Chemokin MCP-1 a ateroskleróza

Jana Petřková

I. interní klinika – kardiologická, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Olomouc, Česká republika

Petřková J. **Chemokin MCP-1 a ateroskleróza.** *Cor Vasa* 2011;53:365–368.

Poznatky získané v posledních letech definují aterosklerózu jako chronické systémové zánětlivé onemocnění, které je charakterizováno degenerativními změnami a extracelulární akumulací lipidů.

Zánět je důležitým patogenetickým mechanismem aterosklerózy, jejíž klinické projevy zahrnují onemocnění různé lokalizace a závažnosti. V procesu aterogeneze hrají klíčovou úlohu chemotaktické cytokiny a jejich receptory. Expresi a funkci těchto molekul ovlivňuje variabilita (polymorfismy) genů, které je kódují.

Snahou badatelů v translačním výzkumu je na základě nových znalostí patobiologie kardiovaskulárních onemocnění rozšířit současné spektrum vyšetřovaných parametrů o nové ukazatele, které by pomohly upřesnit míru rizika vzniku a progresu onemocnění. Jednou z cest k vytčenému cíli je studium kandidátních molekul uplatňujících se v patogenezi aterosklerózy, diskutovanou kandidátní molekulou je také mononukleární chemoatraktant MCP-1 (CCL2) a jeho receptor CCR2.

Klíčová slova: Ateroskleróza – Zánět – Mononukleární chemoatraktant MCP-1 (CCL2) – Receptor CCR2

Petřková J. **Chemokine MCP-1 and atherosclerosis.** *Cor Vasa* 2011;53:365–368.

Atherosclerosis has been defined as systemic, chronic inflammatory disease characterized by degenerative processes and extracellular accumulation of lipids.

Inflammation is important pathogenetic mechanism of atherosclerosis whose clinical manifestations comprise diseases of distinct location. Chemotactic cytokines and their receptors play key role in atherogenesis. Expression and function of these molecules is influenced by variability (polymorphisms) in their encoding genes.

Translational research in pathobiology of cardiovascular disorders aims at extending the current spectrum of laboratory parameters with new markers, which could help us to define the patients at risk more precisely and to determine disease course more accurately. Investigation of atherosclerosis candidate molecules is one of the possible routes to this aim. Mononuclear chemoattractant MCP-1 (CCL2) and its receptor CCR2 represent such molecules.

Key words: Atherosclerosis – Inflammation – Mononuclear chemoattractant MCP-1 (CCL2) – Receptor CCR2

Adresa: MUDr. Jana Petřková, Ph.D., I. interní klinika – kardiologická, FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, e-mail: jana.petrkova@fnol.cz

Úvod

Poznatky získané v posledních letech definují aterosklerózu jako chronické systémové zánětlivé onemocnění¹ a poukazují na centrální roli zánětu.² Zánět se uplatňuje při spuštění a další progresi aterosklerotického procesu, ovlivňuje nestabilitu aterosklerotického plátu.

Kardiovaskulární choroby s aterosklerotickým postižením tepen řadíme mezi onemocnění s multifaktoriální dědičností.³ Predispozice každého jedince k zánětlivé odpovědi je založena na individuální genetické variabilitě; polymorfní geny kódující klíčové funkční proteiny (např. cytokiny) mohou ovlivňovat typ a průběh zánětlivé reakce.⁴ Konkrétní riziko daného jedince pak ovlivňují spouštěcí faktory prostředí.⁵

Nejvíce prověřeným laboratorním ukazatelem subklinické systémové zánětlivé aktivace imunitního systému u aterosklerózy je C-reaktivní protein (CRP). Ve velkých

prospektivních populačních studiích byla opakovaně dokumentována souvislost mezi zvýšenou bazální hodnotou sérové koncentrace vysoce senzitivního (hs) CRP a zvýšeným rizikem kardiovaskulární příhody.^{6,7} Kromě již „prověřeného“ CRP se na aterosklerotickém zánětu podílejí také další proteiny s imunitními funkcemi, např. prozánětlivé cytokiny a chemokiny, jejich receptory, adhezivní molekuly apod.

Aktivace imunitního systému u aterosklerózy

Aktivace imunitního systému – jak vrozené, tak získané imunity – byla u aterosklerotického postižení tepen opakovaně prokázána.^{2,8}

Po rozpoznání a aktivaci buňky imunitního systému vytvářejí solubilní signální molekuly, včetně cytokinů a chemokinů, a na svém povrchu exprimují množství kostimulačních mo-

Tato práce byla částečně podpořena projekty IGA UP LF_2010_008 a CZ.1.05/2.1.00/01.0030.

lekul, které ovlivňují buněčné interakce a modulují odpověď na iniciační podnět. Buňky imunitního systému reagují jednak mezi sebou, jednak s buňkami, které nejsou součástí imunitního systému, ale jsou důležité v kontextu aterosklerózy – např. endotelové a buňky hladkého svalstva; mezibuněčné signály zprostředkované cytokiny a chemokiny se uplatňují při vzájemné interakci těchto „neimunitních“ buněk.⁹

Proces migrace je podle současných poznatků komplexní děj, na kterém se spolu podílí celá řada molekul a působků. Chemotaktické cytokiny, nejprve v těsné součinnosti s prozánětlivými cytokiny, indukují expresi adhezivních molekul a jejich ligandů na endotelových buňkách a leukocytech, a poté svým chemotaktickým působením zajišťují migraci leukocytů z cirkulace do tkání. Nejlépe prostudovaným je člen rodiny CC chemokinů (chemokiny, v nichž první dva cysteiny přímo sousedí), chemoatraktant specifický pro monocyty, chemokin MCP-1, podle systematické nomenklatury CCL2.¹⁰

MCP-1 a jeho receptor CCR2

Monomerní polypeptid MCP-1 o molekulové hmotnosti přibližně 13 kDa byl původně identifikován jako chemoatraktant specifický pro monocyty, později byla popsána jeho schopnost atrahovat také lymfocyty T, dendritické buňky a bazofily. Experimentální studie dokládají vysokou expresi MCP-1 v aterosklerotických plátech.¹¹ MCP-1 je výrazný chemoatraktant, který je převážně vytvářen makrofágy a v menší míře také aktivovanými endotelovými buňkami a hladkými svalovými buňkami.¹¹ Jeho exprese může být dále potencována např. komplementem či cytokiny. Oxidované LDL indukují produkci MCP-1 ve vaskulárním endotelu a hladkých svalových buňkách.¹² MCP-1 interaguje se svým receptorem CCR2 (CD 192; transmembránový protein o molekulové hmotnosti 42 kDa), který je exprimován na „rolujících“ monocytech. Tato interakce spouští integriny zprostředkovanou pevnou vazbu mezi monocyty a endotelovými buňkami, která nakonec vyústí do diapedézy leukocytů do subendotelu. Po průniku do subendotelových prostor se monocyty diferencují v makrofágy, které se kontinuální ingescí lipidů mění v pěnové buňky v lipidových prouzcích.¹³ Studie na zvířatech dokládají účast MCP-1 na migraci makrofágů do aterosklerotické léze. Deficience exprese molekuly CCR2 (receptor pro CCL2) na monocytech CCR2^{-/-} vede u myši k redukci rozvoje časných aterosklerotických lézí,¹⁴ inhibice progresu nemoci koreluje s relativním snížením počtu makrofágů v lézích. U myši s deficiencí LDL^{-/-} dochází v důsledku deficience MCP-1 k redukci rozvoje aterosklerotických lézí.¹⁵ Klíčový podíl chemokinu MCP-1 na procesu aterogeneze podporují další studie na experimentálních myších modelech, tak např. zvýšená exprese MCP-1 indukují lokální infiltraci monocytů.¹⁶ Genová terapie s použitím terminální deleční mutace MCP-1, která se váže na CCR2 a blokuje MCP-1 zprostředkovanou chemotaxi monocytů, vyvolala redukci progresu plátů u ApoE^{-/-} deficientních myši.¹⁷ Osa MCP-1-CCR2 je důležitá především během časných fází aterogeneze, o potenciální roli MCP-1 v progresi

aterosklerotického onemocnění a ruptury plátu je k dispozici již méně dat. Nicméně, MCP-1 indukují proliferaci hladkých svalových buněk, může ovlivňovat angiogenezi¹⁸ a podporuje neovaskularizaci plátu, která může vést k rychlé progresi léze.¹⁹ MCP-1 také může hrát roli v disrupci aterosklerotického plátu indukci exprese a uvolnění tkáňových metaloproteáz.²⁰ Navíc, MCP-1 může působit prokoagulačně, a to indukci syntézy tkáňového faktoru a aktivitou v hladkých svalových buňkách.²¹ Ve zvířecích studiích u apoE^{-/-} myši podání protilátek proti MCP-1 a MCP-5 vede ke vzniku stabilního plátu s nárůstem obsahu kolagenu.²² U hypercholesterolemických myši limituje blokáda MCP-1 genovou terapií progresi preexistujících lézí aortální chlopně.¹⁷ U apoE^{-/-} myši blokáda MCP-1 genovou terapií způsobí změnu struktury aterosklerotického plátu do více stabilního fenotypu s menším množstvím makrofágů a lymfocytů, s menším množstvím lipidů a s vyšším zastoupením hladkých svalových buněk a kolagenu.¹⁷

Geny pro chemokin MCP-1 a receptor CCR2, jejich polymorfismus

Gen pro chemokin MCP-1 (CCL2) je lokalizován na 17. chromosomu, konkrétně v oblasti 17q11.²³ V současnosti je v tomto genu popsáno nejméně sedm polymorfismů, z toho čtyři polymorfismy (SNP) jsou popisovány jako funkční (-2136T, -2518G, -2835A a 764G) a polymorfismus MCP-1-2518 (A/G) byl v některých pracích dáván do souvislosti se zvýšenou koncentrací MCP-1 proteinu *in vitro*.²⁴

Gen pro receptor CCR2 je lokalizován na třetím chromosomu (3p21),²⁵ v blízkosti genů pro receptory CCR1, CCR3, CCR4 a CCR5. V tomto genu je popsáno nejméně devět polymorfismů.

Naše výsledky

Zaměřili jsme se na sledování možné úlohy chemotaktického cytokinu MCP-1 u aterosklerotického zánětlivého procesu: v séru pacientů se třemi odlišnými lokalizacemi aterosklerózy jsme vyšetřili koncentraci tohoto mediátoru mononukleární infiltrace.^{26,27} U všech sledovaných lokalizací aterosklerotického postižení (ischemická choroba dolních končetin, ischemická cévní mozková příhoda, koronární ateroskleróza – infarkt myokardu) byla sérová koncentrace MCP-1 zvýšena ve srovnání s hodnotou u zdravých, kontrolních jedinců; přitom rozdíly v sérových koncentracích chemokinu mezi pacienty s různou lokalizací aterosklerotického postižení cév nedosáhly statistické významnosti. Z tohoto pohledu se chemokin MCP-1 jeví jako systémový ukazatel zánětlivé aktivity probíhajícího aterosklerotického procesu, bez závislosti na jeho klinické manifestaci a lokalizaci.

Snažili jsme se také rozpracovat dílčí aspekty hypotézy, že se varianty genových polymorfismů mohou spolupodílet na vzniku klinických symptomů aterosklerózy, popř. spolupodmiňovat odlišnosti v průběhu onemocnění.

Nejprve jsme se zaměřili na polymorfismus chemokinu MCP-1-2518 A/G, který je některými autory popisován jako

funkční. Tento polymorfismus jsme vyšetřili v souboru pacientů s infarktem myokardu a v souboru pacientů s anginou pectoris. Nepozorovali jsme souvislost mezi studovaným polymorfismem a infarktem myokardu;²⁸ v souboru pacientů s anginou pectoris se však, ve srovnání s kontrolní skupinou, častěji vyskytovali jedinci s genotypem MCP-1-2518 GG.²⁹ Kromě odlišnosti klinického fenotypu³⁰ mohou k těmto rozdílům přispívat také etnické rozdíly. Zatímco do studie o infarktu myokardu jsme, stejně jako do našich dalších genetických asociačních studií, zařadili nemocné i kontrolní jedince české národnosti, možnou úlohu MCP-1 polymorfismu u anginy pectoris jsme sledovali ve spolupráci s kolegy z Bratislavy s využitím jejich souboru slovenských pacientů a zdravých kontrol vybraných z oblasti Bratislavy a jižního Slovenska. Přes geografickou příbuznost obou národů existují doklady o dílčích odlišnostech genetického profilu, které můžeme vysvětlit migračními vlivy v prehistorickém vývoji obou území.³¹

V souvislosti s koronární aterosklerózou, konkrétně infarktem myokardu a jeho manifestacemi, jsme se dále zabývali polymorfismy genů kódujících molekulu CCR2, což jsou receptory pro CC chemokin MCP-1 (CCL2). Vzhledem k podílu tohoto chemokinového ligandu na migraci leukocytů do místa aterosklerotického zánětu se nabízela možnost prozkoumat asociaci mezi polymorfismy v jejich receptorech. CCR2 obsahuje substituční polymorfismus CCR2 V64I s možnými funkčními dopady. Jako první jsme v roce 2003 popsali asociaci varianty VI s akutním infarktem myokardu, resp. s časnou manifestací infarktu myokardu (do 50 let). Naše výsledky, konkrétně výrazná převaha VI. genotypu, naznačovaly vyšší vnímavost k časnému infarktu myokardu u žen.³² Je však pravděpodobné, že se tato asociace projevuje bez ohledu na pohlaví – paralelně s našimi výsledky Ortlepp a spol.^{33,34} popsali asociaci mezi CCR2 V64I a manifestací infarktu myokardu do 65 let věku. Tento předpoklad by bylo vhodné ještě prověřit, buď nezávisle na větších souborech, nebo ve spolupráci s centry nejlépe z další evropské země.

Naše výsledky potvrzují úlohu mononukleárního atraktantu MCP-1 v patogenezi aterosklerotického zánětu koronárních i periferních cév. Data získaná v našich genetických studiích pak dokládají vliv individuální variability v genech pro CCR2 a MCP-1 na vnímavost k projevům koronární aterosklerózy, resp. jejich manifestaci, a lze je zařadit do kontextu s publikovanými literárními údaji, včetně zpráv o možné vazbě na pohlaví. V souladu s pravidly pro správnou praxi genetických studií je tyto výsledky třeba replikovat v jiných centrech/populacích, popř. je zahrnout do metaanalýz a ověřené kandidáty/markery následně zařadit do algoritmu genetických testů pro posouzení predispozice k časně manifestaci a komplikacím koronární aterosklerózy.

Závěr

Zásadní význam v patogenezi aterosklerózy hrají zánětlivé procesy. Při hledání systémových markerů aterosklerózy a genetických faktorů vnímavosti je proto značná pozornost věnována mediátorům zánětu.

Klinické studie testující mononukleární chemoatraktant MCP-1 (CCL2) jako možný biomarker aterosklerózy probíhají, tak např. u pacientů bez zřejmé klinické manifestace koronární aterosklerózy (bez anginy pectoris, bez infarktu myokardu), ale s přítomností rizikových faktorů zvýšení koncentrace MCP-1 korelovalo s markery zánětlivé aktivity⁽³⁵⁾ a autoři navrhli sérovou koncentraci MCP-1 využít jako marker ischemické choroby srdeční. Také u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin zvýšení sérové koncentrace MCP-1 korelovalo s hodnotami jiných parametrů zánětu – IL-6, CD40L.³⁶

Definitivní závěry o MCP-1 jako o možném nezávislém předpovědním ukazateli rizika aterosklerotického zánětu nelze formulovat bez výsledků dostatečně velkých multicentrických studií.³⁷ Některé studie na větších souborech pacientů již probíhají a jejich závěry jsou k případnému diagnostickému využití MCP-1 optimistické: koncentrace MCP-1 v cirkulaci u pacientů s akutním koronárním syndromem má prognostickou hodnotu nezávisle na standardních kritériích.³⁸ Zvýšená koncentrace MCP-1 u pacientů po akutním infarktu myokardu může být podle těchto autorů odrazem intenzivní zánětlivé reakce a mohla by pomoci identifikovat pacienty s rekurentními koronárními atakami.³⁸

Literární údaje o možné souvislosti polymorfismu MCP-1 s projevy koronární aterosklerózy nejsou jednoznačné, v pozadí diskrepancí stojí kromě již zmiňovaného klinického fenotypu či etnika také velikost analyzovaného souboru. Asociaci MCP-1-2518 s diagnózou těžké ischemické choroby srdeční zjistili v souboru 318 maďarských pacientů Szalai a spol.,³⁹ souvislost variability MCP-1 genu s infarktem myokardu pak popsali McDermott a spol. u 3 236 osob ze Spojených států amerických.¹⁹ Naproti tomu Simeoni a spol.⁴⁰ ve velkém souboru (n = 2 694) německých pacientů a ani Bjarnadottir a spol.⁴¹ v populaci 416 Islandanů asociaci mezi MCP-1-2518 a ICHS, resp. infarktem myokardu nenalezli. Úkolem do budoucna bude tedy stanovit kritéria pro výběr prací na téma polymorfismu MCP-1 jako rizikového faktoru koronární aterosklerózy k zařazení do metaanalýzy. Postupovat je možno analogicky jako při souborném hodnocení publikací na téma úlohy imunogenetických faktorů u jiných nemocí, např. u sarkoidózy⁴² nebo revmatoidní artritidy.⁴³

Hledání nových markerů zánětu je jedním z cílů translačního výzkumu, na kterém se spolu s kardiology podílejí nejen biochemici, ale i imunologové. Hledají se citlivé a zároveň specifické biomarkery, které by mohly být indikátorem rizika rozvoje aterosklerózy, budoucí akutní kardiovaskulární příhody, event. předpovědním ukazatelem úspěšnosti terapeutické intervence.⁴⁴ Je možné, že k hodnocení systémového zánětu se bude v budoucnu využívat nejen CRP, prověřený v multicentrických studiích,^{6,7,45} ale přidá se také MCP-1, či dokonce další imunologické markery, jako je např. ST2, molekula z rodiny receptorů IL-1.⁴⁶

V souladu se současnými trendy by tyto poznatky spolu s řadou jiných experimentálních pozorování, získaných při hledání nových biomarkerů na proteinové/genetické úrovni, mohly perspektivně doplnit spektrum parametrů využívaných

k pomocné laboratorní diagnostice projevů a rizika aterosklerózy včetně dopadu směrem k individualizaci terapeutických postupů na podkladě genetického profilu pacienta.

Literatura

- Chamberlain J, Evans D, King A, et al. Interleukin-1beta and signaling of interleukin-1 in vascular wall and circulating cells modulates the extent of neointima formation in mice. *Am J Pathol* 2006;168:1396–1403.
- Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 2006;6:508–519.
- Topol EJ, Smith J, Plow EF, Wang QF. Genetic susceptibility to myocardial infarction and coronary artery disease. *Hum Mol Genet* 2006;15(Spec No 2): R117–123.
- Ollier WE. Cytokine genes and disease susceptibility. *Cytokine* 2004; 28:174–178.
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557–1565.
- Armani A, Becker RC. The biology, utilization, and attenuation of C-reactive protein in cardiovascular disease: part II. *Am Heart J* 2005;149:977–983.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al.; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195–2207.
- Segers D, Garcia-Garcia HM, Cheng C, et al. A primer on the immune system in the pathogenesis and treatment of atherosclerosis. *EuroIntervention* 2008;4:378–390.
- Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002;91:281–291.
- Zlotnik A, Yoshie O, Nomiyama H. The chemokine and chemokine receptor superfamilies and their molecular evolution. *Genome Biol* 2006;7:243.
- Nelken NA, Coughlin SR, Gordon D, Wilcox JN. Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaques. *J Clin Invest* 1991;88: 1121–1127.
- Cushing SD, Berliner JA, Valente AJ, et al. Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87: 5134–5138.
- Charo IF, Taubman MB. Chemokines in the pathogenesis of vascular disease. *Circ Res* 2004;95:858–866.
- Veillard NR, Steffens S, Pelli G, et al. Differential influence of chemokine receptors CCR2 and CXCR3 in development of atherosclerosis in vivo. *Circulation* 2005;112:870–878.
- Gu L, Okada Y, Clinton SK, et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell* 1998;2:275–281.
- Aiello RJ, Bourassa PA, Lindsey S, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1518–1525.
- Inoue S, Egashira K, Ni W, et al. Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy limits progression and destabilization of established atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 2002;106:2700–2706.
- Salcedo R, Ponce ML, Young HA, et al. Human endothelial cells express CCR2 and respond to MCP-1: direct role of MCP-1 in angiogenesis and tumor progression. *Blood* 2000;96:34–40.
- Doyle B, Caplice N. Plaque neovascularization and antiangiogenic therapy for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2073–2080.
- Robinson SC, Scott KA, Balkwill FR. Chemokine stimulation of monocyte matrix metalloproteinase-9 requires endogenous TNF-alpha. *Eur J Immunol* 2002;32:404–412.
- Schecter AD, Rollins BJ, Zhang YJ, et al. Tissue factor is induced by monocyte chemoattractant protein-1 in human aortic smooth muscle and THP-1 cells. *J Biol Chem* 1997;272:28568–28573.
- Lutgens E, Faber B, Schapira K, et al. Gene profiling in atherosclerosis reveals a key role for small inducible cytokines: validation using a novel monocyte chemoattractant protein monoclonal antibody. *Circulation* 2005;111:3443–3452.
- Mehrabian M, Sparkes RS, Mohandas T, et al. Localization of monocyte chemotactic protein-1 gene (SCYA2) to human chromosome 17q11.2-q21.1. *Genomics* 1991;9:200–203.
- McDermott DH, Yang Q, Kathiresan S, et al. CCL2 polymorphisms are associated with serum monocyte chemoattractant protein-1 levels and myocardial infarction in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005;112:1113–1120.
- Murphy PM, Baggiolini M, Charo IF, et al. International union of pharmacology. XXII. Nomenclature for chemokine receptors. *Pharmacol Rev* 2000;52:145–176.
- Petrkova J, Sztokowska J, Hermanova Z, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 in patients with peripheral arterial disease. *Mediators Inflamm* 2004;13:39–43.
- Arakelyan A, Petrkova J, Hermanova Z, et al. Serum levels of the MCP-1 chemokine in patients with ischemic stroke and myocardial infarction. *Mediators Inflamm* 2005;3(2005):175–179.
- Cermakova Z, Petrkova J, Arakelyan A, et al. The MCP-1-2518 (A to G) single nucleotide polymorphism is not associated with myocardial infarction in the Czech population. *Int J Immunogenet* 2005;32:315–318.
- Bucova M, Lietava J, Mrazek F, et al. Association of chronic stable angina pectoris with MCP-1-2518 A/G single nucleotide polymorphism in the Slovak population. *Clin Chim Acta* 2008;392:71–72.
- Flossmann E, Schulz UG, Rothwell PM. Potential confounding by intermediate phenotypes in studies of the genetics of ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:1–10.
- Macek M. Jr., Křesová A, Macek M, et al. Current possibilities of prenatal and postnatal molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis in Czech and Slovak Republics. *Česko-Slovenská Pediatrie* 1997;52:557–564.
- Petrkova J, Cermakova Z, Drabek J, et al. CC chemokine receptor (CCR)2 polymorphism in Czech patients with myocardial infarction. *Immunol Lett* 2003;88:53–55.
- Ortlepp JR, Vesper K, Mevissen V, et al. Chemokine receptor (CCR2) genotype is associated with myocardial infarction and heart failure in patients under 65 years of age. *J Mol Med* 2003;81:363–367.
- Ortlepp JR, Krantz C, Kimmel M, et al. Additive effects of the chemokine receptor 2, vitamin D receptor, interleukin-6 polymorphisms and cardiovascular risk factors on the prevalence of myocardial infarction in patients below 65 years. *Int J Cardiol* 2005;105:90–95.
- Martinovic I, Abegunewardene N, Seul M, et al. Elevated monocyte chemoattractant protein-1 serum levels in patients at risk for coronary artery disease. *Circ J* 2005;69:1484–1489.
- Nylander M, Kroese A, Strandén E, et al. Markers of vascular inflammation are associated with the extent of atherosclerosis assessed as angiographic score and treadmill walking distances in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Vasc Med* 2006;11:21–28.
- Aukrust P, Yndestad A, Smith C, et al. Chemokines in cardiovascular risk prediction. *Thromb Haemost* 2007;97:748–754.
- Gonzalez-Quesada C, Frangogiannis NG. Monocyte chemoattractant protein-1/CCL2 as a biomarker in acute coronary syndromes. *Curr Atheroscler Rep* 2009;11:131–138.
- Szalai C, Duba J, Prohászka Z, et al. Involvement of polymorphisms in the chemokine system in the susceptibility for coronary artery disease (CAD). Coincidence of elevated Lp(a) and MCP-1-2518 G/G genotype in CAD patients. *Atherosclerosis* 2001;158:233–239.
- Simeoni E, Winkelmann BR, Hoffmann MM, et al. Association of RANTES G-403A gene polymorphism with increased risk of coronary arteriosclerosis. *Eur Heart J* 2004;25:1438–1446.
- Bjarnadottir K, Eiriksdottir G, Aspelund T, Gudnason V. Examination of genetic effects of polymorphisms in the MCP-1 and CCR2 genes on MI in the Icelandic population. *Atherosclerosis* 2006;188:341–346.
- Medica I, Kastrin A, Mayer A, Peterlin B. Role of genetic polymorphisms in ACE and TNF-alpha gene in sarcoidosis: a meta-analysis. *J Hum Genet* 2007;52:836–847.
- Lee YH, Ji JD, Bae SC, Song GG. Association between TNFalpha -308 and -238G/A polymorphisms and shared epitope status and responsiveness to TNFalpha blockers in rheumatoid arthritis: a metaanalysis update. *J Rheumatol* 2009;4:740–746.
- Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes: moving toward a multimarker strategy. *Circulation* 2003;108:250–252.
- Ray KK, Cannon CP, Cairns R, et al. Prognostic utility of apoB/AI, total cholesterol/HDL, non-HDL cholesterol, or hs-CRP as predictors of clinical risk in patients receiving statin therapy after acute coronary syndromes: results from PROVE IT-TIMI 22. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:424–430.
- Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:827–840.

Došlo do redakce 23. 5. 2011

Přijato 23. 5. 2011