



LIUKOISEN UROKINAASITYYPPISEN PLASMINOGEENIA AKTIVOIVAN RESEPTORIN MERKITYS VAKAVISSA SAIRAUKSISSA

Ville Jalkanen

Tampereen yliopisto 10.11.2017

Vastaväittäjä:

Dosentti Asko Järvinen, Helsingin yliopisto

Kustos:

Professori Arvi Yli-Hankala, Tampereen yliopisto

Väitöskirjatyon esitarkastajat:

Dosentti Esa Rintala, Turun yliopisto

LT Elina Kolho, Helsingin yliopisto

► Urokinaasityyppinen plasminogeenia aktivoiva reseptori eli uPAR (urokinase Plasminogen Activator Receptor) on useiden solujen pinnalle kiinnittynyt pintaproteiini, jonka keskeiset toiminnot liittyvät proteolyysiin sekä solukalvon viestintään. Tavallisesti uPARia esiintyy vain vähän, mutta erilaiset stressitilanteet kuten infektio, tulehdus, kudosten vaurioituminen tai istukan muodostuminen lisäävät uPARin esiintymistä solukalvoilla (1).

Erilaiset entsyymit irrottavat solukalvoon kiinnittyneen uPARin muodostaen liukoisin muodon.

Tämä liukoinen muoto tunnetaan nimellä suPAR (soluble urokinase Plasminogen Activator Receptor). Liukoisin suPARin pitoisuus voidaan helposti määrittää kaupallisella ELISA-menetelmällä elimistön eri nestetiloista. Aiempi tutkimusnäyttö on osoittanut suPARilla olevan ennustearvoa lukuisissa maligniteeteissa, HIV- ja tuberkuloosi-infektioissa sekä septisissä infektioissa (1, 2). Väestötasolla korkea suPAR-pitoisuus ennustaa ennen aikaista kuolemaa, sydän- ja verenkiertoelimistön sairauksia, diabetesta sekä maligniteetteja (3). Sepsiksessä plasmasta

Väitöskirja ja osatyöt

Soluble urokinase plasminogen activator receptor in critical illness

- I Jalkanen V, Yang R, Linko R, Huhtala H, Okkonen M, Varpula T, Pettilä V, Tenhunen J, The FINNALI study group: SuPAR and PAI-1 in the critically ill, mechanically ventilated patients. *Intensive Care Medicine* 2013; 39: 489–496
- II Jalkanen V, Vaahersalo J, Pettilä V, Kurolo J, Varpula T, Tiainen M, Huhtala H, Alaspää A, Hovilehto S, Kiviniemi O, Kuitunen A, Tenhunen J, The Finn-Resusci labstudy group: The predictive value of soluble urokinase plasminogen activator receptor (SuPAR) regarding 90-day mortality and 12-month neurological outcome in critically ill patients after out-of-hospital cardiac arrest. Data from the prospective FINNRESUSCI study. *Resuscitation* 2014; 85: 1562–1567
- III Kiiski H*, Jalkanen V*, Ala-Peijari M, Hämäläinen M, Moilanen E, Peltola J, Tenhunen J.: Plasma suPAR is not associated with neurological outcome in patients with subarachnoid hemorrhage. *Frontiers in neurology* 2017; 8: doi 10.3389/fneur.2017.00144 *Equal contribution
- IV Jalkanen V, Tihtonen K, Jalkanen K, Jalkanen AJ, Uotila J, Karlsson S: Serum Levels of Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor Are Elevated in Severe Pre-eclampsia. *Journal of Clinical Gynecology and Obstetrics* 2016; 5: 101–105

tai seerumista mitattu korkea suPAR ennustaa mortaliteettia (4,5), mutta diagnostisena tutkimuksena septisillä potilailla suPAR ei tuo lisäarvoa verrattuna perinteisiin C-reaktiiviseen proteiiniin tai prokalsitoniiniin (6).

Kudosten hapenpuutteen, infektioiden, inflammatoristen tilojen sekä eri elinten toimintahäiriöiden tiedetään nostavan suPARin pitoisuutta elimistön nestetiloiissa. Näitä ongelmia esiintyy yleisesti kriittisesti sairailta. Kohonneen suPAR-pitoisuuden on esitetty tuovan lisäarvoa kriittisen sairauden tai elintoimintahäiriöiden

tunnistamiseen, ennusteen arvioimiseen sekä erilaisiin tehohoidon pisteytysjärjestelmiin (SOFA, NEWS) suuren riskin potilaiden tunnistamisessa (7, 8).

Aineisto ja menetelmät

Väitöskirjan osatöissä selvitettiin suPARin käyttökelpoisuutta neljässä tehohoitoon yleisesti johtavassa sairaustilassa. Ensimmäinen osatyö käsitteli akuuttia hengitysvajautta ja aineistona käytettiin kansalliseen FINNALI-tutkimukseen osallistuneita potilaita. Osatyössä määritettiin suPAR-pitoisuus 454:lta tehohoitoiselta

akuutista hengitysvajauksesta kärsineeltä potilaalta. SuPARin ennustearvoa kuolleisuuteen ja elintoimintahäiriöihin arvioitiin erikseen operatiivisilla ja non-operatiivisilla potilailla. Lisäksi kriittisesti sairaiden potilaiden suPAR-pitoisuuksia verrattiin terveisiin, vapaaehtoiisiin koehenkilöihin.

Toisessa osatyössä tutkittiin suPARin ennustearvoa sairaalan ulkopuolella tapahtuneen sydänpysähdyksen jälkeen. Tutkimuksessa suPAR määritettiin 287:lta FINN-RESUSCI-tutkimukseen osallistuneelta potilaalta, jotka olivat kokeneet



Kuvassa vasemmalta väittelijä Ville Jalkanen, kustos professori Arvi Yli-Hankala ja vastaväittäjä dosentti Asko Järvinen. Kuva Anne Salonen, 2018.

sairaalan ulkopuolella tapahtuneen sydänpysähdyksen ja päätyneet elvytyksen jälkeen tehohoitoon. Keskeisimpinä päätemuuttujina seurattiin potilaiden kuolleisuutta ja neurologista toimintakykyä vuoden seurantajakson jälkeen ja suPARin kykyä eri ajanhetkinä tehohoidon aloittamisen jälkeen ennustaa näitä päätemuuttujia.

Kolmannessa osatyössä selvitettiin suPARin ennusteellista ja diagnostista arvoa akuutissa, valtimonpullistuman aiheuttamassa lukinkalvonalaisessa verenvuodossa eli subaraknoidaalivuodossa (SAV) sekä sen komplikaatioissa. SAV on merkittävä äkkikuoleman aiheuttaja ja hyvin merkittävää on SAV:n tai sen komplikaatioiden aiheuttama pysyvä toimintakyvyn alenema usein nuorilakin potilailla. Tutkimukseen otettiin kaikki Tampereen yliopistolliseen sairaalaan hoitoon tulleet aneurysmaattista SAV:ta sairastavat potilaat, joilta määritettiin plasman suPAR-pitoisuudet eri ajanhetkillä tehohoidon aikana. Mitattujen suPAR-pitoisuuksien ennustearvoa tutkittiin erityisesti neurologisessa toipumisessa. Lisäksi arvioitiin plasmasta mitatun suPAR-pitoisuuden käyttäytymistä aivo-selkäydinnesteen kiertohäiriöiden sekä vasospasmin yhteydessä.

Neljännessä osatyössä tutkittiin suPARin käyttäytymistä

pre-eklampsia. Pre-eklampsia on yleisin äitikuolleisuutta aiheuttava sairaus maailmanlaajuisesti ja tulehdusreaktion arvellaan olevan keskeinen patofysiologinen mekanismi sairauden taustalla. Tutkimus suunniteltiin pieneksi pilottitutkimukseksi ja siihen rekrytoitiin kymmenen Tampereen yliopistolliseen sairaalan hoitoon tullutta vaikeaa pre-eklampsiaa sairastavaa raskausviikoilla 24–34 olevaa äitiä. Verrokkiryhminä käytettiin kymmentä perustervettä fertiili-ikäistä naista sekä kymmentä vastaavilla raskausviikoilla olevaa naista, joiden raskaus oli edennyt normaalisti.

Tulokset

Akuutista hengitysvajauksesta kärsivillä potilailla suPAR-pitoisuudet olivat merkitsevästi korkeampia kuin terveillä vapaaehtoisilla kontrollihenkilöillä. Septisillä sekä menehtyneillä potilailla tulovaiheen suPAR-pitoisuudet olivat merkittävästi kohonneita verrattuna ei-septisiin ja selviytyneisiin potilaisiin. Non-operatiivisilla potilailla suuri suPAR-pitoisuus (ylin kvartaali) nosti menehtymisen todennäköisyyden 2,5-kertaiseksi verrattuna matalaan suPAR-pitoisuuteen (alin kvartaali) (90 vrk:n kuolleisuus OR 2,52, 95 % luottamusväli 1,37–4,64). Tehohoidon aikana munuaisten korvaushoitoa saaneilla

suPAR-pitoisuudet olivat merkitsevästi korkeampia kuin potilailla, jotka eivät saaneet korvaushoitoa. Kaikkiaan suPARin ennusteellinen arvo akuutissa hengitysvajauksessa ja kriittisessä sairaudessa jäi enintään kohtalaiseksi.

Sairaalan ulkopuolella tapahtuneen elvytyksen jälkeiseen tutkimukseen saatiin 287 potilasta, joista 186:lla (65 %) oli iskettävä alkurytmi. Elvytyksen jälkeistä viilennyshoitoa käytettiin 86 % iskettävästä alkurytmistä elvytetyillä potilailla. Mikäli suPAR-pitoisuus oli matala heti elvytyksen jälkeen, 82 % potilaista oli hengissä 90 vuorokautta elvytystapahtuman jälkeen, kun koko kohortin mortaliteetti oli 45 %. Mikäli iskettävästä alkurytmistä elvytetyillä elvytyksen jälkeinen suPAR-pitoisuus oli hyvin matala, jopa 93 % potilaista selvisi. Korkeampi suPAR-pitoisuus lisäsi menehtymisen todennäköisyyttä. Arvioitaessa neurologista selviytymistä vuoden kohdalla, tehohoidon aikana mitattu suPAR oli matalampi hyvän neurologisen toipumisen kokeneilla (CPC 1–2) kuin heikosti neurologisesti selviytyneillä ja menehtyneillä (CPC 3–5). Kliiniseen päätöksentekoon ja huonon neurologisen ennustearviointiin elvytyksen jälkeisen suPARin sensitivisyys ja spesifisyys ovat riittämättömiä. Matala suPAR elvytyksen jälkeen

osoittautui hyvän neurologisen ennusteen merkiksi sekä iskettäviissä että ei-iskettäviissä alkurytmeissä ja saattaisi indisoida hoidon jatkamista joissakin tilanteissa.

Kaikkiaan 47 potilasta saatiin rekrytoitua subraknoidaalivuotoa käsittelevään osatyöhön. SAV-potilailla suPAR-pitoisuudet olivat erittäin matalia, eikä pitoisuuksilla ollut ennusteellista tai diagnostista arvoa tutkittuihin päätetapahtumiin. Verrattuina muihin raportoituihin tehohoitoon johtaneisiin sairaustiloihin, SAV-potilaiden suPAR-pitoisuudet jäivät huomattavan mataliksi.

Kliinisesti ilmenevässä vaikeassa pre-eklamsiassa suPAR-pitoisuudet olivat koholla verrattuna normaaliin raskauteen ja terveisiin verrokkihenkilöihin, jotka eivät olleet raskaana. Löydös toimii pohjana jatkotutkimuksille, joissa suPARia voidaan arvioida pre-eklamsiaa ennustavana biomarkerina ennen kliinisiä pre-eklamsiaoireita isommassa kohortissa.

Johtopäätökset

Väitöskirjan keskeisimmät johtopäätökset:

1. Hengitysvajauspotilailla suPAR ennustaa heikosti kuolleisuutta. Hengitysvajauspotilailta mitatuilla suPAR-pitoisuuksilla oli merkittävä korrelaatio munuaisten

korvaushoidon tarpeeseen tehohoidon aikana.

2. Sairaalan ulkopuolella elvytettyjen potilaiden ennustearvioinnissa suPARin ennustearvo oli kohtalainen neurologisen selviytymisen suhteen. Matala suPAR-pitoisuus ennusti hyvää neurologista selviytymistä, mutta tarkkaa raja-arvoa ei ollut mahdollista määrittää.
3. Aneurysmaattisessa lukinkalvonalaisessa verenvuodossa plasmapasta mitatut suPAR-pitoisuudet olivat erittäin matalia. SuPARin pitoisuus ei ennustanut SAV:n tyypillisiä komplikaatioita, mutta tulosten arvioinnissa vähäinen otoskoko rajoittaa tietojen tarkkuutta.
4. Pre-eklamsiassa suPARin seerumipitoisuudet ovat koholla verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin fertiili-ikäisiin naisiin tai normaalisti eteneviin raskauksiin. Tämä liittyy pre-eklamsian inflammatoriseen luonteeseen ja tuloksen jatkoselvittelyksi tarviin laajempia tutkimuksia.

Kaikkiaan suPARin ennusteellinen arvo kriittisissä sairauksissa osoittautui ongelmalliseksi, koska pitoisuudet vaihtelevat riippuen taustalla olevasta sairaustilasta ja selkeitä raja-arvoja ei voida määrittää. ■

Viitteet

1. Thunø M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: the molecular crystal ball. *Dis Markers*. 2009;27:157–172.
2. Smith HW, Marshall CJ. Regulation of cell signalling by uPAR. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010;11:23–36.
3. Eugen-Olsen J, Andersen O, Linneberg A et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts cancer, cardiovascular disease, diabetes and mortality in the general population. *J Intern Med*. 2010;268:296–308.
4. Wittenhagen P, Kronborg G, Weis N et al. The plasma level of soluble urokinase receptor is elevated in patients with *Streptococcus pneumoniae* bacteraemia and predicts mortality. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10:409–415.
5. Huttunen R, Syrjänen J, Vuento R et al. Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. *J Intern Med*. 2011;270:32–40.
6. Donadello K, Scolletta S, Covajes C, Vincent JL. suPAR as a prognostic biomarker in sepsis. *BMC Med*. 2012;10:2.
7. Kofoed K, Eugen-Olsen J, Petersen J, Larsen K, Andersen O. Predicting mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome: an evaluation of two prognostic models, two soluble receptors, and a macrophage migration inhibitory factor. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:375–383.
8. Rasmussen LJH, Ladelund S, Haupt TH, Ellekilde GE, Eugen-Olsen J, Andersen O. Combining National Early Warning Score With Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) Improves Risk Prediction in Acute Medical Patients: A Registry-Based Cohort Study. *Crit Care Med*. 2018