

Role von Willebrandova faktoru v tepenné trombóze

P. Smejkal
OKH, FN Brno



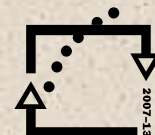
evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Role von Willebrandova faktoru v tepenné trombóze

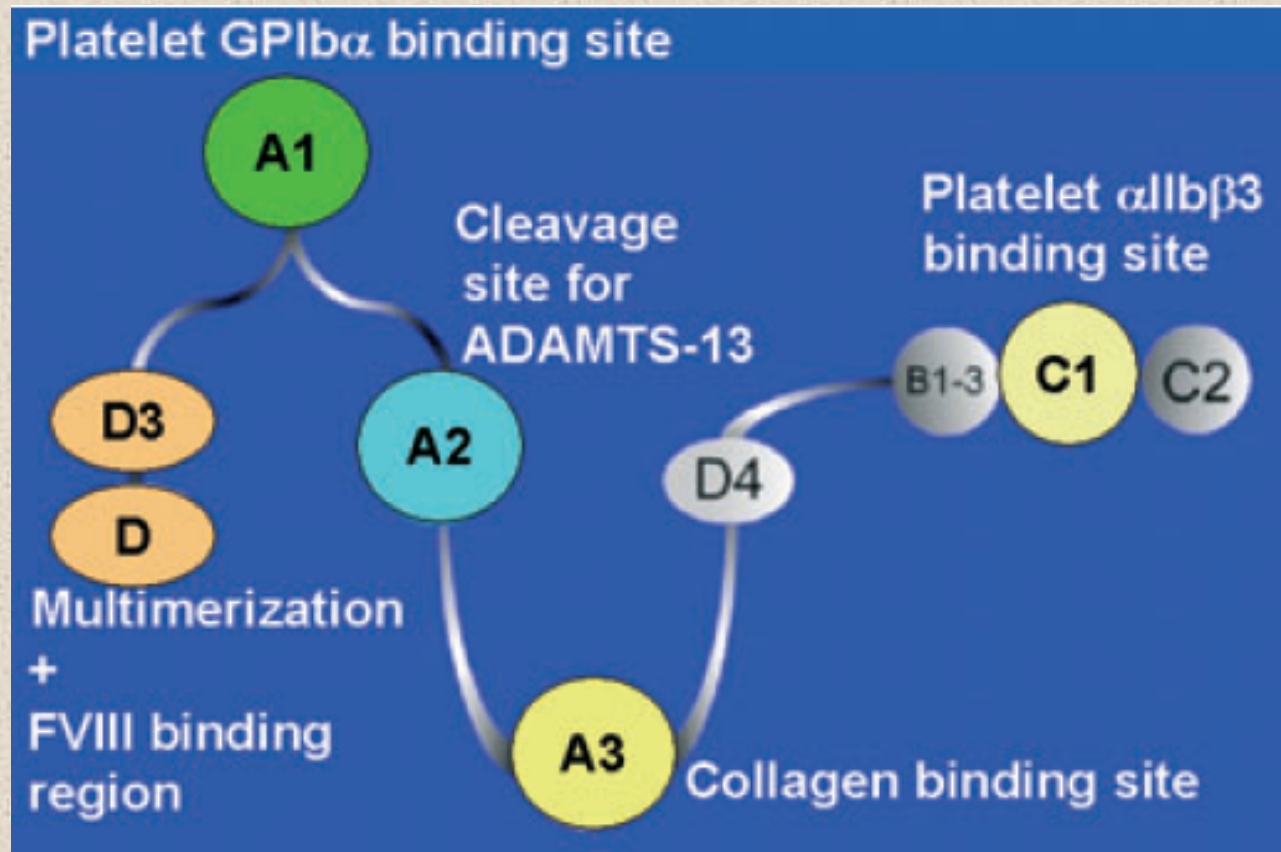
(Co očekávat následujících 15 minut?)

- Co je von Willebrandův faktor (VWF)?
- Funkce VWF:
 - fyziologická
 - v arteriální trombóze
- Terapeutické možnosti:
 - ovlivnění funkce VWF
- Plazmatická hladina VWF a tepenná trombóza?

von Willebrandův faktor

- je adhezivní glykoprotein o 2050 AMK
- tvořen v endotelu a megakaryocytech
- uvolňován
 - do subendotelu
 - intraluminálně
- štěpen metaloproteázou ADAMTS13
 - Tyr 1605 – Met 1606
- hraje klíčovou roli v primární hemostáze i koagulaci
- uspořádán do multimerů od 500 kDa až po 20 000 kDa
 - délka až 1,3 μm (průměr trombocytu)
- cirkulující VWF se váže s FVIII

Schéma základního řetězce VWF



**Reininger AJ. Haemophilia 2008;14 (Suppl.5):11-26*

Multimerní struktura VWF – korelace s elektroforézou

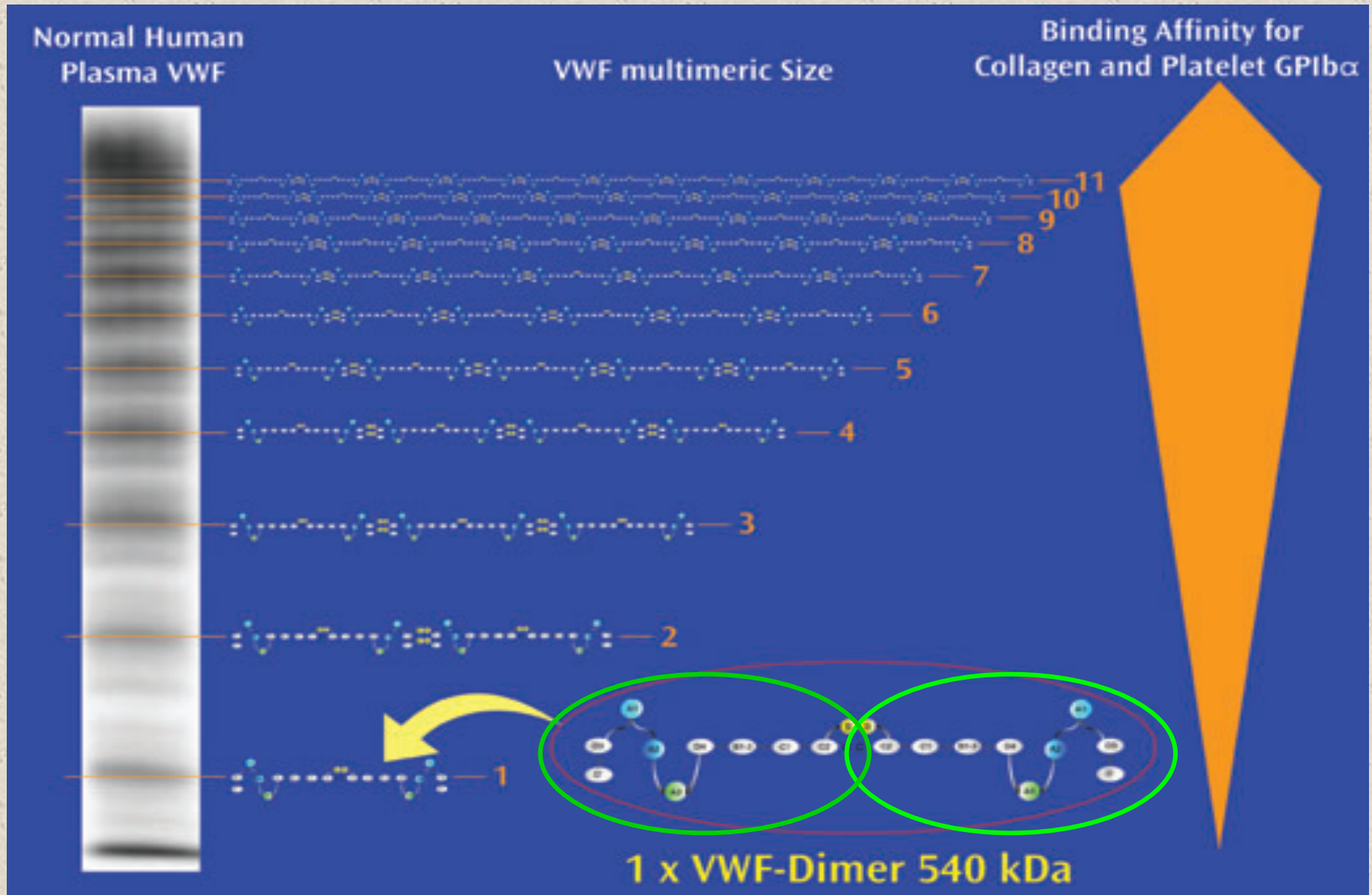
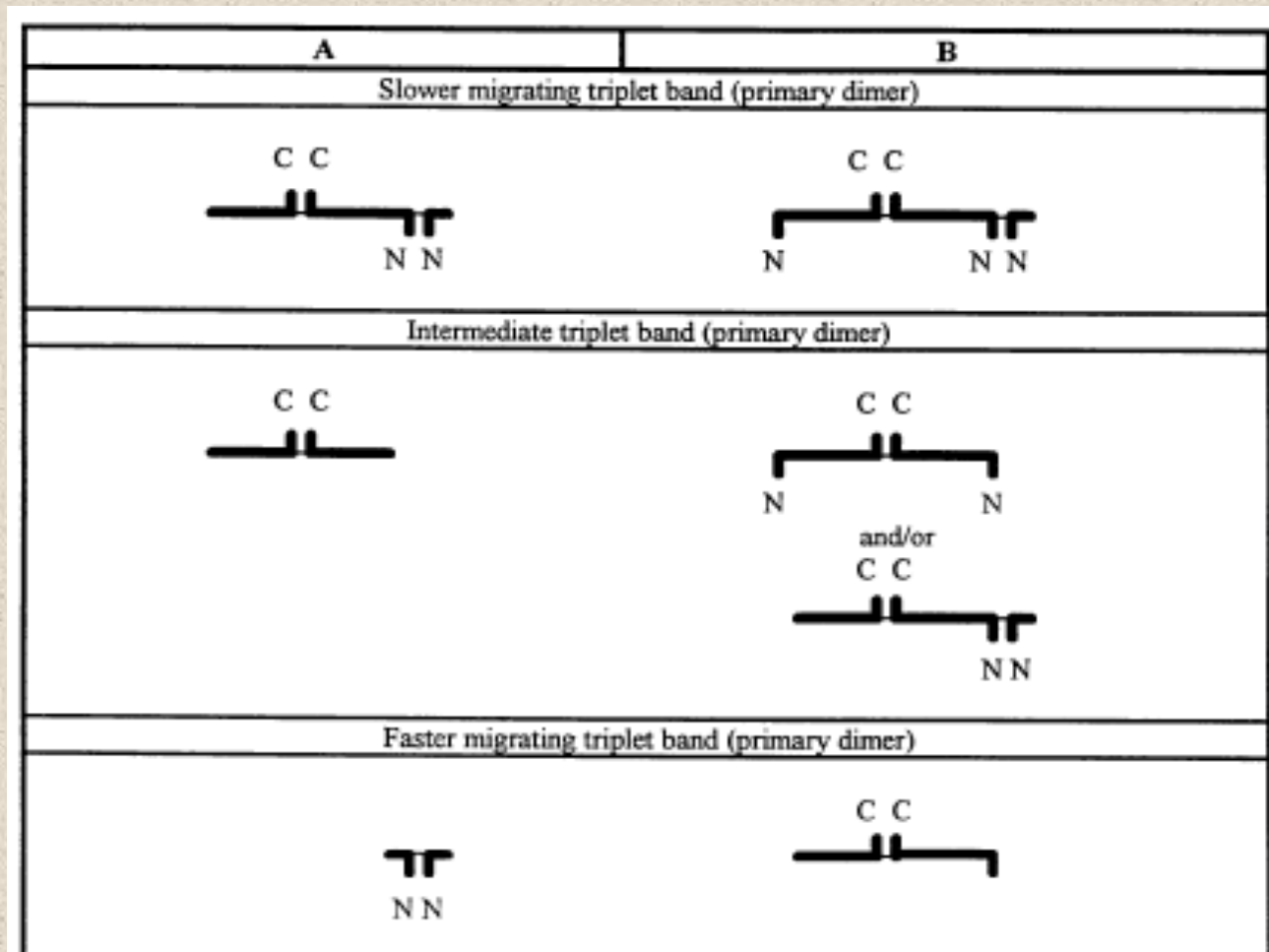


Schéma tripletu jednotlivých multimerů VWF



*Furlan M. *Proc Natl Acad Sci.*
1993;90: 7503-7

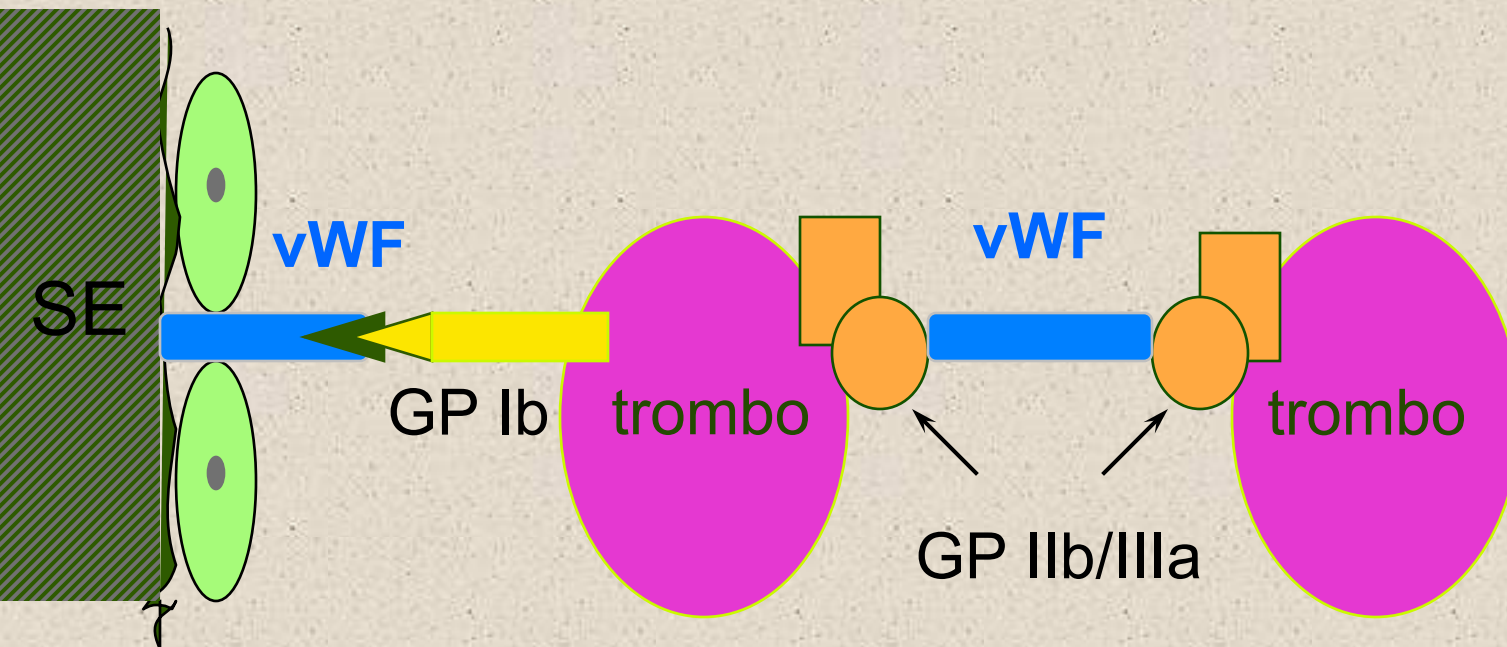
*Fischer BE. *Biochem J.*
1998;331:483-8

Von Willebrandův faktor

- funkce v primární hemostáze

(multimery o vysoké molekulové hmotnosti)

- adheze trombocytů k subendotelovým strukturám prostřednictvím GP Ib (výhradně nad $800-1000 \text{ s}^{-1}$)
- agregace vazbou na aktivovaný GP IIb/IIIa



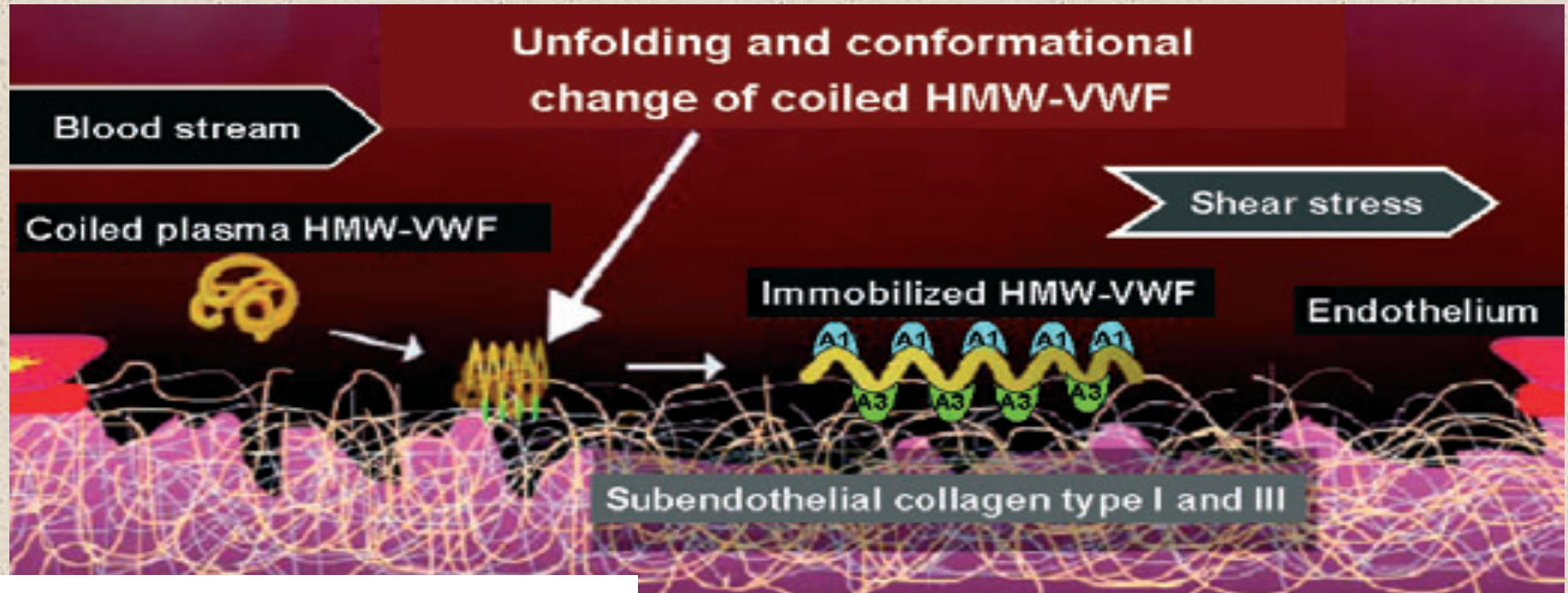
Von Willebrandův faktor

- funkce v koagulaci

(multimery všech molekulových hmotností)

- váže a stabilizuje FVIII:
 - ochrana FVIII před proteolytickou degradací
- lokalizuje FVIII v místě poruchy cévní stěny

Schéma funkce VWF v primární hemostáze



Klidový stav $35 \text{ Dyn/cm}^2 = 875 \text{ s}^{-1}$

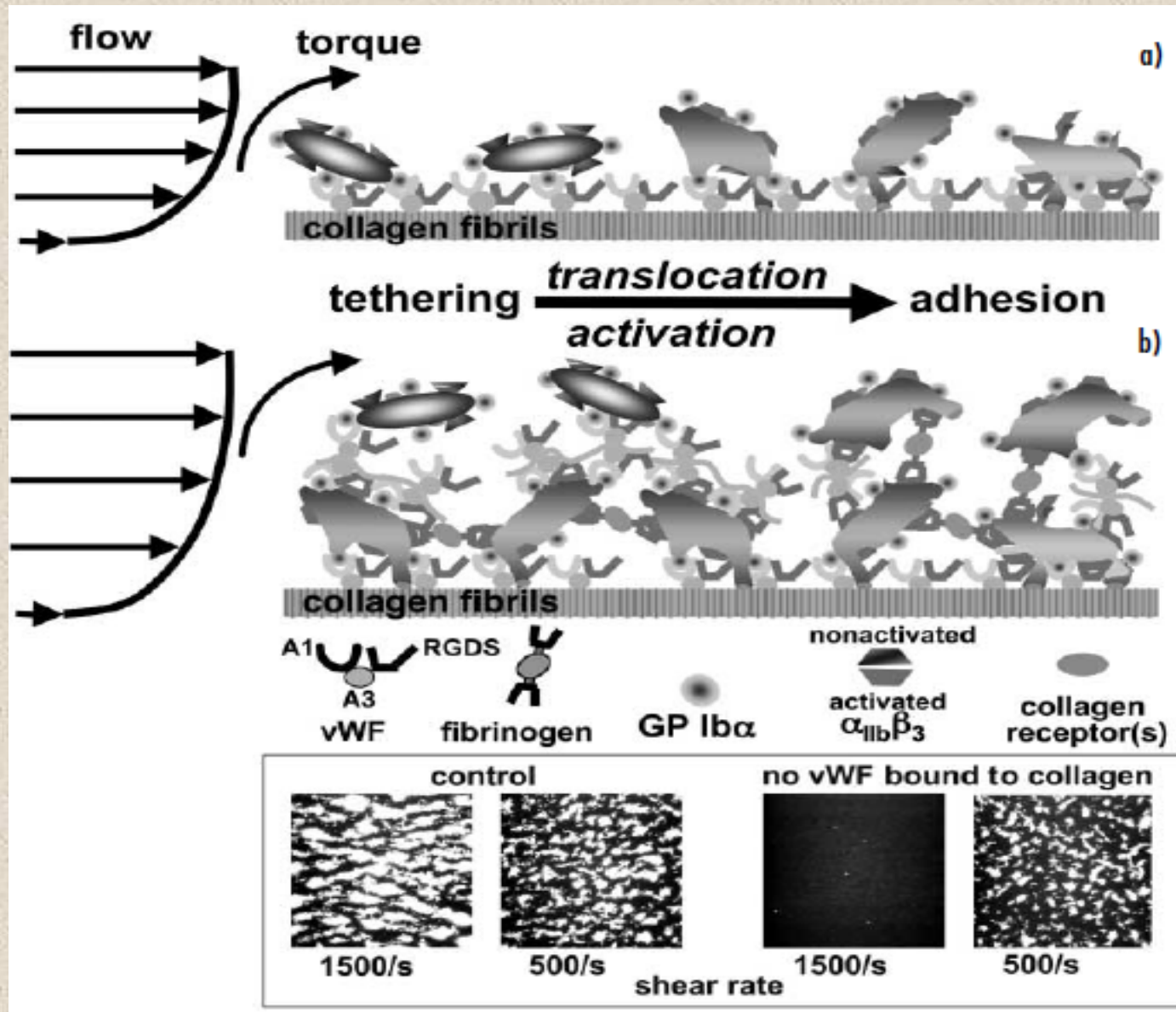
**Reininger AJ. Haemophilia 2008;14 (Suppl.5):11-26*



**Siedlecki ChA. Blood 1996;88:2239-50*

Adheze a agregace trombocytů ke kolagenu

**Ruggeri ZM. Hämostaseologie 2004;24:1-11*



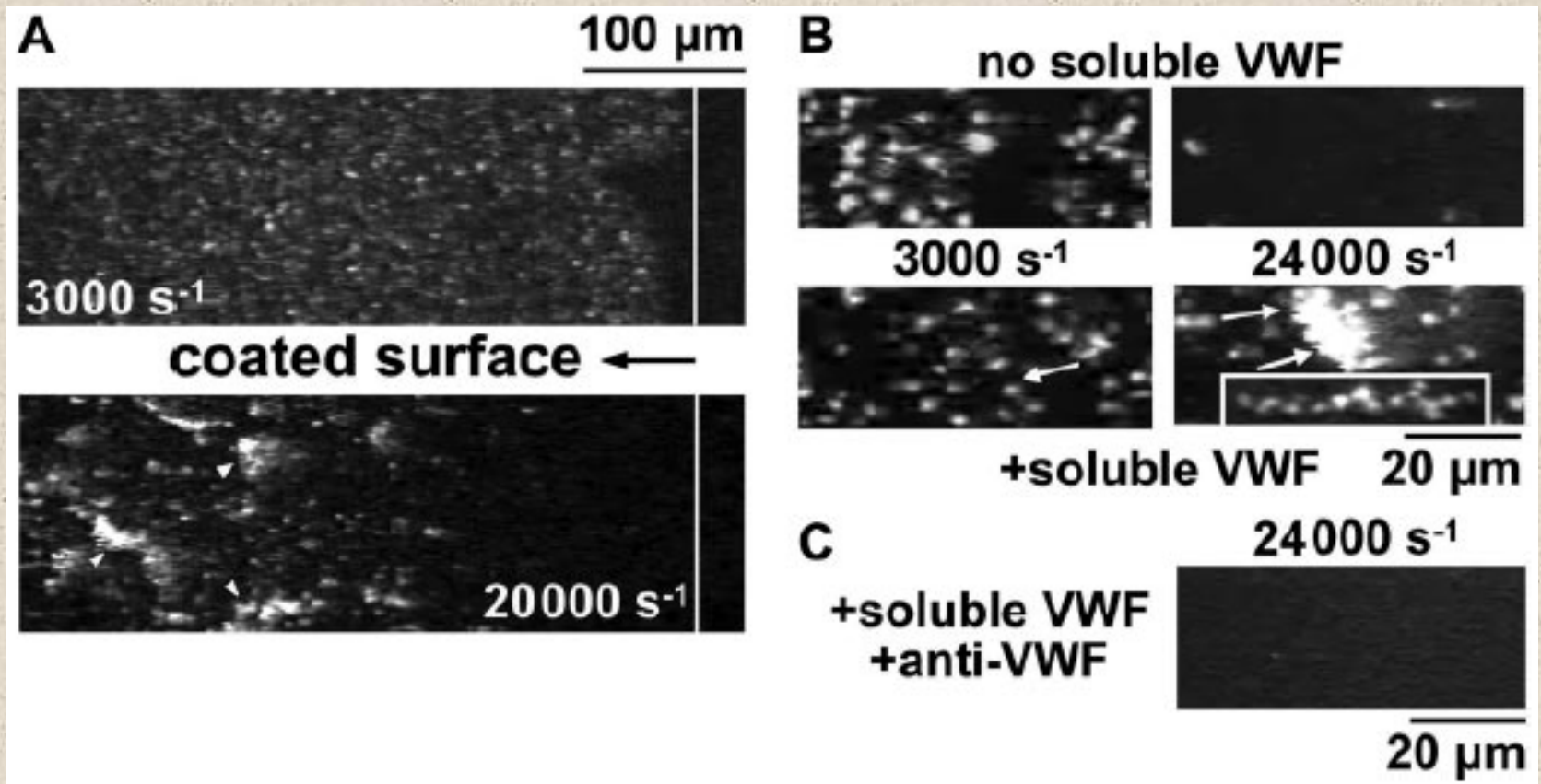
Smyková rychlost in vivo

- smyková rychlost (s^{-1}) $\sim$ smykové napětí (Pa) = (10 dyn/cm^2)
 $25 (\text{s}^{-1}) \sim 1 (\text{dyn/cm}^2)$
 - viskozita krve $0,004 \text{ Pa} \times \text{s}$
- žilní řečiště:
 - $< 600 \text{ s}^{-1}$
- arterioly o $\varnothing 10 - 50 \mu\text{m}$:
 - $500 - 5\,000 \text{ s}^{-1}$
- věnčitá tepna s 90% stenózou:
 - $20\,000 - 40\,000 \text{ s}^{-1}$

VWF a agregace trombocytů nezávislá na jejich aktivaci

- imobilizovaný VWF
- + inhibitor aktivace trombocytů PGE_1
- antikoagulovaná krev

* krevní buňky $\pm$ solubilní VWF



VWF a arteriální trombóza

- pacienti s von Willebrandovou chorobou:
 - stejný rozvoj aterosklerózy
- arteriální trombóza:
 - nižší výskyt u všech forem VWCH
- u VWCH většinou sdružená s protrombotickými faktory vrozenými i získanými

**Paulinska P. Hämostaseologie 2009;29: 32-8*

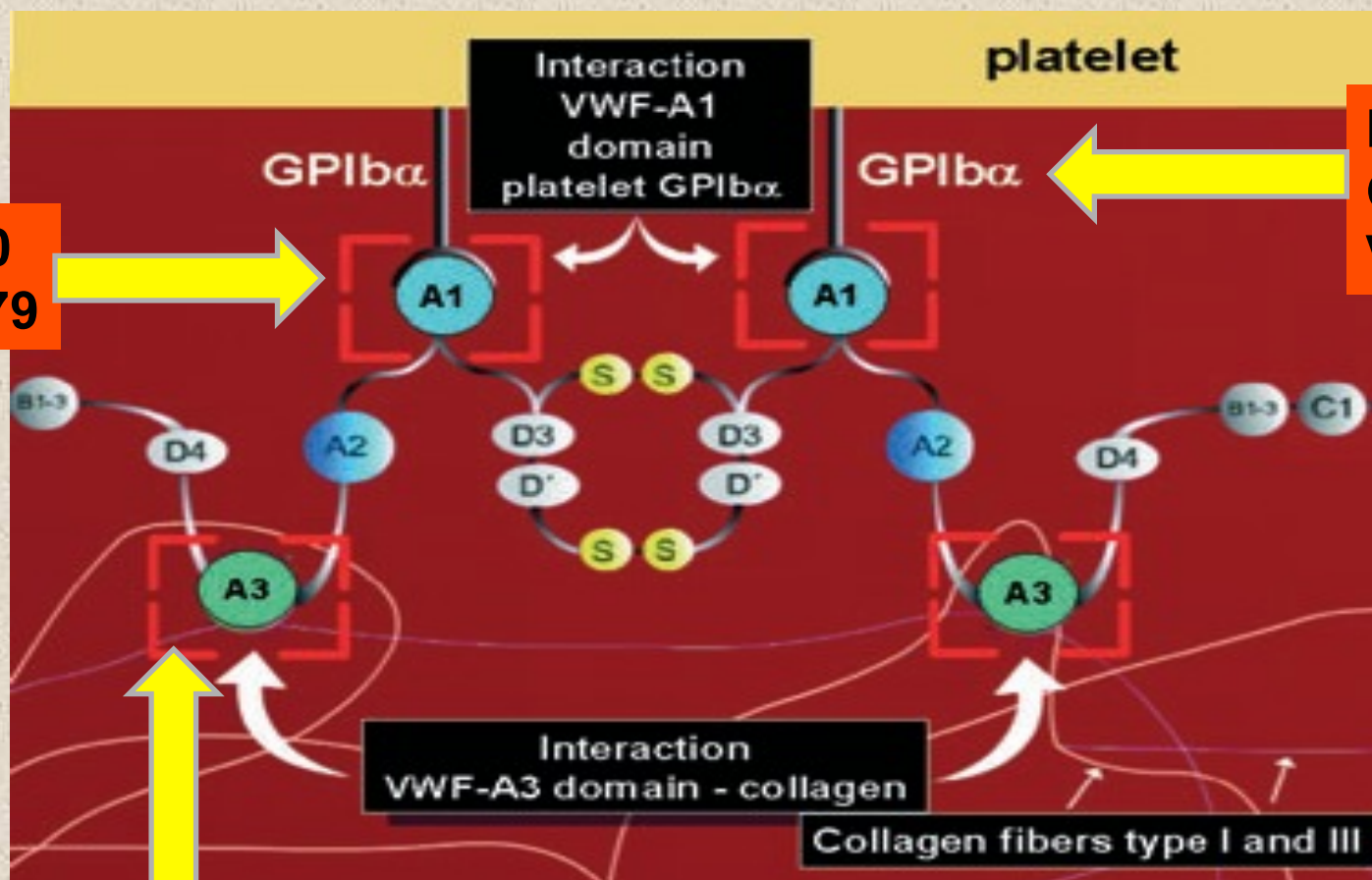
**Franchini M. Ann Hematol 2006;85: 415-423*

Ovlivnění VWF v terapii tepenné trombózy

- **inhibice interakce:**

- VWF + trombocyty (neaktivované) $\uparrow 10\,000\text{ s}^{-1}$
- VWF + kolagen $\uparrow 800 - 1000\text{ s}^{-1}$
- $\uparrow$ terapeutické okno

Ovlivnění VWF v terapii tepenné trombózy



AJW-200
ARC-1779

h6B4
GPG-290
VCL

82D6A3

*Reininger AJ. *Haemophilia* 2008;14 (Suppl.5):11-26

*Bonneyoy A. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1(2):257-69

Ovlivnění VWF v terapii tepenné trombózy

název	cílová struktura	mechanismus	model in vivo
AJW 200	anti-VWF (A1)	inhibice interakce VWF s GPIIb α	králík, pes, prase
ARC 1779	aptamer antagonist VWF (A1)	inhibice interakce VWF s GPIIb α protein vázající oligonukleotid antidotum – komplementární sekvence oligonukleotidů	opice, humánní studie fáze II: PCI, TTP, endarterektomie, VWD-2B
h6B4	anti-GPIIb α	inhibice interakce GPIIb α s VWF	pavián
GPG 290	rhGPIIb α chimérický protein	inhibice interakce VWF s GPIIb α	pes
VCL	rfVWF (A1)	inhibice interakce VWF s GPIIb α	pes, pavián, krysa
82D3A3	anti-VWF (A3)	inhib. interakce VWF s kolagenem	pavián

Ovlivnění VWF v terapii tepenné trombózy

Literatura:

- **AJW-200:**
 - Yamashita A. *Vasc Biol* 2004; 25: 2420-24.
 - Kageyama S. *European Journal of Pharmacology* 2002: 143-9.
- **ARC-1779:**
 - Cosmi B. *Current Opinion in Molecular Therapeutics* 2009; 11(3): 322-28.
 - Diener JL. *Journa of Thrombosis and Haemostasis* 2009; 7: 1155-62.
- **h6B4:**
 - Fontayne A. *Thromb Haemost* 2008; 100: 670-7.
- **GPG-290:**
 - Wadanoli M. *Thromb Haemost* 2007; 98: 397-405
- **82D6A3:**
 - Wu D. *Blood* 2002; 99: 3623-28.
 - De Meyer SF. *Thromb Haemost* 2007; 98(6): 1343-9.
- **VCL:**
 - Bonnefoy A. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1(2): 257-269.

VWF v prospektivních studiích primární riziko ICHS a ischemické CMP

Studie	Počet	Vliv hladiny VWF
NPH Study 1994	1 393 mužů	RR = 1,34 smrtelná ICHS
ARIC study 1997-1999	14 477 dospělých	RR 1,71 pro ischemickou CNS nevýznamně pro ICHS
Edinburg Artery Study 1999	1 592 dospělých	bez asociace hladiny VWF k ICHS i ischemická CMP
Cearphilly Heart Study, 1999	1 997 mužů	RR = 1,21 pro ICHS - stat. významně
Hoorn Study 1999	631 vč. diabetiků	RR 3,0 pro mortalitu kardiovaskulární i celkovou
PRIME Study 2004	9 758 mužů	RR 3,04 pro ICHS pro nejvyšší kvartil

VWF v prospektivních studiích sekundární riziko ICHS a ischemické CMP

Studie	Počet	Vliv hladiny VWF
PLAT Study 1992	335 IM 123 AP	asociace s AP ale ne s IM
ECAT Study 1995	3 043 AP	RR = 1,24 pro AKS
Jansson et al 1998	123 IM	RR = 2,6 pro ICHS mortalitu
SHEEP Study 2000	86 IM	RR = 2,3 pro recidivu IM
BRH Study 2002	625 ICHS 1 266 zdr.	OR = 1,83 VWF > 126% pro ICHS
Reykjavik Study 2004	2 459 IM 3 969 zdr.	RR 1,11 pro ICHS
Rotterdam Study 2004	352 ICHS 736 zdr.	RR = 3,5 -1793C/G pro ICHS při ateroskleróze

VWF v prospektivních studiích riziko ICHS a ischemické CMP

- asociace hladiny VWF s ICHS:
 - nevýrazná u zdravých jedinců
 - silnější u jedinců po IM
- asociace hladiny VWF s CMP:
 - non-valvular FISI:
 - OR 2,2 pro ischem. CMP
 - predikce ischem. CMP
 - zvýšená i u hemoragické CMP

**Paulinska P. Hämostaseologie 2009; 29: 32-8*

- ADAMTS13 a riziko IM:
 - ↓ hladina při AIM
 - ↑ riziko IM při ↑ hladině

Role von Willebrandova faktoru v tepenné trombóze?

- patofyziologicky zásadní
- nejednoznačné, zda lze použít k predikci rizika
- vhodný k terapeutickému ovlivnění:
 - jedinečná schopnost indukce adheze a agregace za
↑ smykové rychlosti při postižení tepen AS
 - vyšší bezpečnost než jiná antiagregační terapie



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Děkuji za pozornost !