dostupnost buňce⁵ (obrázek 1). Tato reakce je závislá na přítomnosti IGF.⁵ Ukázalo se, že PAPP-A je schopen odštěpit také IGF vazebné proteiny 2 a 5.^{12,13} Enzymaticky aktivní PAPP-A je složen ze dvou identických podjednotek vytvářejících homodimer (~ 400 kDa).¹⁰

Expresí genu PAPP-A *in vitro* je v buňkách hladkého svalstva cév stimulována prozánětlivými cytokiny, zejména TNF α a interleukinem (IL) 1- β a 6.¹⁴ Tyto cytokiny jsou součástí tkáňové reparační odpovědi na poranění a jsou spojovány s progresí aterosklerotického plátu.

In vivo byla zvýšená exprese PAPP-A poprvé popsána u prasečích koronárních arterií po koronární angioplastice s maximem 7–28 dní po intervenci, což naznačuje souvislost s procesem neointimální proliferace odpovědným za vznik restenózy.⁶ Dalším projevem účasti PAPP-A na akutní reparační tkáňové odpovědi při poranění byl průkaz indukce



Obrázek 1 PAPP-A odštěpuje vazebný protein IGFBP-4, tím uvolňuje IGF a umožňuje jeho dostupnost buňce. PAPP-A se připojuje k heparan sulfátovému proteoglykanu na buněčném povrchu. Tato vazba je nezbytná pro správnou funkci PAPP-A, neboť pokud dojde k odštěpení IGFBP od IGF jinde než v blízkosti buněčného povrchu, spojení IGFBP a IGF se rychle obnovuje. Jestliže se k PAPP-A naváže heparin, není tento komplex schopný silnější vazby k buněčnému povrchu (upraveno podle Laursen, et al. J Biol Chem 2002;277:47225–47234).

expresí PAPP-A při hojení kožních ran.¹⁵ PAPP-A hraje roli patrně i v chronické fázi reparačních procesů, jak vyplývá z práce prokazující jeho přítomnost v erodovaných a prasklých aterosklerotických plátech lidských arterií.^{1,16}

Plazmatický protein A spojený s těhotenstvím je v těhotenském séru disulfidickými můstky (2 : 2) vázán s proformou hlavního bazického proteinu eosinofilů (proMBP) (~ 500 kDa).¹⁷ Proforma hlavního bazického proteinu eosinofilů slouží jako fyziologický inhibitor PAPP-A a za měřitelnou aktivitu PAPP-A pravděpodobně odpovídá menší subpopulace jen částečně inhibovaného PAPP-A v komplexu s proMBP v poměru 2 : 1.¹⁸ Qin a spol.¹⁹ porovnávali PAPP-A u gravidních a u nemocných s ACS. Zjistili, že obě molekuly se liší svou velikostí, tedy že se PAPP-A u gravidních a u nemocných s ACS liší a že PAPP-A není patrně u ACS v komplexu s proMBP.

PAPP-A jako marker akutního koronárního syndromu

Bayes-Genis a spol.¹ prezentovali v roce 2001 první práci zabývající se PAPP-A jako potenciálním markerem akutního koronárního syndromu. V nekrotických vzorcích zemřelých v důsledku náhlé srdeční smrti prokázali přítomnost PAPP-A v erodovaných či prasklých plátech identifikovaných jako „culprit“ léze, na rozdíl od minimální exprese či absence PAPP-A v plátech stabilních. Dále zjistili významně vyšší hodnoty u nemocných s akutním koronárním syndromem na rozdíl od stabilních nemocných a kontrolního souboru.

V dalších letech následovaly práce potvrzující význam PAPP-A v časně diagnostice akutního koronárního syndromu. Lund a spol.²⁰ popsali u nemocných s akutním infarktem myokardu s elevací úseku ST (STEMI) časný vrchol koncentrace PAPP-A v prvních dvanácti hodinách od vzniku příhody. V roce 2008 publikovali Iversen a spol.²¹ své výsledky poukazující na to, že PAPP-A je v prvních šesti hodinách od vzniku STEMI citlivějším markerem než CK-MB či troponin T. Stejní autoři prezentovali o rok později PAPP-A jako marker ischemie u pacientů s vysokým i nízkým rizikem ACS bez elevací úseku ST. Ve své práci předkládají hypotézu, že příčinou elevace PAPP-A v cirkulaci je jeho uvolnění z vulnerabilního plátu.²²

Na našem pracovišti se zabýváme výzkumem PAPP-A ve spolupráci s Ústavem lékařské biologie a genetiky od roku 2002. Ke stanovení PAPP-A užíváme systém Kryptor (Brahms, Germany), který stanovuje PAPP-A spolu s proMBP, komplexovaný i nekomplexovaný, bez možnosti stanovit PAPP-A či proMBP izolovaně. Naše výsledky potvrzovaly jak zvýšení PAPP-A při ACS, tak i časnější zvýšení ve srovnání s troponinem.^{23–25}

Ne všichni autoři se však shodují na uznání účinnosti PAPP-A jako časněho markeru AKS. Dominguez-Rodriguez a spol.²⁶ hodnotili koncentrace PAPP-A u nemocných v časně fázi akutního infarktu myokardu (AIM) ($6,3 \pm 2,8$ h od vzniku obtíží). V souboru 160 nemocných neprokázali rozdíl mezi kontrolní skupinou a nemocnými s AIM.

PAPP-A jako marker aterosklerózy

Cosin-Sales a spol.²⁷ prokázali u nemocných se stabilní anginou pectoris vyšší hodnoty PAPP-A a vyšší poměr PAPP-A a proMBP u nemocných s vyšším výskytem komplexních lézí a posléze i závislost PAPP-A na rozsahu aterosklerotického postižení.²⁸ Byla popsána asociace zvýšené koncentrace PAPP-A a vzniku restenózy po PCI.²⁹

Zvýšené koncentrace PAPP-A byly pozorovány i u pacientů bez projevů koronární nemoci, avšak s přítomnými riziky pro její rozvoj či s jinými projevy aterosklerózy. Tak byly zjištěny vyšší hodnoty PAPP-A u hypercholesterolemie,³⁰ u diabetiků³¹ či nemocných s ischemickou chorobou dolních končetin.³² Dále byl popsán vztah koncentrace PAPP-A a echogenicity aterosklerotických plátů na karotidách.³³

Koncentrace PAPP-A u osob bez známek srdečního onemocnění jsou nízké. To naznačuje jeho potenciálně vysokou specifitu pro kardiální nemoci.³⁴ V našem souboru 101 pacientů bez angiografických známek koronární aterosklerózy jsme neprokázali vliv rizikových faktorů aterosklerózy či kardiovaskulární farmakoterapie na koncentraci PAPP-A, průměrná koncentrace PAPP-A, stanovená systémem Kryptor, byla v uvedeném souboru $6,6 \pm 1,9$ mIU/l, ve shodě s mediánem, hodnota 95. percentilu byla 10,1 mIU/l.

PAPP-A jako marker prognózy

Lund a spol.³⁵ hodnotili soubor 136 troponin-negativních pacientů se vstupní diagnózou ACS. Koncentrace PAPP-A $> 2,9$ mIU/l byla nezávislým prognostickým ukazatelem rizika vzniku závažných kardiovaskulárních komplikací (úmrť, AIM, revaskularizace). Heeschen a spol.³⁶ prokázali v selektovaném, angiograficky verifikovaném souboru 547 pacientů s ACS bez elevací úseku ST významně častější výskyt kombinovaného ukazatele (úmrť, AIM, revaskularizace) během šestiměsíčního sledování u jedinců se vstupním PAPP-A $> 12,6$ mIU/l ($p = 0,012$). Také v neselektovaném souboru (644 pacientů se susp. ACS) byl u nemocných s PAPP-A $> 12,6$ mIU/L významně vyšší výskyt úmrť/AIM již během 30denního sledování. Laterza a spol.³⁷ porovnávali prognostickou spolehlivost PAPP-A s troponinem T. Zjistili, že PAPP-A je stejně senzitivní, ale méně specifický než troponin T v predikci výskytu úmrť/AIM/revaskularizace během 30denního sledování. Iversen a spol.³⁸ prokázali významnou korelaci mezi výskytem úmrť a reinfarktu během tříletého sledování jak u vysoce rizikových pacientů s AIM bez elevací úseku ST, tak i se STEMI. Naopak práce Brüggera-Andersena a spol.³⁹ nezjistila prognostický přínos PAPP-A oproti tradičním markerům.

Měření PAPP-A u pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris mělo nezávislou prognostickou hodnotu pro výskyt úmrť a ACS během téměř pětiletého sledování.⁴⁰ Také u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin byla vazba mezi koncentrací PAPP-A a prognózou zjištěna, avšak slabá, a proto autoři užití PAPP-A v běžné klinické praxi nedoporučují.⁴¹

Vztah PAPP-A a dalších markerů

C-reaktivní protein (CRP) – důkazy o vztahu PAPP-A a CRP nejsou jednoznačné. Již Bayes-Genis a spol.¹ ve své původní práci prokázali korelaci koncentrací PAPP-A a CRP u pacientů s ACS, a tyto výsledky potvrdili Heeschen a spol.³⁶ v souboru 547 pacientů s ACS, kdy zejména nemocní s negativním troponinem vykazovali dobrou korelaci PAPP-A a CRP. Naopak Qin a spol.⁴² u pacientů s AIM a Lund a spol.³⁵ u troponin-negativních nemocných vztah PAPP-A a CRP u menších souborů neprokázali. U pacientů se stabilní anginou pectoris dosud vztah PAPP-A a CRP prokázán nebyl.²⁸

Troponin – ani asociace PAPP-A a troponinu není potvrzena. Bayes-Genis a spol.¹ i Heeschen a spol.³⁶ neprokázali korelaci koncentrací PAPP-A a troponinu I. Naproti tomu Qin a spol.⁴² zjistili statisticky významnou korelaci PAPP-A s troponinem T, k podobnému výsledku dospěli i Khosravi a spol.⁴³

Byla studována také asociace mezi koncentrací PAPP-A a dalšími markery. Bayes-Genis a spol.¹ popsali významný vztah koncentrací PAPP-A a IGF-I. Heeschen a spol.³⁶ nezjistili žádnou korelaci mezi koncentrací PAPP-A a markerem protizánětlivé aktivity – interleukinem-10 (IL-10) či PAPP-A a markerem ischemie – vascular endothelial growth factor (VEGF), avšak určili slabou asociaci mezi koncentrací PAPP-A a markerem destičkové aktivity ligandu (sCD-40L). Troponin T negativní jedinci se zvýšením PAPP-A měli horší prognózu než pacienti s nízkým PAPP-A a nejhorší prognózu měli nemocní se zvýšením obou markerů. Dále prokázali významnou interakci mezi prediktivní hodnotou PAPP-A a IL-10. Nemocní s koncentrací IL-10 $> 3,5$ a PAPP-A $> 12,6$ mIU/l byli během sledování „chráněni“ před kardiovaskulárními příhodami na rozdíl od jedinců s IL-10 $< 3,5$ ($p < 0,001$). Na základě mnohorozměrné analýzy byly v této práci PAPP-A, sCD-40L, IL-10 a VEGF určeny jako nezávislé prediktory úmrť/AIM, nemocní s negativními PAPP-A, cTnT a sCD-40 měli velmi nízké riziko (3 % AIM/revaskularizace, 0 % úmrť).

Diskuse

Kromě výše uvedených, převážně pozitivních sdělení o užitečnosti PAPP-A v diagnostice ACS i určování jeho prognózy existují i práce, které využití PAPP-A zpochybňují. Důvodem je předpokládaná interakce PAPP-A s heparinem. V pokusech na myších vedlo současné podání PAPP-A a heparinu k vyššímu vrcholu koncentrace PAPP-A a k prodloužené clearance PAPP-A, reinjekce heparinu vedla k opětovnému vzestupu PAPP-A.⁴⁴ Zvýšení PAPP-A po podání heparinu bylo demonstrováno u dialyzovaných pacientů i u pacientů při koronární angiografii.⁴⁵ V rámci ACS, kdy je podání heparinu standardní léčbou, by tak mohlo docházet k arteficiálnímu zvýšení koncentrace PAPP-A.

Patofyziologickým podkladem této interakce je patrně kompetice heparinu o vazebné místo PAPP-A k povrchu buňky.¹¹ Plazmatický protein A spojený s těhotenstvím se k buňce váže pomocí CCP modulu vazbou k heparan sulfá-

tovému proteoglykanu na buněčném povrchu.⁴⁶ Tato vazba je nezbytná pro správnou funkci PAPP-A, neboť pokud dojde k odštěpení IGFBP od IGF jinde než v blízkosti buněčného povrchu, spojení IGFBP a IGF se rychle obnovuje. Jestliže se k CCP modulu PAPP-A naváže heparin, není tento komplex schopný silnější vazby k buněčnému povrchu, analogicky jako při vzniku komplexu PAPP-A–proMBP, kdy se proMBP váže k CCP modulu PAPP-A svým glykosaminoglykanovým řetězcem¹¹ (obrázek 1).

Dosud nevyřešenou otázkou je také skutečný patofyziologický podklad a význam zvýšení PAPP-A při ACS. V těhotenství jsou koncentrace PAPP-A mnohonásobně vyšší, bez průvodního zvýšení výskytu koronárních příhod. Naopak pokles PAPP-A je známkou poruchy intrauterinního růstu plodu a rizika předčasného porodu.⁴⁷ Vzestup PAPP-A provází fyziologický proces hojení ran.¹⁵

Vzhledem k tomu, že PAPP-A patří mezi metaloproteinázy, předpokládá se jeho destabilizující proteolytické působení na povrch aterosklerotického plátu³⁶ a že zvýšení PAPP-A v cirkulaci je důsledkem jeho uvolnění z plátu.³⁸ Jedinou prokázanou biologickou funkcí PAPP-A je regulace dostupnosti IGF pro buňku odštěpením vazebného proteinu IGFBP.⁴⁵ Degradace extracelulární matrix, způsobená PAPP-A, dosud prokázána nebyla,⁴⁸ některé recentní práce ani neprokazují přítomnost PAPP-A v plátu.⁴⁹

Podobně protichůdné jsou výsledky prací o významu IGF v procesu vzniku a progresu aterosklerózy. IGF podporuje aterogenní procesy stimulací chemotaxe makrofágů, vychytávání LDL, uvolnění prozánětlivých cytokinů, migrace endoteliálních buněk či neointimální proliferace.⁵⁰ Experimentálně byl zjištěn vliv deficitu syntézy PAPP-A u myši na významné prodloužení jejich života.⁵¹ Jiní autoři naopak poukazují na potenciální vaskuloprotektivní účinky IGF.⁵²

V neposlední řadě stojí za zmínku problematika laboratorního stanovení PAPP-A. K dispozici jsou komerční i nekomerční analytické systémy, které jsou většinou kalibrovány na „těhotenském“ PAPP-A, jenž se vyskytuje v komplexu s proMBP,⁵³ a které nemusejí správně určit nekomplexovaný PAPP-A, jenž je patrně zodpovědný za zvýšení při ACS.¹⁹ Koncentrace PAPP-A v publikovaných pracích jsou diagnostikovány různými metodami, a jsou proto obtížně porovnatelné. Pro detailní studium účinku PAPP-A může být významné současné hodnocení koncentrace fyziologického inhibitoru PAPP-A, tedy proMBP²⁷ a poměru PAPP-A a proMBP. Pro širší užití diagnostiky časně fáze ACS v klinické praxi je také nezbytné mít k dispozici rychlou diagnostiku PAPP-A, schopnou odlišit potenciální zkresení při přednemocničním podání heparinu.

Literatura

- Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1022–1029.
- Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, et al. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol* 1974;118:223–236.
- Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999;341:461–467.
- Conover CA, Kiefer MC, Zapf J. Posttranslational regulation of insulin-like growth factor binding protein-4 in normal and transformed human fibroblasts. *Insulin-like growth factor dependence and biological studies. J Clin Invest* 1993;91:1129–1137.
- Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:3149–3153.
- Bayes-Genis A, Schwartz RS, Lewis DA, et al. Insulin-like growth factor binding protein-4 protease produced by smooth muscle cells increases in the coronary artery after angioplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:335–341.
- Conover CA, Oxvig C, Overgaard MT, et al. Evidence that the insulin-like growth factor binding protein-4 protease in human ovaria follicular fluid is pregnancy associated plasma protein-A. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4742–4745.
- Silahtaroglu AN, Tümer Z, Kristensen T, et al. Assignment of the human gene for pregnancy-associated plasma protein A (PAPPA) to 9q33.1 by fluorescence in situ hybridization to mitotic and meiotic chromosomes. *Cytogenet Cell Genet* 1993;62:214–216.
- See R, Overgaard MT, Thomsen AR, et al. Expression of recombinant murine pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and a novel variant (PAPP-Ai) with differential proteolytic activity. *Eur J Biochem* 2002;269:2247–2256.
- Boldt HB, Kjaer-Sorensen K, Overgaard MT, et al. The Lin12-notch repeats of pregnancy-associated plasma protein-A bind calcium and determine its proteolytic specificity. *J Biol Chem* 2004;279:38525–38531.
- Laursen LS, Overgaard MT, Weyer K, et al. Cell surface targeting of pregnancy-associated plasma protein A proteolytic activity. Reversible adhesion is mediated by two neighboring short consensus repeats. *J Biol Chem* 2002;277:47225–47234.
- Monget P, Mazerbourg S, Delpuech T, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A is involved in insulin-like growth factor binding protein-2 (IGFBP-2) proteolytic degradation in bovine and porcine preovulatory follicles: identification of cleavage site and characterization of IGFBP-2 degradation. *Biol Reprod* 2003;68:77–86.
- Rivera GM, Fortune JE. Selection of the dominant follicle and insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins: evidence that pregnancy-associated plasmaprotein A contributes to proteolysis of IGF-binding protein 5 in bovine follicular fluid. *Endocrinology* 2003;144:437–446.
- Conover CA, Bale LK, Harrington SC, et al. Cytokine stimulation of pregnancy-associated plasma protein A expression in human coronary artery smooth muscle cells: inhibition by resveratrol. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006;290:C183–C188.
- Chen BK, Leiferman KM, Pittelkow MR, et al. Localization and regulation of pregnancy-associated plasma protein-A expression in healing human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4465–4471.
- Sangiorgi G, Mauriello A, Bonanno E, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A is markedly expressed by monocyte-macrophage cells in vulnerable and ruptured carotid atherosclerotic plaques: a link between inflammation and cerebrovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2201–2211.
- Oxvig C, Sand O, Kristensen T, et al. Circulating human pregnancy-associated plasma protein-A is disulfide-bridged to the proform of eosinophil major basic protein. *J Biol Chem* 1993;268:12243–12246.
- Overgaard MT, Haanning J, Boldt HB, et al. Expression of recombinant human pregnancy-associated plasma protein-A and identification of the proform of eosinophil major basic protein as its physiological inhibition. *J Biol Chem* 2000;275:31128–31133.
- Qin QP, Kokkala S, Lund J, et al. Molecular distinction of circulating pregnancy-associated plasma protein A in myocardial infarction and pregnancy. *Clin Chem* 2005;51:75–83.
- Lund J, Qin QP, Ilva T, et al. Pregnancy-associated plasma protein A: a biomarker in acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI). *Ann Med* 2006;38:221–228.
- Iversen KK, Teisner AS, Teisner B, et al. Pregnancy associated plasma protein A, a novel, quick, and sensitive marker in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101:1389–1394.
- Iversen KK, Teisner AS, Teisner B, et al. Pregnancy associated plasma protein A, a potential marker for vulnerable plaque in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Clin Biochem* 2009;42:828–834.

23. Hájek P, Macek M, Hladíková M, et al. 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.
24. Hájek P, Macek M, Hladíková M, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A and proform of eosinophilic major basic protein in the detection of acute coronary syndrome. *Atheroscl Suppl* 2008;9:178.
25. Hájek P, Macek M. Pregnancy-associated plasma protein A as a quick and sensitive biomarker in early phase of acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102:954.
26. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia-Gonzalez M, et al. Circulating pregnancy-associated plasma protein A is not an early marker of acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 2005;38:180–182.
27. Cosin-Sales J, Christiansen M, Kaminski P, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A and its endogenous inhibitor, the proform of eosinophil major basic protein (proMBP), are related to complex stenosis morphology in patients with stable angina pectoris. *Circulation* 2004;109:1724–1728.
28. Cosin-Sales J, Kaski JC, Christiansen M, et al. Relationship among pregnancy-associated plasma protein-A levels, clinical characteristics, and coronary artery disease extent in patients with chronic stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2005;26:2093–2098.
29. Li XP, Zhou SH, Tang JJ, et al. Association between pregnancy-associated plasma protein A and restenosis after percutaneous coronary angioplasty. *Circ J* 2008;72:729–733.
30. Štulc T, Malbohan I, Malík J, et al. Increased levels of pregnancy-associated plasma protein-A in patients with hypercholesterolemia: the effect of atorvastatin treatment. *Am Heart J* 2003;146:E21.
31. Aso Y, Okumura K, Wakabayashi S, et al. Elevated pregnancy-associated plasma protein-A in sera from type 2 diabetic patients with hypercholesterolemia: associations with carotid atherosclerosis and toe-brachial index. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5713–5717.
32. Mueller T, Dieplinger B, Poelz W, Haltmayer M. Increased pregnancy-associated plasma protein-A as a marker for peripheral atherosclerosis: results from the Linz Peripheral Arterial Disease Study. *Clin Chem* 2006;52:1096–1103.
33. Beaudoux JL, Burc L, Imbert-Bismut F, et al. Serum plasma pregnancy-associated protein A: a potential marker of echogenic carotid atherosclerotic plaques in asymptomatic hyperlipidemic subjects at high cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:e7–e10.
34. Iversen KK, Teisner AS, Teisner B, et al. Pregnancy-associated plasma protein A in non-cardiac conditions. *Clin Biochem* 2008;41:548–553.
35. Lund J, Qin QP, Ilva T, et al. Circulating pregnancy-associated plasma protein-A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. *Circulation* 2003;108:1924–1926.
36. Heesch C, Dimmeler S, Hamm CW, et al; CAPTURE Study Investigators. Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:229–237.
37. Laterza OF, Cameron SJ, Chappell D, et al. Evaluation of pregnancy-associated plasma protein A as a prognostic indicator in acute coronary syndrome patients. *Clin Chim Acta* 2004;348:163–169.
38. Iversen KK, Dalsgaard M, Teisner AS, et al. Usefulness of pregnancy-associated plasma protein A in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2009;104:1465–1471.
39. Brügger-Andersen T, Aarsetøy H, Grundt H, et al. The long-term prognostic value of multiple biomarkers following a myocardial infarction. *Tromb Res* 2008;123:60–66.
40. Elesber AA, Conover CA, Denktas AE, et al. Prognostic value of circulating pregnancy-associated plasma protein levels in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2006;27:1678–1684.
41. Mueller T, Dieplinger B, Forstner T, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A as a marker for long-term mortality in patients with peripheral atherosclerosis: inconclusive findings from the Linz Peripheral Arterial Disease (LIPAD) study. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:537–542.
42. Qin QP, Laitinen P, Majamaa-Voltti K, et al. Release patterns of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in patients with acute coronary syndromes. *Scand Cardiovasc J* 2002;36:358–361.
43. Khosravi J, Diamandi A, Krishna RG, et al. Pregnancy associated plasma protein-A: ultrasensitive immunoassay and determination in coronary heart disease. *Clin Biochem* 2002;35:531–538.
44. Terkelsen CJ, Oxvig C, Nørgaard BL, et al. Temporal course of pregnancy-associated plasma protein-A in angioplasty-treated ST-elevation myocardial infarction patients and potential significance of concomitant heparin administration. *Am J Cardiol* 2009;103:29–35.
45. Tertti R, Wittfooth S, Porela P, et al. Intravenous administration of low molecular weight and unfractionated heparin elicits a rapid increase in serum pregnancy-associated plasma protein A. *Clin Chem* 2009;55:1214–1217.
46. Weyer K, Overgaard MT, Laursen LS, et al. Cell surface adhesion of pregnancy-associated plasma protein-A is mediated by four clusters of basic residues located in its third and fourth CCP module. *Eur J Biochem* 2004;271:1525–1535.
47. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, et al; First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1452–1458.
48. Conti E, Volpe M, Carrozza C, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A and acute coronary syndromes: cause or consequence? *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1583–1584.
49. Rossen M, Iversen K, Teisner A, et al. Optimisation of sandwich ELISA based on monoclonal antibodies for the specific measurement of pregnancy-associated plasma protein (PAPP-A) in acute coronary syndrome. *Clin Biochem* 2007;40:478–484.
50. Bayes-Genis A, Conover CA, Schwartz RS. The insulin-like growth factor axis: a review of atherosclerosis and restenosis. *Circ Res* 2000;86:125–130.
51. Conover CA, Bale LK. Loss of pregnancy-associated plasma protein A extend lifespan in mice. *Aging Cell* 2007;6:727–729.
52. Conti E, Carrozza C, Capoluongo E, et al. Insulin-like growth factor-1 as a vascular protective factor. *Circulation* 2004;110:2260–2265.
53. Fredericks S, Bertomeu-Gonzalez V, Petrovic I, et al. Comment on immunoassays developed for pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in pregnancy may not recognize PAPP-A in acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2006;52:1619–1620.

Došlo do redakce 3. 5. 2010

Přijato 1. 6. 2010