

Az endotélium és az érrendszer érintettsége hereditær angioödémában

Doktori tézisek

Kajdácsi Erika

Semmelweis Egyetem
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Konzulens:

Dr. Cervenak László, Ph.D., tudományos főmunkatárs

Hivatalos bírálók:

Dr. Németh Péter, Ph.D., egyetemi tanár,

Dr. Krasznai Magdolna, Ph.D., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Ligeti Erzsébet, az MTA doktora, egyetemi tanár,

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Józsi Mihály, Ph.D., egyetemi adjunktus,

Dr. Pós Zoltán, Ph.D., tudományos főmunkatárs,

Budapest
2016

1. Bevezetés

1.1. A C1-inhibitor hiányában kialakuló hereditár angioödéma

A C1-inhibitor (C1-INH) hiány okozta hereditár angioödéma (C1-INH-HAE), egy ritka, domináns módon öröklődő betegség. A tünetek hátterében a 11-es kromoszómán kódolt *SERPING1* gén mutációja áll.

Két típusát különíthetjük el: az I-es típus esetén az egyik kromoszómáról nem termelődik fehérje, így a betegekre csökkent C1-INH koncentráció és csökkent funkcionális aktivitás jellemző, a II-es típus esetén normális (sőt néha megnövekedett) C1-INH termelés a jellemző, de a funkcionális aktivitás itt is csökkent, mert a mutáns génről termelődő fehérje funkcionálisan inaktív. A betegek nagyobb része, kb. 85 %-a, az I-es típusba tartozik, míg a maradék kb. 15 % a II-es típusba.

A C1-INH-HAE jellemző tünetei a visszatérő, nem viszkető ödémák a bőrön, és a szubmukózális szövetekben, melyeket kísérhet fájdalom, émelygés, hányás, hasmenés. Az ödémák érinthetik a törzset, a végtagokat, az arcot, a nemi szerveket (szubkután rohamok), a gasztrointesztinális traktust és a felső légutakat (szubmukózus rohamok). A hasi ödémák indokolatlan hasi műtéthez vezethetnek, míg a felső légutakat érintő ödémák kezelés nélkül a beteg fulladását okozhatják. Ritkán ugyan, de az angioödéma kialakulás okozhat a betegekben hipovolémiás sokkot is, mely szintén azonnali orvosi beavatkozást igényel. Ugyanakkor a közvetlen életveszélyt nem okozó ödémák kezelés nélkül is elmúlnak 2-5 napon belül.

Érdekes, hogy a C1-INH-HAE klinikai megjelenésében nagy variabilitás figyelhető meg, még az azonos mutációt hordozó családtagok esetében is. Ezek a különbségek megmutatkozhatnak a betegség szinte bármelyik paraméterében, pl: az első tünetek megjelenésének idejében, a rohamok gyakoriságában, kiváltó okában, az ödéma lokalizációjában és súlyosságában, prodrómális tünetek meglétében vagy hiányában, a hosszútávú kezelés szükségességében.

A rohamok kiváltó tényezői is jelentős eltérést mutatnak a különböző betegek esetén illetve egy-egy beteg különböző rohamainál is eltérőek lehetnek. Sikerült már jó pár kiváltó faktort azonosítani (pl: fogamzásgátló szedése, élelmiszerek, mentális stressz, terhesség, fertőzések, fizikai erőfeszítések, menstruáció, sérülések, kimerültség, időjárás változás), de még így is elmondható, hogy a rohamok egy jelentős százalékában nem nevezhető meg konkrétan a kiváltó ok.

1.2. A C1-INH funkciója, szerepe a C1-INH-HAE patomechanizmusában

A C1-INH a szerpinek (szerin-proteáz inhibitorok) szupercsaládjába tartozó molekula. Hatásmechanizmusukra jellemző, az úgynevezett „öngyilkos szubsztrát-utánzó” viselkedés, mely folyamat során egy irreverzibilis komplexképződés zajlik le a szerin-proteáz és az inhibitor között.

A C1-INH képes gátolni a komplement-, koagulációs-, fibrinolitikus és a kontakt rendszer egyes elemeit is. Ezekből az enzim kaszkád rendszerekből különböző proinflammatorikus, vazoaktív, illetve permeabilitást fokozó anyagok szabadulhatnak fel, melyek a C1-INH hiányában szabályozatlanul, nagyobb mennyiségben keletkezhetnek. A komplementrendszer esetében ezek az aktivációs termékek az anafilatoxinok (C3a, C4a, C5a), a koagulációs-, a kontakt- és a fibrinolitikusrendszer esetén pedig a fokozódó enzimaktivitások hatásának következményeként keletkező bradikinin. Azt azonban bebizonyították, hogy a C1-INH-HAE esetében bradikinin mediálta permeabilitás növekedés és ödémaképződés zajlik. A szervezetben a C1-INH legnagyobb része a májban termelődik, de sokféle egyéb sejttípus is termeli még, pl: monociták, mikrogliák, fibroblasztok. Felmerült az endotélsejtek szerepe is a C1-INH termelésben, de a bizonyítékok erre nézve nem egyértelműek.

1.3. Az endotélisejtek

Az endotélium egy metabolikusan aktív, rendkívül sok fiziológiai folyamatban szerepet játszó sejtek hálózatát jelenti. A sejtek általában laposak, 0,1 μm és 1 μm közötti vastagságú egyrétegű laphámot alkotnak, de méretük és alakjuk is eltérést mutat a szervezeten belüli elhelyezkedéstől és funkciójuktól függően. Részt vesznek a vazomotoros tónus szabályozásában, a szelektív permeabilitás fenntartásában, a hemosztatikus egyensúly fenntartásában, a fehérvérsejtek szövetek közé történő kijutásában, különböző immunológiai folyamatokban (antigén prezentálás, komplement rendszer szabályozása), az érképzésben és a gyulladásban.

Az egészséges endotélium egy aktív és adaptív rendszer, mely képes különböző ingerekre változatos válaszreakciókat produkálni. Egyfajta jelintegrátorként működik, a különböző hatásokra reagálva próbálja fenntartani a homeosztatisz egyensúlyt. A különböző hatások az endotélisejtek szintjén összegződhetnek, így előfordulhat, hogy az egyensúly felborul, és valamely funkció kárt szenved. Ez történik például C1-INH-HAE esetén, ahol a BK hatására sérül a permszelektivitás.

Az irodalmi adatok szerint a C1-INH legnagyobb forrása a máj, de abban is megegyeznek, hogy az endotélisejtek is termelnek C1-INH-t, ám viszonylag kevés kutatás született a témában, melyek némely részleteikben megkérdőjelezhetőnek tűnnek. Így, mivel az endotélisejtek fontos szerepet játszanak a C1-INH-HAE patomechanizmusában, fontos lehet tisztázni, hogy valóban termelne-e C1-INH-t, és vajon ez a mennyiség összevethető-e a máj által termelt mennyiséggel.

Az endotélium állapotának vizsgálatára kidolgozott mérőmódszereket jelenleg inkább a kutatásban használják. Ezek közül a legegyszerűbben kivitelezhető módszerek amik betegek szérum vagy plazma mintájából mérhető markereket detektálnak. Ilyen az endotélisejtekre speciális markerek a véralvadásban szerepet játszó von Willebrand faktor mennyisége és kollagénkötő képessége, az

vazoaktív hatással bíró endotelin-1, valamint a sejtekről lehasadt adhéziós molekula, a szolúbilis E-szelektin.

1.4. Vazoaktív peptidek

A vérkeringés szabályozása nagyon összetett folyamat, melynek részét képezik a véráramlás helyi szabályozó rendszerei; az idegi szabályozás, mely a gyorsan működésbe lépő, rövid távú beavatkozást végzi; valamint a hormonális szabályozás, mely általában valamilyen „szükségállapotban” lép csak működésbe. A helyi szabályozás részét képezik az endotélsejtek és a belőlük felszabaduló vazoaktív anyagok, melyek vazodilatációt (pl. NO, PGI₂) vagy vazokonstriktiót (pl. ET-1) okoznak. Szintén a helyi szabályozás része a kinin-kallikrein rendszer, melyből pl. szöveti trauma hatására felszabaduló BK a vazodilatáció és a permeabilitás növekedés irányába hat. A gyulladás során az idegi szabályozás részét képező faktok (a bekapcsolódó polimodális afferens idegrostokból felszabaduló neuropeptidek: P-anyag, CGRP, neurokinin A) és a helyi immunsejt aktiválódás (a hízósejtek és az anafilatoxinok által felszabaduló hisztamin) hat a vérnyomásra és az erek permeabilitására. Minthogy a C1-INH-HAE-ban a helyi szabályozó rendszer több eleme is érintett (endotélsejtek, kinin-kallikrein rendszer), felmerül a kérdés, hogy más vérnyomásszabályozásban is részt vevő, illetve a permeabilitásra hatással lévő, szérum/plazma mintából mérhető faktorok érintettek-e a betegségben. Ilyen faktorok lehetnek az adrenomedullin (ADM), mely vazodilatatív hatású peptid, többek között az endotélsejtek is termelik, és túlélésükre pozitív hatással van, az arginin vazopresszin (AVP) szintén egy vazokonstriktor hatású nonapeptid, melynek legfőbb szerepe a vesén keresztüli vízvisszaszívás szabályozása, a folyadék-homeosztázis egyensúlyban tartása, illetve az atrialis nátriuretikus peptid (ANP) mely amellett, hogy szintén rendelkezik vazoaktív hatással (vazodilatátor), különböző hatással van az egyes anatómiai helyek permeabilitására. Az ödémák ellen hat a tüdőben és az agyban, míg más szervekben permeabilitásnövekedést okozhat

2. Célkitűzés

A C1-INH-HAE rohamok gyakoriságának, súlyosságának és lokalizációjának változatossága miatt, a BK központi szerepének megkérdőjelezése nélkül, felmerül a kérdés, hogy egy-egy roham bekövetkeztekor a megnövekedett bradikinin mennyiségen túl lehetnek-e más hatások, tulajdonságok, amik befolyásolják az ödémaképződést. Mivel a fentiekből láthattuk, hogy az endotélsejtek állapotával csak kevés vizsgálat foglalkozott, melyek ráadásul csak a tünetmentes állapotot vizsgálták, így felmerült bennünk a következő kérdés:

- Van-e változás az endotélsejtek működésében C1-INH-HAE roham alatt, a tünetmentes időszakhoz képest és befolyásolja-e az endotélmarkerek szintjét a dohányzás vagy a danazol szedés?

Mivel az endotélsejtek még egy szervezeten belül is rendkívüli heterogenitást mutatnak a működésük és a külső behatásokra való reakciójuk során, így érdekesnek tűnt a következő kérdés vizsgálata:

- Megfigyelhető-e valamilyen hasonlóság egy-egy C1-INH-HAE beteg rohamai között az endotélsejt markerek szintjén?

A vaszkuláris permeabilitás fokozásán túl a BK igen erős vazodilatatív hatással rendelkezik. Ez ellen hathatnak az endotélsejtek aktivációja során felszabaduló vazoaktív anyagok. Ezért érdekesnek tartottuk olyan anyagok vizsgálatát, melyek: a) a BK-hez hasonlóan kicsi, vazoaktív hatással bíró fehérjék, b) az endotélsejtek termelik őket és/vagy az endotélsejteken keresztül fejtik ki vazoaktív hatásukat c) a BK-hoz hasonlóan hatnak az erek permeabilitására és/vagy a vérnyomásra, d) egyszerűen mérhetőek. Ezért a választásunk négy kis vazoaktív peptidre, az endotelin-1-re, az adrenomedullinra, az arginin vazopresszinre és az atriális nátriuretikus peptidre esett, és a következő kérdéseket szeretnénk tisztázni:

- Eltér-e C1-INH-HAE betegekben a négy vazoaktív peptid szintje nem C1-INH-HAE kontrollokhoz képest?

- C1-INH-HAE rohamok alatt van-e további változás, illetve összefüggnek-e a változások egymással, vagy más, klasszikus vazoregulációt befolyásoló tényezőkkel (dohányzás, BMI, kor, nem)?

Szintén érdekes kérdésnek mutatkozott, hogy a vazóaktív peptidek szintjének változása mennyire követ egységes sémát a különböző betegek különböző rohamaiban, így vizsgáltuk, hogy

- Kimutatható-e egyénre jellemző változás-mintázat a vazóaktív peptidek szintjében egy-egy beteg több rohamát vizsgálva?

Mivel az endotélsejtek C1-INH termelését vizsgáló eddigi kutatások nem minden részletükben tűnnek megfelelőnek, ezért mindenképpen meg akartuk vizsgálni, hogy:

- Valóban termelnek-e a HUVEC sejtek C1-INH-t?

Mindezek a kérdések a C1-INH-HAE pathomechanizmusának egy új oldalával foglalkoznak: az endotélsejtek és a vazoreguláció szerepével.

3. Módszerek

3.1. Vizsgált személyek

Vizsgálatainkhoz az Országos Angioödéma Központban nyilvántartott, 100 hereditár angioödémás (C1-INH-HAE) beteg (47 családból, 43 férfi, 57 nő; medián életkor: 35,5 év, 89 beteg tartozott a C1-INH-HAE I-es típusba és 11 beteg pedig a C1-INH-HAE II-es típusba) 2006 és 2010 között, tünetmentes időszakokban gyűjtött vérmintáját használtuk fel, akiknél az összes figyelembe vett klinikai paraméter is rögzítve volt.

A fent bemutatott 100 beteg közül 18 betegtől az ödémás rohamok során is lehetőségünk nyílt vérminták gyűjtésére, a C1-INH koncentrátum beadása előtt, így tőlük összesen 46 roham alatt levett mintát vizsgáltunk.

A korban és nemben illesztett kontroll csoportot olyan 111 felnőtt (49 férfi, 62 nő, medián: 34,0 év) alkotta, akik egészségügyi szűrésen vettek részt, és e során nem találtunk náluk C1-INH-HAE-ra utaló klinikai tünetet vagy laboratóriumi értéket.

3.2. Laboratóriumi módszerek

A -80°C fokon tárolt szérum/ citrát-plazma mintákból radiális immundiffúzióval mértük meg a C4 szintet, míg gyári, illetve házi ELISA technikán alapuló módszereket alkalmaztunk a C1-INH koncentráció, C1-INH aktivitás, a VWF:Ag, VWF:CBA, és a szolúbilis E-szelektin szintek meghatározására. Az MR-proANP, MRproADM, CTproAVP és CTproET-1 szinteket a felhasználásig -80°C fokon tárolt EDTA-plazmából, egy TR-FRET alapú szendvics immunológiai módszerrel (BRAHMS Kryptor) határoztuk meg.

A proANP szakasz hasítását egy saját tervezésű szubsztrát hasításán keresztül vizsgáltuk.

A HUVEC sejteket humán köldökzsinór vénából preparáltuk és maximum a 4. passzálságig használtuk fel. A C1-INH mRNS kimutatása qPCR technikával

történt (LightCycler[®]), majd a relatív mRNS változását mértük a GAPDH mRNS mennyiségéhez viszonyítva. Fehérje szinten Western blot módszerrel sejtlizátumból mutattuk kis a C1-INH jelenlétét, melyhez immunizálás után nyúlszérumból kinyert majd utána affinitás tisztított ellenanyagot használtunk.

3.3. Statisztikai elemzés

A statisztikai analízis és az adatábrázolás Prism for Windows (GraphPad Software, San Diego, Amerikai Egyesült Államok) és IBM SPSS Statistics Version 20 (IBM Corp.) programok használatával készült. A statisztikai próbák eredményét $p < 0,05$ értékeke esetén tekintettük szignifikánsnak.

4. Eredmények

4. 1. A vizsgálatban szereplő betegek és a kontrollok jellemzése

Vizsgálatainkban 100 C1-INH-HAE beteg tünetmentes időszakából származó-, és 111 kontroll személyből származó plazma mintákból mértük a vazoaktív peptidek szintjeit (ANP, ADM, AVP és ET-1). Továbbá rendelkezésünkre álltak a 100-ból 18 beteg esetében rohamos időszakból származó minták, melyekben egyrészt a már említett vazoaktív peptidek szintjét valamint endotélaktívációs termékeket mértünk.

4. 2. Endotélsejt aktiváció kimutatása C1-INH-HAE rohamok alatt

Az endotélsejt aktivációt 4, az irodalomban elfogadott endotélsejt specifikus marker (VWF:Ag, VWF:CBA, szolubilis E-szelektin, ET-1) változásának mérésével detektáltuk a C1-INH-HAE rohamok során. A rohamok során a betegekben szignifikánsan magasabb volt ezen markerek szintje, mely endotélaktivációra utal.

Azt is kimutattuk, hogy a dohányzás valamint a danazol szedés befolyásolta az endotélmarkerek szintjében bekövetkező változásokat. Továbbá kimutattuk több rohamos időszakból származó mintával rendelkező betegek esetén, hogy ezen markerek szintjében bekövetkező változások az egyénre jellemző mintázatot mutatnak, nem a roham kiváltó tényezőtől vagy lokalizációtól függenek.

4.3. Vazoaktív peptidek szintjének összehasonlítása C1-INH-HAE betegekben és kontrol személyekben, valamint betegek tünetmentes és roham alatti időszakában

Rohammentes időszakban nem találtunk különbséget a kontrollokban és a C1-INH-HAE betegekben mért vazoaktív peptid szintek között az AVP, ADM és az ET-1 esetében. Továbbá megállapítottuk, hogy az AVP esetén a kardiovaszkuláris rizikófaktorok megléte, míg az ADM és az ET-1 esetén a kardiovaszkuláris rizikófaktor és a C1-INH-HAE együttesen befolyásolta a

mérhető szinteket mind a betegekben, mind pedig a kontrollokban. Mindkét csoportban megtaláltuk a már ismert összefüggéseket az ADM és a kor, az ANP és a kor, az ADM és a BMI között illetve az ANP és a nemek, és az AVP és a nemek között.

Az ANP esetében már a tünetmentes időszakban is szignifikánsabban alacsonyabb szintet mértünk a betegekben, mint a kontrollokban.

A rohamos időszakból származó mintákban az AVP, ADM és az ET-1 esetében szignifikáns emelkedés mutatható ki, mely főleg a kardiovaszkuláris rizikót nem hordozó betegekben látható. Illetve itt is megfigyelhető az említett 2 faktor esetében az egyénre jellemző változás a rohamok alatt, mint az ET-1 és az endotél markerek esetében. Az ANP szintjében nem volt tapasztalható változás a rohamok során.

Kimutathatóak voltak a vazoaktív peptid szintek összefüggései a kontrollokban és a C1-INH-HAE betegekben is, illetve ezen összefüggéseknek a változása a betegekben a rohamok során.

Az alacsony ANP szint magyarázatának egyik okaként felmerült, hogy a betegekben a hiányzó C1-INH aktivitás miatt a gátlás alól felszabaduló szerin-proteázok hasíthatják a mérés alapjául szolgáló proANP szakaszt. Ennek igazolására terveztünk egy szubsztrátot, mely a proANP szakasz legvalószínűbb szerin-proteáz hasítóhelyét tartalmazta és sikerült néhány betegből mintájából szubsztrát hasító aktivitást kimutatni, mely részben gátolható volt C1-INH-val. Szintén sikerült ilyen szubsztrát hasító aktivitást kimutatnunk szerin proteázok esetében is (trombin, C1s, MASP-1, XII faktor), mely a trombin kivételével teljesen gátolható volt C1-INH-val.

4.4. C1-INH kimutatása endotélsejtekben

Sikerült kimutatnunk, hogy HUVEC sejtek mind mRNS mind pedig fehérje szinten termelnek C1-INH-t. Egyelőre még nem sikerült kiváltanunk a sejtekből a C1-INH kiürülését.

5. Következtetések

1) C1-INH-HAE-s betegekben az ödémás rohamok alatt emelkedett VWF:Ag, VWF:CBA, szolúbilis E-szelektin és ET-1 szintet figyeltünk meg (6.1.1). Ennek háttérében az endotéljsejtek aktivációja áll, és a markerek emelkedése válaszreakció lehet az endotél-permeabilitás növelő faktorok megemelkedett szintjére. Az endotéljsejtek válaszreakcióját bizonyos mértékben csökkenthetik olyan, az endotéljsejtek működésére ható egyéb faktorok (dohányzás, danazol szedés), melyek szintén képesek az endotéljsejtek működésének megváltoztatására. Az endotél aktiváció egyéni mintázat szerint zajlik, a betegekre inkább jellemző, mint az egyes rohamokra. (6.1.1)

2) Rohammentes időszakban a C1-INH-HAE betegek szervezetében a kontrollokhoz képest nem emelkedett sem az ET-1, sem az ADM, sem pedig az AVP vazóaktív peptidok szintje (6.1.2). A rohamok során azonban szignifikáns emelkedés figyelhető meg mindhárom peptidnél. (6.1.2). A vazóaktív peptidok szintjének változása is egyénre jellemző, és a kardiovaszkuláris rizikó jelenléte pedig visszafoghatja ezeket a kompenzáló reakciókat. Az endotélmarkerek és a vazóaktív peptidok szintjének ödémás rohamok alatti emelkedése részt vehet az ödéma megszüntetésében, a normál mértékű érpermeabilitás visszaállításában, így a rohamok spontán megszűnésében (6.1.1 és 6.1.2).

3) Szemben a többi általunk vizsgált vazóaktív peptiddel, az ANP szintje már a tünetmentes időszakban szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontrolloké és a rohamok alatt sem változott (6.1.3). Egyelőre nem tudjuk, hogy eleve alacsonyabb mennyiségben termelődik ANP a betegekben, vagy a lebomlási sebessége nőtt meg. Egy szubsztrát hasítási kísérletben találtunk beteget, akinek a szérummintájában jelen volt olyan szerin-proteáz aktivitás, ami összefüggésbe hozható az alacsony ANP szinttel, de a tényleges bizonyossághoz még további vizsgálatok szükségesek. Ugyanakkor az alacsony ANP szint egy új biomarkere lehet a C1-INH-HAE betegségnek. Illetve, mivel az alacsony ANP szint a 2-es típusú diabétesz egyik markere, így mindenképpen figyelmet

kell fordítani a betegek rendszeres diabétesz szűrésére. Bár, eddig nem mutattak ki emelkedett diabétesz előfordulást C1-INH-HAE betegekben. Ez felveti a lehetőségét annak, hogy a csökkent C1-INH aktivitás (és következményei) nem csak a kardiovaszkuláris betegségek ellen, hanem anyagcsere-betegségek (2-es típusú diabétesz, inzulin rezisztencia) ellen is védelmet nyújt (6.1.3).

4) Sikerült átfogó módon kimutatnunk, hogy a HUVEC sejtek képesek C1-INH-t termelni. A fehérjetermelést Western blot technikával bizonyítottuk, valamint mRNS szinten is kimutattuk a C1-INH termelést. A Western blottal készült mérések alapján úgy tűnik, hogy az endotélsejtek által termelt C1-INH mennyisége hasonló nagyságrendű lehet a máj által termelt C1-INH mennyiséghez. Mivel ez csak egy durva becslés, ezért mindenképpen felveti a további vizsgálatok létjogosultságát, melyek tisztáznák a C1-INH kibocsátás körülményeit, illetve azt, hogy a szervezeten belül pontosan hol és mennyi C1-INH-t termelnek az endotélsejtek (különös tekintettel a tüdő- és az agyi erekre). A C1-INH-HAE-ben profilaktikusan alkalmazott danazol kezelés, amelynek számos mellékhatása ismert, fokozza a máj C1-INH termelését. Eredményeink felvetik, hogy esetleg az endotélsejtek C1-INH termelését is lehetne gyógyszeresen stimulálni, és ez esetleg jóval kevesebb mellékhatással járhatna, mint a jelenleg alkalmazott terápiás protokoll.

6. Saját publikációk

6.1 A disszertációhoz kapcsolódó publikációk

1) Kajdacs E, Jani PK, Csuka D, Varga LA, Prohaszka Z, Farkas H, et al. Endothelial cell activation during edematous attacks of hereditary angioedema types I and II. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(6):1686-91.

IF: 11,476 (2014)

2) Kajdacs E, Jani PK, Csuka D, Varga L, Prohaszka Z, Farkas H, et al. Novel Vasoregulatory Aspects of Hereditary Angioedema: the Role of Arginine Vasopressin, Adrenomedullin and Endothelin-1. *J Clin Immunol.* 2016;36(2):160-70.

IF: 3,184* (2014)

3) Kajdacs E, Varga L, Prohaszka Z, Farkas H, Cervenak L. Atrial natriuretic peptide as a novel biomarker of hereditary angioedema. *Clin Immunol.* 2016;165:45-6. **

A disszertációhoz kapcsolódó publikációkra vonatkozó összesített impakt faktor: **18,332.**

**A folyóirat adott évre vonatkozó impakt faktora még nem érhető el.*

***A folyóirat IF értéke 2014-ben 3,672, mely a közlemény besorolása miatt nem került feltüntetésre*

6.2 A disszertációtól független publikációk

1) Sipiczki M, Kajdacs E. *Jaminaea angkorensis* gen. nov., sp. nov., a novel anamorphic fungus containing an S943 nuclear small-subunit rRNA group IB intron represents a basal branch of Microstromatales. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2009;59(Pt 4):914-20.

IF: 2,113 (2009)

2) Cervenak L, Kajdacs E, Farkas H. Reply: To PMID 24522092. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(1):241-2

3) Jani PK, Kajdacs E, Megyeri M, Dobo J, Doleschall Z, Futosi K, et al. MASP-1 induces a unique cytokine pattern in endothelial cells: a novel link between complement system and neutrophil granulocytes. PLoS One. 2014;9(1):e87104.

IF: 3,234 (2014)

4) Megyeri M, Jani PK, Kajdacs E, Dobo J, Schwaner E, Major B, Rigo J Jr, Zavodszky P, Thiel S, Cervenak L, Gal P. Serum MASP-1 in complex with MBL activates endothelial cells. MOLECULAR IMMUNOLOGY 59:(1) pp. 39-45. (2014)

IF: 2,973(2014)

5) Farkas H, Veszeli N, Kajdacs E, Cervenak L, Varga L. "Nuts and Bolts" of Laboratory Evaluation of Angioedema. Clin Rev Allergy Immunol. 2016.

IF: 5,463* (2014)

6) Jani PK, Schwaner E, Kajdacs E, Debreczeni ML, Ungai-Salánki R, Dobó J, Doleschall Z, Rigó J Jr, Geiszt M, Szabó B, Gál P, Cervenak L. Complement MASP-1 enhances adhesion between endothelial cells and neutrophils by up-regulating Eselectin expression. Mol Immunol. 2016

IF: 2,973* (2014)

A disszertáció témájától független publikációkra vonatkozó összesített impakt faktor: **16,756**.

**A folyóirat adott évre vonatkozó impakt faktora még nem érhető el.*