

Sérový amyloid A a jeho klinický význam

Vilímová K.¹, Michnová O.¹, Kušnierová P.^{1,2}

¹ Ústav laboratorní medicíny, Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava

² Ústav laboratorní medicíny, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

SOUHRN

Sérový amyloid A (SAA) je jedním z proteinů akutní fáze zánětu. Jeho koncentrace v organismu stoupá jako odpověď na různé podněty, ať už infekčního nebo neinfekčního původu. SAA je apolipoprotein, který interaguje s HDL, podporuje hromadění leukocytů v místě zánětu, adhezi trombocytů a podílí se na odstraňování poškozených buněčných membrán. SAA je ve vodě nerozpustný stejně jako jeho prekursorový protein, který vytváří depozita amyloidu A v různých orgánech. Ačkoliv hodnota SAA po odeznění reakce klesne zpět na minimální hodnotu, depozita amyloidu A ve tkáních již odstraněna organismem nejsou. Hromadění amyloidu ve tkáních má za následek jejich poškození, omezení funkce, v nejhorších případech vede až k jejich selhání. Vytváření depozit ve tkáních orgánů je základem chorob zvaných amyloidóza.

Klíčová slova: Sérový amyloid A, zánětlivý biomarker, amyloidóza.

SUMMARY

Vilímová, K., Michnová, O., Kušnierová, P.: Serum amyloid A and its clinical significance

Serum amyloid A (SAA) is one of the acute phase reactants. Its concentration in the organism rises in response to various stimuli, whether of infectious or non-infectious origin. SAA is an apolipoprotein that interacts with HDL, promotes the accumulation of leukocytes at the site of inflammation and the adhesion of platelets and participates in the removal of damaged cell membranes. SAA is water-insoluble, as is its precursor protein, which forms amyloid A deposits in various organs. Although the SAA value drops back to the minimum value after the reaction subsides, the organism no longer removes the amyloid A deposits from the tissues. Accumulation of amyloid in tissues results in their damage and limitation of function, and in the worst cases, leads to their failure. The formation of deposits in the tissues of organs is the basis of disease called amyloidosis.

Keywords: Serum amyloid A, inflammatory biomarker, amyloidosis.

Úvod

Sérový amyloid A (SAA) patří do rodiny reaktantů akutní fáze. Je tvořen 104 aminokyselinami. Molekulová hmotnost se pohybuje v rozmezí 11-15 kDa a plazmatický poločas je 30-75 minut, přičemž se výrazně prodlužuje navázáním HDL-cholesterolu. Fyziologické koncentrace v séru se pohybují v rozmezí 0 - 6,8 mg.L⁻¹. Vzniká především v játrech v důsledku chronického zánětlivého procesu, který prostřednictvím monocyto-makrofágového systému vede ke zvýšené sekreci IL-1 β , TNF- α a IL-6. V průběhu několika hodin dochází až k tisícnásobnému vzrůstu hladiny SAA v séru. Tvorba v ostatních tkáních je zanedbatelná [1].

Struktura SAA

SAA zahrnuje skupinu polymorfních proteinů, které jsou tvořeny čtyřmi geny, jež jsou lokalizovány na krátkém raménku 11. chromozómu (11 p15.1). Cirkulující protein akutní fáze SAA je z 90 % produkt genů SAA1 a SAA2. Gen SAA3 je pseudogenem, který nevytváří proteinový produkt. Jako tzv. konstitutivní SAA označujeme produkt genu SAA4, který je ovlivnitelný cytokinovou stimulací pouze minimálně a který se prakticky neúčastní amyloidogeneze [3]. Všechny čtyři SAA

geny vykazují shodnou strukturu tvořenou čtyřmi exony a třemi introny [1;3]. SAA1 má tři alely SAA1.1, SAA1.3 a SAA1.5. SAA2 má pak dvě alely SAA2.1 a SAA2.2. Výskyt jednotlivých alel je u různých populací různý a může mít vliv na hladiny SAA v krvi, poločas degradace, závažnost onemocnění a reakci na léčbu. Studie prokázala, že u nemocných z kavkazské populace trpících juvenilní artritidou a AA amyloidózou byla zvýšená exprese SAA1.1, zatímco u japonské populace bylo více pro-amyloidogenního izotypu SAA1.3 [5]. Různé izoformy SAA ovlivňují tvorbu fibril. Fibrily ze SAA1.1 jsou „dlouhé a kudrnaté“, zatímco formy vytvořené ze SAA1.3 jsou „tenké a rovné“ [6]. Pozdější zkoumání odhalilo, že SAA1.1 nejprve tvoří oligomery, a až za několik dní dochází ke vzniku fibril, zatímco SAA2.2 tvoří fibrily rychle [6].

SAA cirkuluje v organismu ve dvou uspořádáních – monomerním a hexamerickém, které jsou ve vzájemné rovnováze. Díky elektronové mikroskopii bylo zjištěno, že globulární podjednotky mají v průměru 8 nm. Tvorba hexameru je pak umožněna díky interakcím mezi podjednotkami v úseku N-terminálního regionu v pozici 13-29 a centrálního regionu v pozici 56-86. N konec řetězce je uzpůsoben k vazbě HDL-cholesterolu [2]. Využitím anomálních disperzí s využitím selektomethionin derivátu a více vlnových délek byla urče-

na struktura monomerů SAA na 2,2 Å [7]. Monomer se skládá ze čtyř alfa helixů kónického tvaru. Zbytky C-terminálního peptidu jsou ovinuty kolem svazku [9]. Další studium značeného SAA1 ukázalo hexamer tvořený dvěma identickými trimery. Na základě této struktury bylo předpokládáno, že potenciální místa pro vazbu jak HDL, tak glykosaminoglykanů se budou překrývat poblíž zbytků R-1, R-62 a H-71 [10].

Funkce SAA

SAA patří mezi pozitivní reaktanty akutní fáze zánětu. Jeho koncentrace, stejně jako koncentrace CRP, se zvyšuje již po šesti hodinách a maxima dosahuje za 48 hodin [10]. Oproti CRP se zvyšuje i při virových onemocněních, stejně tak i u dalších infekcí, zánětů, malignit, revmatoidní artritidě a dalších.

SAA jsou z funkčního hlediska malé apolipoproteiny, které při reakci akutní fáze poměrně rychle interagují s třetí frakcí vysoce denzních lipoproteinů (HDL3). Jejich množství v průběhu reakce akutní fáze dokonce převyšuje množství ApoA1. Studie potvrdily, že v průběhu zánětu SAA podporuje vychytávání HDL3 makrofágy za současného poklesu příjmu HDL3 jaterními buňkami. SAA tak funguje jako remodelační faktor HDL3 částic a rovněž jako signál, který přesměruje tyto HDL3 částice z hepatocytů do makrofágů. Díky tomu mohou makrofágy odstranit z poškozené nebo nekrotické tkáně cholesterol a lipidy. Odstraněný cholesterol může organismus využít k obnově tkání, nebo jej vyloučit [12].

SAA působí jako chemotaktický faktor neutrofilů potenciujících kumulaci polymorfonukleárních leukocytů do místa zánětu. Rovněž *in vitro* stimuluje uvolnění cytokinů z neutrofilů (TNF- α , IL-1 a IL-8) [13]. Jeho funkcí je dále ochrana tkáně před destrukcí v důsledku oxidačního stresu v místě zánětu prostřednictvím inhibice tvorby kyslíkových radikálů neutrofilů [2]. Vnější povrch buněk je tvořen lipidy. Při vážném poškození buněk dochází rovněž k rozpadu těchto lipidových membrán. Vzhledem k toxicitě těchto fragmentů má organismus snahu je co nejrychleji odstranit, aby mohlo dojít k uzdravení tkáně. Právě v procesu odstraňování by měl hrát SAA klíčovou roli. SAA spolupracuje s proteinem zvaným sekreční fosfolipáza A2 (sPLA2), jejíž úlohou je štěpení lipidů v buněčné membráně. Jayaramana a kol. si všimli, že hladiny sPLA2 rostou ve stejnou chvíli a na stejném místě jako SAA, což vedlo k teorii, že by se SAA mohl podílet právě na odstraňování poškozených buněčných membrán. Jejich výzkum prokázal, že SAA přeměňuje lipidovou membránu do podoby malých „nanočástic“, jež mají pevně zakřivené povrchy, které jsou s pomocí sPLA2 snáze rozložitelné. Po rozložení se pak SAA shromáždí a odstraní zbývající toxické fragmenty. Rolí SAA je, jak rozklad poškozené membrány na menší části, tak i odstranění zbytkových fragmentů [14].

SAA je chemoatraktant, reguluje migraci monocytů, neutrofilů a lymfocytů skrz endoteliální stěnu. V hexamerickém uspořádání pak tvoří diskovitý útvar, v jehož středu je centrální kanálek o průměru 2,5 nm. Některé studie spekulují o jeho úloze při vazbě na bakteriální membránu [2].

SAA a SARS-CoV-2

SAA byl v posledních letech intenzivně studován u pacientů s těžkým akutním respiračním syndromem vyvolaným koronavirem 2 (SARS-CoV-2). Autoři řady studií prokázali výrazné zvýšení tohoto parametru odražející závažnost tohoto onemocnění, nicméně neindikuje příčinu; nelze tedy rozlišit mezi pacienty se SARS a pacienty bez SARS [15-17]. Současně prokázali, že neexistuje žádný významný rozdíl mezi průměrnou hodnotou SAA a fyziologickými změnami u jednotlivých osob v normální populaci. Zároveň referenční hodnoty nejsou závislé na pohlaví. Hladina SAA se mírně zvyšuje s věkem [10].

SAA, ateroskleróza a kardiovaskulární onemocnění

Již v roce 1994 byla detekována mRNA SAA v aterosklerotických lézích lidských buněk [10]. Později byla zjištěna přítomnost jak SAA, tak lipoproteinů v lézích pacientů s vaskulárním onemocněním [15]. V roce 2011 bylo následně prokázáno, že HDL obsahující SAA se váže na proteoglykany z vaskulárního endotelu, což vede k retenci lipoproteinů ve stěně cévy [19-20]. Současně bylo studováno, zda SAA může vyvolat změnu fenotypu buněk hladkého svalstva cév z klidové a kontraktilní formy na syntetickou, proliferativní formu a zda tato změna může být důležitá při vývoji a šíření aterosklerózy. Bylo zjištěno, že podání adenoviru exprimujícího SAA u myši vyvolalo významné aortální a brachiocefalické vaskulární léze obsahující vysoký počet makrofágů [10]. Tento účinek byl zvláště významný brzy po indukci SAA. Důležitá byla lokální produkce SAA zejména v lézích. Navzdory důkazům týkajících se účasti SAA v transportu cholesterolu nedávné studie naznačují, že SAA může narušit odstraňování cholesterolu z některých periferních míst. I v nepřítomnosti zánětlivé reakce (jako je například nadprodukce SAA zprostředkovaná virovým vektorem) může SAA snížit odstraňování cholesterolu na bázi HDL. Základním efektem může být modifikace struktury HDL a/nebo transportní funkce [10].

Studie z roku 2018 si dala za cíl posoudit, zda je SAA spojen s dlouhodobou úmrtností u pacientů se subklinickým onemocněním karotid. U 1065 pacientů s diagnózou neurologické asymptomatické aterosklerózy karotid byla prováděna duplexní sonografie a vyhodnocována příčina úmrtí. Během 11,8 let zemřelo celkem 549 osob, z toho 362 v důsledku kardiologických obtíží. Pacienti, kteří zemřeli v tomto období, měli prokazatelně vyšší výchozí hladiny SAA v séru než ti, kteří přežili (129 vs. 95 mg.L⁻¹). Univariabilní Coxova regresní analýza ukázala, že u pacientů se zvýšenými hladinami SAA v séru se rovněž zvyšuje i riziko kardiovaskulární mortality i mortality ostatních příčin. Studie naznačila, že SAA nemusí být přímo spojen s aterosklerózou, ale spíše se může jednat o pouhý odraz zánětlivého stavu konkrétního pacienta. Na základě těchto výsledků došli autoři k závěru, že SAA není nezávisle spojen s (kardiovaskulární) mortalitou u pacientů se subklinickou aterosklerózou karotid [21].

SAA a nádorová onemocnění

Další studie se zabývaly zvýšenými hladinami SAA u pacientů s nádorovým onemocněním. Bylo zjištěno, že průměrné koncentrace SAA u pacientů s nádorovým onemocněním vaječníků, plic, ledvin, žaludku a dlaždicových buněk jícnu byly významně vyšší než v kontrolních skupinách. Současně bylo prokázáno, že koncentrace SAA se postupně zvyšuje s progresí nádorového onemocnění. Rovněž byla nalezena souvislost s místem vzniku rakoviny, zejména s dlaždicovými buňkami jícnu, vaječníky, prsy, plicemi, ledvinami a rakovinou žaludku [22]. Také Lyly Le et al. v roce 2005 publikovali výsledky svého výzkumu u pacientů s rakovinou prostaty a pacientů, kteří měli navíc léze v kostech. Testy prokázaly u pacientů s lézemi přítomnost shluků izoform SAA. SAA by tak mohl být citlivým biomarkerem pro průkaz metastáz v organismu [29].

SAA a chronická obstrukční plicní nemoc

Bozinovski et al. se zabývali plicními změnami u chronické obstrukční plicní choroby (CHOPN), které jsou spojeny se zánětem, a tedy i s destrukcí tkáně. Byly hledány sérologické markery, které by korelovaly s akutními exacerbacemi. Pomocí proteomiky SELDI-ToF byl identifikován SAA v séru jedinců s akutními exacerbacemi CHOPN odolávajícími glukokortikoidům a změny byly následně kvantifikovány pomocí ELISA testů [23]. Hladiny SAA přitom lépe korelovaly s klinickým stavem než hladiny CRP. Následně byla studována bronchoalveolární výplachová tekutina (BALF), ve které byla nalezena statisticky významná korelace mezi hladinami SAA, IL-8 a neutrofilní elastázou [24]. Pomocí dat získaných tímto výzkumem byly alveolární makrofágy stanoveny jako potenciální zdroj SAA v BALF. Nebylo však prokázáno ukládání AA fibril v postižených tkáních.

SAA, jeho další role v organismu

Studium obrany hostitele proti střevním patogenům odhalilo důležitou roli SAA v tomto procesu. Již v roce 2009 byla popsána specifická akumulace buněk Th17 vylučujících IL-17 v lamina propria myšního střeva jako specifický důsledek neinvazivní segmentové vláknité bakteriální (sfb) adheze. Přilnavost sfb na střevní epiteliální buňky vedla ke zvýšené transkripci SAA1 [25]. Pozdější výzkumy zjistily, že produkce IL-17A byla největší v ileu. Byly identifikovány vrozené lymfoidní buňky typu 3 (ILC3), které po adhezi sfb vylučovaly IL-22 [26]. Tato odpověď pak vedla k produkci SAA epiteliálními buňkami prostřednictvím mechanismu závislého na STAT. Zdá se tak, že účinek SAA na buňky Th17 připomíná aktivaci cytokinů. Vazba derivátů retinolu na SAA by mohla poskytnout SAA další roli při udržování integrity intestinální bariéry [27, 28]. Jiné studie pak zdůraznily roli ILC3 buněk při zrání střevního komensalismu.

Studie z roku 2006 se zabývala rolí SAA, CRP, IL-6 a leukocytů jako reaktantů akutní fáze zánětu u pacientek s děložním myomem. Hodnoty těchto ukazatelů byly měřeny v séru před operací, 24 a 72 hodin po ní.

Bylo prokázáno, že SAA, CRP a IL-6 vykazují akutní změny po operaci. Tíhu zákroku, délku zátěže a případné riziko ukazuje zejména CRP a SAA, přičemž největší odezva byla pozorována u SAA. SAA by se tak mohl řadit mezi ukazatele, jež upozorňují na včasné komplikace v pooperačním období [30].

SAA a amyloidóza

Amyloidóza je onemocnění vyznačující se přítomností amyloidu uloženého v různých tkáních a orgánech. Jako amyloid označujeme patologickou fibrilární formu proteinu, která zaujímá beta strukturu skládaného listu. Amyloidní fibrily jsou dlouhé až 1 μm , tlusté 8 - 10 nm. Jsou nevětvené a skládají se z 4 - 6 protofilament tlustých 2,5 až 3,5 nm s antiparalelním průběhem, jež se spirálovitě obtáčejí. Jejich množství v jedné fibrile je různé v závislosti na typu prekurzoru. Největší množství jich najdeme u amyloidóz, jejichž prekurzorem je transthyretin (ATTR), naopak nejméně u prekurzoru (pro) kalcitoninu (ACal). Vznik amyloidu je podmíněn agregací původně solubilní (degradovatelné) formy proteinu s primárně nebo sekundárně výrazně zastoupenou beta strukturou do formy fibrilární, která je již resistentní na degradaci. Jednotlivé řetězce beta úseků vzniklých fibril jsou uspořádány vzájemně antiparalelně a leží kolmo na dlouhou osu vlákna. Takto vzniklé fibrily jsou velmi odolné vůči proteolýze a jejich degradace je značně omezená [1, 3].

Amyloidózy můžeme dělit podle rozsahu postižených orgánů na systémové či lokalizované a dále pak podle typu amyloidogenního proteinu. Každý typ amyloidózy má přítom svůj specifický prekurzor, přičemž do dnešního dne bylo identifikováno kolem 30 typů různých fibrilárních proteinů, které mohou vyvolat vznik amyloidózy. Na základě těchto fibrilárních proteinů se pak jednotlivé amyloidózy označují. Každý název začíná písmenem A (amyloid) a za ním následuje zkratka fibrilárního prekurzoru (například L – immunoglobulin light chain, TTR – transthyretin, A – amyloidu A, apod.) [1].

AA amyloidóza se řadí k systémovým onemocněním, kterým trpí celosvětově 40 až 45 % nemocných s amyloidózou. Onemocnění je charakterizované depozicí nerozpustného proteinu amyloidu A (AA) v extracelulární tkáni (tvorbou fibril). Fibrilárním prekurzorem je zde právě SAA, jehož koncentrace během zánětu stoupá až 1000krát. Mezi zánětlivá onemocnění, která mohou svou dlouhodobou přítomností v organismu vyvolávat vznik AA amyloidózy patří onemocnění ze skupiny zánětlivých artritid (revmatoidní artritida, juvenilní idiopatická artritida, dna), nespecifických střevních zánětů (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida), nádorových onemocnění (vlasatá leukémie, Hodgkinovy lymfomy, karcinomy ledvin a plic), chronických infekcí (osteomyelitida, tuberkulóza, lepra), vrozených nebo získaných imunodeficitů (hypogamaglobulinemie, HIV/AIDS), systémových vaskulitid (revmatická polymyalgie, Takayasuova arteritida) a dalších onemocnění (např. cystická fibróza, dekubity či sarkoidóza). U 10–18 % případů se však nepodaří vyvolávající onemocnění identifikovat [1]. Hlavním projevem AA amyloidózy je postižení ledvin s proteinurií. Nefrotickým syndromem

trpí více než 50 % nemocných, 75 % nemocných je postiženo různým stupněm renální nedostatečnosti a zhruba 50 % nemocných dosáhne stádia, kdy je nutné zahájit hemodialýzu. Mezi další často postižené orgány patří slezina a nadledviny, postižení srdeční svaloviny je poměrně vzácné (zhruba u 2–3 % nemocných).

Ve tkáních dochází k vyčytávání SAA z cirkulace a prostřednictvím leukocytárních proteáz (zejména kathepsinu B), matrixových metaloproteináz a glykosaminoglykanů se SAA přeměňuje na amyloid A, který má pouze 76 aminokyselin (SAA je tvořen 104 aminokyselinami). Zablokování kathepsinu inhibitory proteolýzy (např. pomocí pepstatinu) vede k rychlému vzniku amyloidových depozit. Další možnou příčinou poruchy odbourávání SAA je snížená koncentrace manózy vázající lektin (MBL). Tento protein hraje klíčovou úlohu v procesu aktivace komplementu (aktivuje jeho lektinovou cestu) a je důležitý pro správné fungování makrofágů. Při výskytu některých polymorfismů v genu pro MBL může dojít ke snížení tohoto proteinu v krvi, což může vést k nedostatečné aktivitě monocyto-makrofágového systému se současným zvýšením koncentrace SAA v séru [1]. Samotné dlouhodobé zvýšení hladiny SAA však ještě není dostačující pro rozvoj AA amyloidózy. Přesné mechanismy patogeneze nejsou doposud zcela objasněny, avšak má se za to, že jedním z dalších faktorů, který k jejímu rozvoji přispívá je izotyp genů pro SAA. Japonský výzkumný tým v roce 2001 rovněž prokázal, že proces formování depozit AA amyloidózy probíhá z velké většiny intracelulárně, a to v aktivovaných monocytech za současného přispění IL-1 β a INF- γ . Výzkumný tým využil buňky CD14+, které kultivoval spolu se SAA a následně stanovoval aktivitu zbytkového SAA pomocí anti-SAA protilátky. Tento experiment prokázal, že při bazálních podmínkách je aktivita SAA nulová. Pokud však byly buňky CD14+ před kultivací se SAA vystaveny působení IL-1 β , popřípadě INF- γ , byla v populaci monocytů naměřena poměrně vysoká aktivita SAA. Bylo prokázáno, že vlivem působení některých protizánětlivých cytokinů tak nedochází ke kompletnímu odbourávání SAA v monocytech, ale k jeho hromadění nejen v těchto buňkách, ale následně i ve tkáních, které tyto monocyty infiltrují [1, 9].

Zatímco nejvýznamnější složkou patologických sekundárních amyloidních fibril je „AA“ polypeptid od-

vozený od SAA, přítomny jsou i další molekuly (např. glykosaminoglykany, proteoglykany sulfatované heparany, dermatany, a další). Kromě toho všechny patogenní amyloidní fibrily obsahují plazmatický glykoproteinový sérový amyloid P (SAP), člen rodiny pentraxinových proteinů [31].

Metodou průkazu amyloidózy je v současnosti nález kongo-pozitivních hmot při vyšetření bioptického vzorku získaného např. při nekropsii, během operačních výkonů nebo z biopsie postiženého orgánu (obr. 1). Při barvení Konžskou červení vykazují amyloidová depozita charakteristický dichroismus (zelený dvojlom) v polarizovaném světle. Správnost výsledku závisí na tloušťce preparátů (ideální šíře je 5 až 10 μ m). Počáteční stádia nemoci bývají často detekována v cévních stěných postižených orgánů, které jsou díky bohaté cévní síti vůči průkazu amyloidu citlivější. Ani negativní histologie však nemusí amyloidózu vyloučit. Z tohoto důvodu je vhodné u pacientů s vysokým podezřením na amyloidózu biopsii později opakovat odběrem tkáně i z jiného orgánu [32]. Ukládání amyloidu může být také zobrazeno pomocí všudypřítomného SAP po radioaktivním označení. Toto zobrazení umožňuje zkoumání kinetiky depozice amyloidů, není však vhodné k detekci postižení srdce amyloidem, v tomto případě metodou volby zůstává echokardiografie.

Pro průkaz depozice AA amyloidu je možno využít také metodu nepřímé imunohistochemie, imunofluorescence, elektronové mikroskopie či hmotnostní spektrometrie.

Laboratorní stanovení SAA v séru

Ke kvantitativnímu stanovení SAA v séru, popř. plazmě je možné využít plně automatizované imunoturbidimetrické či imunonefelometrické metody, při nichž dochází k reakci antigenu s protilátkou specifickou pro SAA za vzniku imunokomplexu. Obě tyto metody využívají měření intenzity světla po průchodu nehomogenním koloidním roztokem obsahujícím imunokomplex. V případě turbidimetrického stanovení je měřeno zeslabení intenzity procházejícího světla v přímém směru, při nefelometrickém stanovení měření intenzity světla rozptýleného na částicích pod úhlem 90° či nižším. Výsledek je stanoven na základě srovnání se standardem o známé koncentraci.

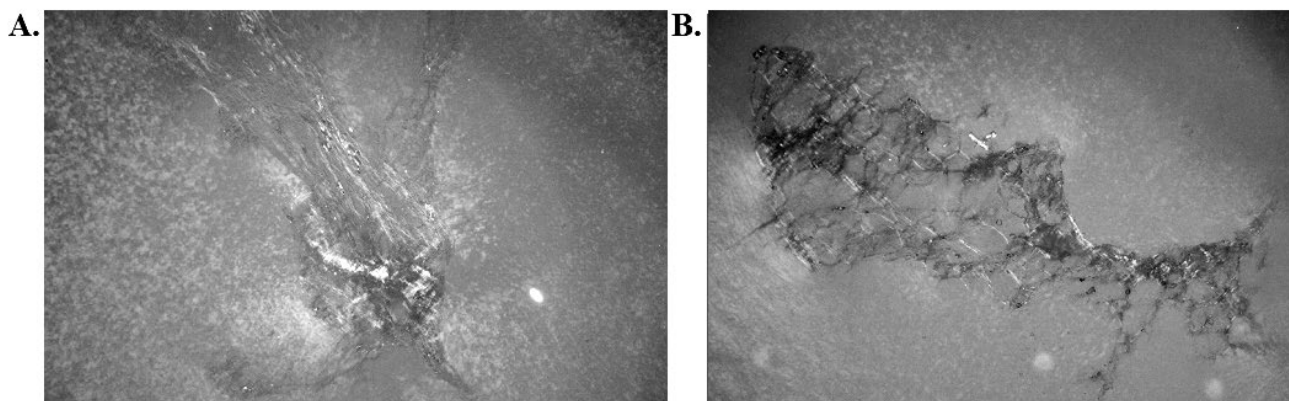


Fig. 1: Detection of amyloid after Congo red staining; A - Grade 0 (none of the fibres polarize to green; B - Grade 3 (unique dichroism image - proof of amyloidosis).

Závěr

SAA je protein patřící do rodiny reaktantů akutní fáze zánětu, váže HDL, asociuje se s fosfolipázou A_2 , má baktericidní účinek, rovněž se účastní řady závažných patofyziologických procesů, mimo jiné má při dlouhodobém zvýšení ústřední roli při vzniku AA amyloidózy. Amyloidóza je charakteristická vznikem patologické formy proteinu, který se ve formě vláknitých fibril ukládá do tkání, kde nahrazuje normální buňky. Přítomné fibrily snižují funkčnost orgánu, nakonec mohou vést až k jeho selhání.

Literatura

1. **Ryšavá, R.** Systémové amyloidózy a jejich léčba: fyziologie, diagnostika, klinika. Praha: Maxdorf, c2013. *Farmakoterapie pro praxi*. ISBN 978-80-7345-341-1.
2. **Maruna, P.** Proteiny akutní fáze: fyziologie, diagnostika, klinika. Praha: Maxdorf, c2004. ISBN 80-859-1205-8.
3. **Benditt, E. P., Eriksen, N.** Amyloid protein SAA is associated with high density lipoprotein from human serum. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1977, 74(9), s. 4025-4028.
4. **Elleder, M.** Amyloid a amyloidosy. 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy [online]. Praha, 2009 [cit. 2019-10-05]. Dostupné z: <http://www1.lf1.cuni.cz/udmp/web2/cell/amyloid.pdf>
5. **Pika, T., Heřmanová, Z., Flodrová, P.** Laboratorní aspekty systémové AA amyloidózy. *Klin. Biochem. Metab.*, 2017, 25(2), s. 56-58.
6. **Takase, H., Tanaka, M., Miyagawa, S., Yamada, T., Mukai, T.** Effect of amino acid variations in the central region of human serum amyloid A on the amyloidogenic properties. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2014, 31, 444(1), s. 92-97.
7. **Srinivasan, S., Patke, S., Wang, Y., et al.** Pathogenic serum amyloid A 1.1 shows a long oligomer-rich fibrillation lag phase contrary to the highly amyloidogenic non-pathogenic SAA2.2. *J. Biol. Chem.*, 2013, 25, 288(4), s. 2744-2755.
8. **Lu, J., Yu, Y., Zhu, I., Cheng, Y., Sun, P. D.** Structural mechanism of serum amyloid A-mediated inflammatory amyloidosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2014, 8, 111(14), s. 5189-5194.
9. **Meeker, A. K., Sack, G. H. Jr.** A fusion protein between serum amyloid A and staphylococcal nuclease-synthesis, purification, and structural studies. *Proteins*. 1998, 30(4), s. 381-387.
10. **Sack, G. H. Jr.** Serum amyloid A - a review. *Mol. Med.*, 2018, 30, 24(1), s. 46.
11. **Masopust, J.** Klinická biochemie: požadování a hodnocení biochemických vyšetření část II. Druhé, přepracované vydání. Praha: Karolinum, 1998. *Farmakoterapie pro praxi*. ISBN 80-7262-324-9.
12. **Uhlár, C. M., Whitehead, A. S.** Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *Eur. J. Biochem.*, 1999, 265, s. 501-523.
13. **Furlaneto, C. J., Campa, A.** A novel function of serum amyloid A: a potent stimulus for the release of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1beta, and interleukin-8 by human blood neutrophil. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000, 268, s. 405-408.
14. **Jayaraman, S., Fändrich, M., Gursky, O.** Synergy between serum amyloid A and secretory phospholipase A_2 . *Elife*, 2019, 21(8): e46630.
15. **Liu, S. L., Wang, S. Y., Sun, Y. F., Jia, Q. Y., Yang, C. L., Cai, P. J., Li, J. Y., Wang, L., & Chen, Y.** Expressions of SAA, CRP, and FERR in different severities of COVID-19. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2020, 24(21), s. 11386-11394.
16. **Tjendra, Y., Al Mana, A. F., Espejo, A. P., Akgun, Y., Millan, N. C., Gomez-Fernandez, C., & Cray, C.** Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2020, 144(12), s. 1465-1474.
17. **Pang, R. T., Poon, T. C., Chan, K. C., Lee, N. L., Chiu, R. W., Tong, Y. K., Chim, S. S., Sung, J. J., Lo, Y. M.** Serum amyloid A is not useful in the diagnosis of severe acute respiratory syndrome. *Clin. Chem.*, 2006, 52, s. 1202-1204.
18. **Chiba, T., Chang, M. Y., Wang, S., et al.** Serum amyloid A facilitates the binding of high-density lipoprotein from mice injected with lipopolysaccharide to vascular proteoglycans. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2011, 31(6), s. 1326-1332.
19. **O'Brien, K. D., McDonald, T. O., Kunjathoor, V., et al.** Serum amyloid A and lipoprotein retention in murine models of atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005, 25(4), s. 785-790.
20. **Cunnane, G.** Amyloid precursors and amyloidosis in inflammatory arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2001, 13(1), s. 67-73.
21. **Mayer, F. J., Binder, C. J., Krychtiuk, K. A., et al.** The prognostic value of serum amyloid A for long-term mortality among patients with subclinical carotid atherosclerosis. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2019, 27, 49(6), e13095.
22. **Zhou, J., Sheng, J., Fan, Y., et al.** Association between serum amyloid A levels and cancers: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad. Med. J.*, 2018, 94(1115), 499-507.
23. **Bozinovski, S., Hutchinson, A., Thompson, M., et al.** Serum amyloid A is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008, 1, 177(3), s. 269-278.
24. **Bozinovski, S., Uddin, M., Vlahos, R., et al.** Serum amyloid A opposes lipoxin A_4 to mediate glucocorticoid refractory lung inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, 17, 109(3), s. 935-940.
25. **Ivanov, I. I., Atarashi, K., Manel, N., et al.** Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*, 2009, 30, 139(3), s. 485-498.
26. **Sano, T., Huang, W., Hall, J. A., et al.** An IL-23R/IL-22 Circuit Regulates Epithelial Serum Amyloid A to Promote Local Effector Th17 Responses. *Cell*, 2015, 8, 163(2), s. 381-393.
27. **Derebe, M. G., Zlatkov, C. M., Gattu, S., et al.** Serum amyloid A is a retinol binding protein that transports retinol during bacterial infection. *Elife*, 2014, 29, 3, e03206.
28. **Mao, K., Baptista, A. P., Tamoutounour, S., et al.** Innate and adaptive lymphocytes sequentially shape the gut microbiota and lipid metabolism. *Nature*, 2018, 8, 554(7691), s. 255-259.
29. **Le, L., Chi, K., Tyldesley, S., et al.** Identification of serum amyloid A as a biomarker to distinguish prostate cancer patients with bone lesions. *Clin. Chem.*, 2005, 51(4), s. 695-707.
30. **Jabor, A., Holub, Z., Franeková, J., Pavlisova, M., Bořil, P., Fenclová, E., Kliment, L.** Sérový amyloid A jako efektivní marker stupně operační zátěže a rizika komplikací. *Česká gynekologie*, 2006, 71(2), s. 131-136.
31. Pathogenesis, diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. *Series B: Biological Sciences* [online]. 2001, 356(1406), s. 203-211. DOI: 10.1098/rstb.2000.0766. ISSN 0962-8436. Dostupné z: <https://>

- royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.2000.0766.
32. **Beranová, M.** Principy a příklady imunohistochemie – příručka pro studenty. *Ústav histologie a embryologie LF UK v Plzni [online]. 2002 [cit. 2019-10-29]. Dostupné z: <http://web.lfp.cuni.cz/Histologie/education/guides/ihc/node11.html>*

Autoři prohlašují, že nejsou ve střetu zájmů.

Do redakce došlo 10. 8. 2022

*Adresa pro korespondenci:
doc. RNDr. Pavlína Kušnierová, Ph.D.
Oddělení klinické biochemie, Ústav laboratorní medicíny
Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava-Poruba
e-mail: pavlina.kusnierova@fno.cz*