

Do anti-PZ antibodies and anticardiolipin antibodies work together? Comments on: High frequency of anti-protein Z antibodies in patients with anticardiolipin antibodies

Czy możliwe jest współdziałanie przeciwciał przeciwko białku Z i przeciwciał antykaroliolipinowych? Komentarz do artykułu: High frequency of anti-protein Z antibodies in patients with anticardiolipin antibodies

Dear Editor,

It was with great interest that we became acquainted with the work of Andriamandimbisoa et al., published in the *Immunobiology* [1]. In their elegant work, the authors observed the high frequency of anti-protein Z (PZ) antibodies in patients with anticardiolipin antibodies (aCL). To the best of our knowledge, this is the first report to describe the coexistence of these two types of antibodies. The PZ system, which consists of two glycoproteins: PZ and protein Z-dependent protease inhibitor (ZPI), has anticoagulant properties, inhibiting the activity of active factor X [2]. PZ is a cofactor of ZPI, which in fact, increases its anticoagulant properties a thousand fold [3].

Little is known about the mechanisms controlling blood PZ concentration; apart from a few studies that indicate the possible contribution of anti-PZ antibodies [4, 5]. Andriamandimbisoa's publication [1] extends current knowledge about the mechanisms that may participate in the pathogenesis of diseases associated with the presence of aCL. Upon further reading of the work of Andriamandimbisoa et al., a few remarks come to mind that the authors might take into account in subsequent research. First of all, given the fact that patients with aCL are at greater risk of developing thrombosis, a valuable observation would be the assessment of all components of the protein Z system: PZ, ZPI, FX, and anti-PZ antibodies [6]. Although anti-PZ antibodies are rarely found in cardiovascular diseases [5, 7], such an analysis could answer the question of whether anti-PZ antibodies actively participates in the control of PZ levels itself in patients with thrombosis diagnosed with circulating aCL. A second valuable observation would be an analysis of the presence of anti-PZ antibodies depending on the severity of inflammation, assessed, for example, by levels of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP). Thirdly, it is worth noting that the authors of the discussed work, are among the few to have correctly interpreted the results of the ELISA test.

We would like to stress that the Andriamandimbisoa et al. work [1] is a very valuable clinical observation, and the basic concepts of the research are deserving of further study. This study extends our current knowledge on the association of anti-protein Z antibodies with anticardiolipin antibodies and shed new light on the pathogenesis of anticardiolipin antibody-related disorders. Although

further studies are required to support the conclusions from Andriamandimbisoa's preliminary work, we would like to thank the authors for adding this article to the literature.

Szanowny Panie redaktorze,

Z dużym zainteresowaniem zapoznaliśmy się z pracą Andriamandimbisoa i wsp., opublikowaną w *Immunobiology* [1]. W swojej publikacji autorzy zaobserwowali wysoką częstość występowania autoprzeciwciał przeciwko białku Z (anty-PZ) we krwi pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał antykaroliolipinowych (aCL). Zgodnie z naszą najlepszą wiedzą jest to pierwsze badanie opisujące współistnienie tych dwóch rodzajów przeciwciał. Układ białka Z (PZ), który składa się z dwóch glikoprotein: PZ i inhibitora proteaz zależnego od białka Z (ZPI), ma właściwości przeciwwązkowe, polegające na hamowaniu aktywności aktywnego X czynnika krzepnięcia krwi (FXa) [2]. PZ jest kofaktorem ZPI, który w rzeczywistości zwiększa jego właściwości przeciwwązkowe tysiącrotnie [3].

Niewiele wiadomo na temat mechanizmów kontrolujących stężenie PZ we krwi; poza kilkoma badaniami, które wskazują na możliwy udział przeciwciał anty-PZ [4, 5]. Publikacja Andriamandimbisoa i wsp. [1] poszerza aktualną wiedzę na temat mechanizmów, które mogą uczestniczyć w patogenezie chorób związanych z obecnością aCL. Po zapoznaniu się z pracą Andriamandimbisoa i wsp., przychodzi na myśl kilka uwag, które autorzy mogą wziąć pod uwagę w kolejnych badaniach. Po pierwsze, biorąc pod uwagę fakt, że pacjenci z aCL są bardziej narażeni na rozwój powikłań zakrzepowych, cenną obserwacją byłaby ocena wszystkich składników układu białka Z: PZ, ZPI, FX i przeciwciał anty-PZ [6]. Chociaż przeciwciała anty-PZ są rzadko obserwowane we krwi pacjentów ze zdiagnozowanymi chorobami sercowo-naczyniowymi [5, 7], taka analiza mogłaby odpowiedzieć na pytanie, czy ten rodzaj przeciwciał aktywnie uczestniczy w kontroli osoczonego stężenia PZ u pacjentów z obecnością aCL. Drugą cenną obserwacją byłaby analiza obecności przeciwciał anty-PZ w zależności od stopnia zaawansowania procesu zapalnego, ocenianego na przykład poprzez pomiar stężenia białka C-reaktywnego metodą o wysokiej czułości (hsCRP). Po trzecie, warto zaznaczyć, że autorzy omawianej pracy należą do nielicznych badaczy, którzy poprawnie zinterpretowali wyniki testu immunoenzymatycznego.

Chcielibyśmy podkreślić, że praca autorstwa Andriamandimisoa i wsp. [1] jest bardzo cenną obserwacją kliniczną, a jej tematyka zasługuje na kontynuowanie badań. Wstępne wyniki zaprezentowane przez autorów poszerzają dotychczasową wiedzę na temat związku pomiędzy autoprzeciwciałami przeciwko białku Z i przeciwciałami antykardiolipinowymi oraz rzucają nowe światło na patogenезę chorób związanych z obecnością przeciwciał antykardiolipinowych.

References

1. Andriamandimisoa TH, Kahn JE, Bourdain F, et al. High frequency of anti-protein Z antibodies in patients with anticardiolipin antibodies. *Immunobiology*. 2018; 223(12): 772-776.
2. Vasse M. The protein Z/protein Z-dependent protease inhibitor complex. Systemic or local control of coagulation? *Hamostaseologie*. 2011; 31(3): 155-158.
3. Han X, Fiehler R, Broze GJ Jr. Characterization of the protein Z-dependent protease inhibitor. *Blood*. 2000; 96(9): 3049-3055.
4. Gris JC, Amadio C, Mercier E, et al. Anti-protein Z antibodies in women with pathologic pregnancies. *Blood*. 2003; 101(12): 4850-4852.
5. Pardos-Gea J, Ordi-Ros J, Serrano S, et al. Protein Z levels and anti-protein Z antibodies in patients with arterial and venous thrombosis. *Thromb Res*. 2008; 121(6): 727-734.
6. Słomka A, Piekus A, Kowalewski M, et al. Assessment of the procoagulant activity of microparticles and the protein Z system in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *Angiology*. 2018; 69(4): 347-357.
7. Słomka A, Piekus A, Kowalewski M, et al. Auto-antibodies to protein Z in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery: preliminary results. *Diagn Lab*. 2018; 54(4): 241-244.

*dr. Artur Słomka,
prof. dr. hab Ewa Żekanowska
Department of Pathophysiology,
Nicolaus Copernicus University in Toruń,
Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz,
9 Skłodowskiej-Curie Str., 85-094 Bydgoszcz,
Poland,
Tel: +48 52 5853594,
e-mail address: artur.slomka@cm.umk.pl*

Otrzymano: 22.01.2019

Akceptacja do druku: 18.02.2019

Nie zgłoszono sprzeczności interesów