

A komplement rendszer aktivációjának
vizsgálata iszkémiás szívbetegség stabil
formájában

Doktori tézisek

Dr. Horváth Zsófia

Semmelweis Egyetem
Elméleti orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Kiss Róbert Gábor, DSc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Habon Tamás, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Sax Balázs, Ph.D., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Karádi István, DSc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Masszi Gabriella, Ph.D., főorvos

Dr. Becker Dávid, Ph.D., egyetemi docens

Budapest
2016

1. BEVEZETÉS

A kardiovaszkuláris halálozás napjainkban az egész világon, így Magyarországon is vezető halálok, melynek hátterében az ateroszklerózis talaján kialakult iszkémiás szívbetegség áll. Ismert, hogy bár az ateroszklerózis multifaktoriális megbetegedésnek tekintendő, a komplement rendszer kiemelten fontos szerepet játszik patogenezisében.

A komplement rendszer egy biokémiai kaszkárendszer, mely több, mint harminc keringő fehérjéből áll. Alkotóelemei mindaddig inaktív proenzim formájában találhatóak a vérben, míg proteázok hatására aktív formába nem kerülnek. Aktivációja három vonalon valósulhat meg: a klasszikus-, az alternatív- és a lektin úton keresztül.

A komplement rendszer a humorális immunválasz része, nélkülözhetetlen szerepet játszik az egészséges immunrendszer működésében, kardiovaszkuláris vonatkozása csak az elmúlt évtizedekben vált ismertté. Irodalmi adatok alapján ismert, hogy komplement aktiváció mutatható ki az ateroszklerotikus lézióban és számos kardiovaszkuláris kórkép esetén is. A legtöbb humán adat a közös aktivációs termékről, a C3 komplement fehérjéről áll rendelkezésre. Igen kevés az eredmény stabil angina pektorisban (SAP), valamint ezen betegcsoportban elvégzett invazív kardiológiai beavatkozás

(diagnosztikus koronarográfia és perkután koronária intervenció) során.

Típusos mellkasi fájdalom és pozitív iszkémia provokációs teszt ellenére a betegek egy részében az invazív koronária beavatkozás makroszkóposan ép koszorúsereket igazol. Az irodalomban „kardiális X-szindrómaként” ismert betegek magasabb kardiovaszkuláris kockázattal rendelkeznek. A komplement rendszer vizsgálatáról jelen betegcsoportban nem állnak rendelkezésre irodalmi adatok.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálatainak célja a komplement rendszer aktivációjának elemzése iszkémiás szívbetegség stabil formájában, továbbá invazív koronária beavatkozás során, mely a következő három pontban foglalható össze:

1. Komplement aktiváció vizsgálata és az aktivációs termékek prediktív értékének tisztázása iszkémiás szívbetegség stabil formájában.

Vizsgálatunk első részében célunk volt az iszkémiás szívbetegség stabil formájában létrejövő komplement aktiváció elemzése, a komplement aktivációs út azonosítása. Ezt követően célunk volt a vizsgált komplement aktivációs termékek prediktív értékének felmérése. Hetvenhat stabil

angina pectorisban szenvedő beteget vizsgáltunk, melyet egészséges önkéntesek értékeivel hasonlítottuk össze.

2. Komplement aktiváció vizsgálata invazív koronária beavatkozás során stabil angina pectoris esetén, összehasonlítva akut ST-elevációs miokardiális infarktussal.

Vizsgálatunk második részében arra kerestük a választ, hogy stabil angina pectorisban elvégzett perkután koronária intervenció során létrejön-e komplement aktiváció, és amennyiben igen, melyik komplement aktivációs úton keresztül (n=24). Kontrollcsoportként olyan betegeket választottunk, akiknél csak diagnosztikus koronarográfia történt (n=52), stent implantáció nem. Ezt követően vizsgáltuk, hogy az elektív és az akut kondíció között elvégzett PCI esetén detektálható-e különbség a létrejövő komplement aktivációban. Ehhez 23 akut ST-elevációs miokardiális infarktus miatt primer PCI-ra kerülő beteget választottunk.

3. Komplement aktiváció vizsgálata makroszkóposan ép koszorúserekkel rendelkező stabil angina pectorisban.

Típusos mellkasi fájdalom és pozitív iszkémia provokációs teszt ellenére a betegek egy részében az invazív

koronária beavatkozás makroszkóposan ép koszorúsereket ábrázol.

Vizsgálatunk első pontjában ezen betegcsoportban szignifikánsan magasabb terminális komplex érték igazolódott, azonban ezt nem követte sem az alternatív-, sem a klasszikus komplement út aktivációja. Ezért célunk a komplement rendszer harmadik aktivációs útjának, a lektin út szerepének tisztázása volt negatív koronarogrammal rendelkező betegek esetében (n=18).

3. MÓDSZEREK

3.1. Beteganyag

Vizsgálatainkba 76 stabil angina pektorisban szenvedő egyént vontunk be (SAP csoport), akik intézményünkben elektív invazív kardiológiai kivizsgálásra kerültek. Minden esetben non-invazív iszkémia provokációs teszt történt (EKG, kerékpár-, vagy futószalag ergometria, miokardium szcintigráfia), mely pozitív eredményt igazolt. A betegeket az invazív koronária beavatkozás eredménye alapján a következő csoportokba soroltuk:

- **SA-PCI csoport:** A koronarográfia szignifikáns (sztenózis mértéke >70 %) koszorúér sztenózist igazolt, együlésben sikeres PCI történt fémsztent (BMS), vagy

gyógyszerkibocsájtó sztent (DES) implantációval, esetleg ballonos angioplasztikával (POBA) (n=24).

- **PC csoport:** A koronarográfia több-ág érintettséget igazolt, PCI elvégzésére nem volt lehetőség. Ezen betegcsoportba tartozó egyének a későbbiekben CABG műtéten estek át, vagy amennyiben ennek kockázata túl magasnak bizonyult, a továbbiakban konzervatív kezelésben részesültek (n=27). Vizsgálatunk első részében a koronarográfiával igazolt koszorúérbetegeket (SA-PCI és PC csoportok) összevontuk (CHD csoport, n=51).

- **NC csoport:** Típusos mellkasi fájdalom és pozitív iszkémia provokációs vizsgálat ellenére a koronarográfia makroszkóposan ép koszorúereket igazolt. Az irodalomban „Kardiális X-szindróma”-ként ismert betegcsoport (n=25).

Kontrollcsoportok:

- **STEMI-PCI:** Akut (<12 órán belüli) ST-elevációval, típusos mellkasi fájdalommal járó miokardiális infarktuszban szenvedő betegek csoportja, akiknél akut koronarográfia és minden esetben a culprit lézió ellátása, sztentelése történt (n=23).

- **HC csoport:** 115 egészséges önkéntes, managementszűrésen résztvevő egyén.

3.2. Laboratóriumi módszerek

A komplement aktivációs komplexek meghatározásához szükséges vérvétel először minden esetben az invazív koronária beavatkozás előtt, majd azt követően 6 (\pm 1 óra) és 24 óra (\pm 1 óra) múlva történt.

Alkalmanként összesen 14 ml vénás vér levétele történt a véna cubitalisból. 1 db K3-EDTA-val alvadástgátolt vérvételi csőbe (1 db 6 ml-es EDTA cső), továbbá 1 db natív vérvételi csőbe (1 db 8 ml natív cső). Ezt követően 3000 rpm-en 10 percig tartató centrifugálást alkalmaztunk, majd mind az EDTA- plazmát, mind a szérumot Eppendorf csövekbe pipettáztuk. Az így kapott mintákat a megfelelő feldolgozásig azonnal $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -os fagyasztóba helyeztük és feldolgozásig így tároltuk. Felmelegítésük szigorúan csak a feldolgozás előtt történt.

A klasszikus út elemzéséhez a C1rC1sC1-INH komplexet, az alternatív út vizsgálatához a C3bBbP-t használtuk, elemeztük a közös végtermék - terminális komplex -SC5b-9 plazmaszintjét. A lektin út aktiváció vizsgálatához elemeztük a fikolin-2, fikolin-3, MAP-1, fikolin-3/MASP-2 komplex és a fikolin-3 által közvetített TCC-depozíció szérumban mérhető koncentrációját.

A felsorolt komplement aktivációs termékeket és a lektin út produktumait a korábban részletesen ismertetett házi készítésű ELISA- technikával határoztuk meg.

3.3. Statisztikai elemzés

Az elemzéseket Statistica 7.0 software-el (Stat Soft. Inc., Tulsa, USA), GraphPad Prism v4.0 (GraphPad Software Inc, San Diego, CA, www.graphpad.com) és SPSS v13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) software-el készültek. A statisztikai összehasonlítások kétoldali próbával, $p < 0.05$ szignifikancia szinten történtek. Az ELISA segítségével meghatározott komplement aktivációs termékek medián (M), illetve interkvartilis terjedelemben (IQR) vannak feltüntetve.

A betegcsoportok közötti különbségeket a Kruskal – Wallis ANOVA, illetve a Mann-Whitney tesz segítségével határoztuk meg. Friedman ANOVA-t, illetve Wilcoxon próbát alkalmaztunk a dependens változók közti különbségek meghatározásához, melyeket Dunn post hoc test követett. A kategorikus változókat Fisher's exact teszttel hasonlítottuk össze. Az egyváltozós összefüggéseket többváltozós logisztikus regressziós modellel vizsgáltuk.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Komplement aktivációs termékek felvételi értékének elemzése

A plazma C1rC1sC1-INH koncentrációja (C1rC1sC1-INH SAP: M (medián) és [IQR(interquartile range)]: 13.31 AU/ml [9.18-18.0 AU/ml] vs. HC: 7.71 AU/ml [3.9-9.68 AU/ml]; $p < 0.0001$), csakúgy, mint az SC5b-9 (SAP: 2.43 AU/ml [1.78-4.7 AU/ml] vs. HC: 1.79 AU/ml [0.85-2.76 AU/ml]; $p < 0.0001$) szignifikánsan magasabb volt SAP betegekben, összehasonlítva egészségesekkel. A C3bBbP plazmaszintjében nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget. (SAP: 6.27 AU/ml [4.06-9.37 AU/ml] vs. HC: 7.65 AU/ml [5.6-17.68 AU/ml]).

Ezt követően a komplement aktivációs termékek felvételi értékeit SAP betegekben a kornarográfia lelete alapján csoportokra lebontva elemeztük, és ezeket hasonlítottuk össze az egészséges kontrollcsoporttal. Az eredményeket részletesen az 1. táblázatban mutatjuk be. Látható, hogy a C1rC1sC1-INH (klasszikus út) szignifikánsan magasabb ($p < 0.001$) mind SA-PCI, mind PC csoportban, az egészséges kontrollcsoporttal összehasonlítva. Ezzel szemben, nem találtunk szignifikáns különbséget NC csoport és az egészséges kontrollcsoport

között. C3bBbP (alternatív út) plazmaszintjét elemezve, nem találtunk szignifikáns különbséget az egyes csoportok között.

Az SC5b-9 (terminális komplex) érdekes módon az NC csoportban volt szignifikánsan magasabb ($p < 0.001$), és – bár kisebb mértékben – a PC csoportban is ($p = 0.032$), összehasonlítva az egészséges kontrolcsoporttal.

1. táblázat: Komplement aktivációs termékek felvételi értékei az egyes csoportokban.

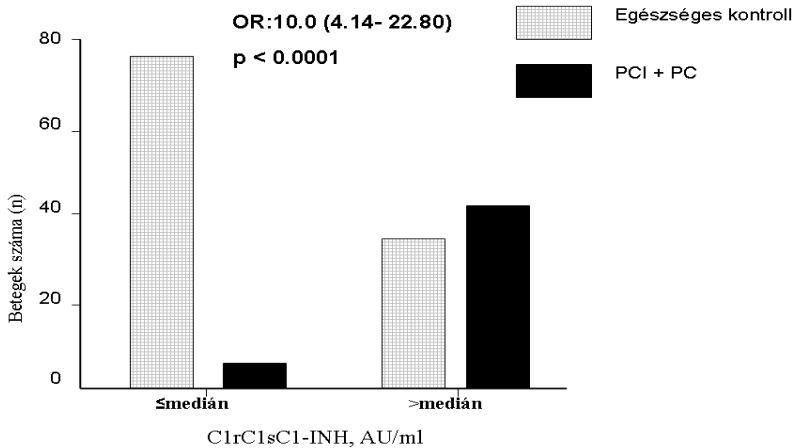
Komplement aktivációs termékek	SA-PCI (n=24)	NC (n=25)	PC (n=27)	HC (n=113)
	14.88	10.08	14.63	7.71
C1rC1sC1-INH, AU/ml	(10.28- 19.12)	(6.69- 14.09)	(11.50- 17.02)	(3.90- 9.68)
	+++		+++	
	7.81	6.26	5.90	7.65
C3bBbP, AU/ml	(4.19- 16.55)	(4.36- 7.85)	(3.17- 8.57)	(5.60- 17.68)
			+	
	1.87	4.79	2.21	1.79
SC5b-9, AU/ml	(1.04- 2.51)	(2.98- 6.63)	(1.80- 2.91)	(0.85- 2.76)
		+++	+	

Rövidítések: PCI: perkután koronária intervenció, NC: negatív coron, PC: pozitív coron, HC: egészséges kontroll

+ $p < 0.05$, ++ $p < 0.001$, +++ $p < 0.001$ összehasonlítva az egészséges kontroll csoporttal

4.2. C1rC1sC1-INH prediktív értékének meghatározása

A magas és az alacsony C1rC1sC1-INH plazmaszintet a $>$ medián és \leq medián érték (9.1 AU/ml) szerint definiáltuk, az egész vizsgált betegcsoportra nézve. Szignifikánsan több, magas felvételi C1rC1sC1-INH mediánnal rendelkező beteg tartozott az igazoltan koronária ateroszklerózissal rendelkező csoportba (CHD, tehát SA-PCI+PC együtt), összehasonlítva egészséges kontrollal (1. ábra). Az egészséges kontrollcsoport és a CHD csoport közötti szignifikáns különbséget mutató paraméterek (életkor, nem, BMI, triglicerid, koleszterin és kreatinin) hatásának kizárása érdekében többváltozós logisztikus regressziós modellt készítettünk. Ezt követően a C1rC1sC1-INH plazmaszintjében mutatott különbség továbbra is szignifikáns maradt ($p < 0.026$, OR: 65.3, CI: 1.628-2616.284). Az összes említett paraméter közül egyedül az életkor korrelált szignifikánsan a koronária ateroszklerózis meglétével.



1.ábra: Az igazoltan koronária ateroszklerózissal rendelkezőket és az egészséges kontrollcsoport egyéneit a magas és az alacsony C1rC1sC1-INH plazmaszint (>medián és ≤medián érték (9.1 AU/ml)) szerint csoportosítva.

4.3. Komplement aktiváció vizsgálata elektív invazív koronária beavatkozás során

SA-PCI csoportban 6 órával a beavatkozást követően szignifikánsan emelkedett a C3bBbP plazma koncentrációja (0 vs. 6 óra: $p < 0.01$), majd szignifikáns csökkenés volt tapasztalható 24 órával a beavatkozást követően (6 óra vs. 24 óra: $p < 0.001$). Hasonló kinetika figyelhető meg CORON csoportban (0 vs. 6 óra: $p < 0.01$, 6 vs. 24 óra: $p < 0.001$). Az eredményeket részletesen a 2.táblázat tartalmazza.

Az összes SAP beteget elemezve, 3 csoportot képeztünk a 6 órás C3bBbP medián tercilis érték szerint (T1: <9,29 AU/ml, T2: 9,29-28,04 AU/ml, T3: >28,04 AU/ml). Eredményeink alapján elmondható, hogy a legmagasabb tercilis (T3) csoportba tartozó betegek esetében szignifikánsan emelkedett CK (135.71 ± 62.46 U/ml vs. 68.0 ± 87.67 U/ml, $p=0.014$) és kreatinin érték (102.07 ± 41.01 $\mu\text{mol/l}$ vs. 64.67 ± 32.07 $\mu\text{mol/l}$, $p=0.011$) igazolódott 24 órával a felvételt követően, továbbá, ezen betegek szignifikánsan több kontrasztanyagot kaptak, mint a legalacsonyabb tercilisbe (T1) tartozó betegek (157.36 ± 126.46 ml vs. 115.54 ± 120.89 ml, $p=0.033$).

A 6 órás C3bBbP értéke szignifikáns korrelációt mutatott a posztprocedurális CK és a kreatinin értékekkel ($r=0.41$, $r=0.4$, $p<0.05$), valamint az alkalmazott kontrasztanyag mennyiségével ($r=0.3$, $p<0.05$).

Ezzel szemben a C1rC1sC1-INH és az SC5b-9 plazmaszintje nem változott szignifikáns mértékben egyik vizsgálati időpontban sem.

2. táblázat: Komplement aktivációs termékek értékei invazív koronária beavatkozás során az egyes betegcsoportokban

	felvétel	6 h	24 h
SA-PCI			
C3bBbP (AU/ml)	7.81 (4.19-16.55)	16.09** (8.6-95.13)	4.27*** (2.47-6.84)
C1rC1sC1inh (AU/ml)	14.88 (10.28-19.12)	11.68 (9.31-15.3)	11.29 (5.52-14.69)
SC5b-9 (AU/ml)	1.87 ^a (1.04-2.51)	1.97 (0.78-2.62)	2.09 (1.03-3.81)
STEMI-PCI			
C3bBbP (AU/ml)	11.33 ^b (8.98-13.86)	8.86 (6.71-13.01)	7.0 ^c (5.22-10.06)
C1rC1sC1inh (AU/ml)	11.0 (8.84-14.9)	9.73 (7.03-12.56)	9.22 (6.15-11.44)
SC5b-9 (AU/ml)	3.49 (2.0-5.44)	2.04 (1.26-5.54)	2.69 (1.5-5.66)
CORON			
C3bBbP (AU/ml)	6.13 (4.0-8.17)	12.08** (8.23-42.13)	5.4*** (3.04-10.93)
C1rC1sC1inh (AU/ml)	12.65 (9.07-16.22)	9.97 (6.4-13.62)	12.41 (8.43-17.47)
SC5b-9 (AU/ml)	2.94 (2.08-5.05)	2.95 (2.01-5.2)	2.83 (2.2-4.8)

Az eredmények Medián, IQR értékekben vannak feltüntetve. Az összes változót Friedman- ANOVA-val elemeztük, melyet Dunn's post hoc teszt követett, a 6 órás érték és a felvételi érték, továbbá a 24 órás érték és a 6 órás érték összehasonlításával. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

^a Felvételi SC5b-9 értéke SA-PCI csoportban összehasonlítva CORON és STEMI-PCI csoportokkal, $p < 0.05$

^b Felvételi C3bBbP értéke STEMI-PCI csoportban, összehasonlítva CORON és SA-PCI csoportokkal, $p < 0.05$

^c Felvételi vs. 24 h C3bBbP érték, $p < 0.05$

4.4. Komplement aktiváció vizsgálata akut ST-elevációs miokardiális infarktusban primer PCI során

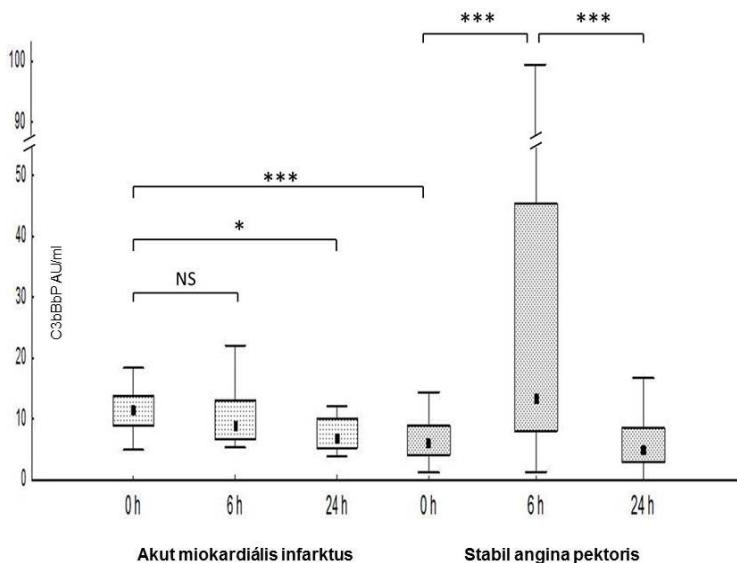
STEMI-PCI csoportot elemezve, emelkedett C3bBbP igazolódott felvételkor, összehasonlítva SA-PCI (11.33 AU/ml vs. 7.81 AU/ml, $p=0.11$) és CORON csoporttal (11.33 AU/ml vs. 6.13 AU/ml, $p=0.0001$). Hasonlóan, a terminális komplex SC5b-9 plazmaszintje STEMI-PCI csoportban volt a legmagasabb (3.49 AU/ml), összehasonlítva SA-PCI (1.87 AU/ml, $p=0.011$) és CORON csoportokkal (2.94 AU/ml, $p=0.85$) (2. táblázat).

Elemezve a komplement aktivációt, nem találtunk szignifikáns emelkedést primer PCI-t követően. Érdekes módon, a C3bBbP szignifikáns csökkenést mutatott 24 órával a felvételt követően (2. táblázat és 2. ábra).

SC5b-9 és C1rC1sC1-INH értékei nem mutattak szignifikáns változást a vizsgált periódus alatt (2. táblázat).

STEMI-PCI csoportban szignifikáns korreláció igazolódott a felvételi SC5b-9 értéke és a posztprocedurális 24 órás CK-MB és CRP között ($r=0.52$ és $r=0.47$, $p<0.05$). Továbbá, a 6 órás SC5b-9 értéke szignifikáns korrelációt mutatott a posztprocedurális troponin ($r=0.58$, $p<0.05$), CK-MB ($r=0.66$, $p<0.05$), CK ($r=0.43$, $p<0.05$), GOT ($r=0.66$, $p<0.05$) és LDH ($r=0.64$, $p<0.05$) értékekkel.

Nem találtunk szignifikáns összefüggést a C1rC1sC1-INH, C3bBbP és SC5b-9 értékeiben a behatolási kapu (artéria radiális vs. femorális), a predilatáció-postdilatáció alkalmazása és az implantált stentek (BMS vs. DES) tekintetében.



2. ábra: C3bBbP kinetikája akut miokardiális infarktusz és stabil angina pectorisban, koronarográfia és/vagy PCI során

Rövidítések: NS: non-szignifikáns, * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$

4.4. Komplement aktiváció vizsgálata makroszkóposan ép koszorúerekkel rendelkező stabil angina pectorisban

A fikolin-2 szérumszintje szignifikánsan alacsonyabb volt az NC csoportban, összehasonlítva HC csoporttal (3.6 $\mu\text{g/ml}$ vs. 5.8 $\mu\text{g/ml}$, $p=0.0053$) és CHD csoporttal (3.6 $\mu\text{g/ml}$ vs. 5.2 $\mu\text{g/ml}$, $p=0.05$). Hasonlóan, a fikolin-3 szérumszintje szignifikánsan alacsonyabb volt NC csoportban, összehasonlítva HC csoporttal (17.8 $\mu\text{g/ml}$ vs. 24.1 $\mu\text{g/ml}$, $p=0.035$) és CHD csoporttal (17.8 $\mu\text{g/ml}$ vs. 26.8 $\mu\text{g/ml}$, $p=0.0162$). Az FCN3-TCC depozíció mértéke szignifikánsan alacsonyabb volt NC csoportban, összehasonlítva HC csoporttal (67.8% vs. 143.3%, $p=0.0081$) és CHD csoporttal (67.8% vs. 159.7%, $p=0.0366$). A fikolin-3/MASP-2 komplex szintén szignifikánsan alacsonyabb volt NC csoportban, összehasonlítva HC csoporttal (92.9 AU/ml vs. 144.9 AU/ml, $p=0.0061$). Érdekes módon, a fikolin-3/MASP-2 komplex szignifikánsan alacsonyabb volt CHD csoportban, összehasonlítva HC csoporttal (87.0 AU/ml vs. 144.9 AU/ml, $p=0.0113$). Nem találtunk szignifikáns különbséget a MAP-1 szérumszintjét elemezve, azonban kiemelendő, hogy tendenciájában a legalacsonyabb értéke NC csoportban volt (NC: 178.6 ng/ml, HC: 194.5 ng/ml, CHD: 212.4 ng/ml). Elemzéseink során, NC csoportban szignifikáns korreláció igazolódott az SC5b-9 (TCC) és az FCN3-TCC között ($r=0.5067$, $p=0.032$). Hasonlóan, a fikolin-3/MASP-2 komplex és az FCN3-TCC depozíció szignifikáns korrelációt mutatott ($r=0.651$, $p=0.003$).

5. KÖVETKEZTETÉSEK

5.1. A koronarográfiával igazolt ateroszklerotikus koronária betegekben komplement rendszer aktiváció figyelhető meg, mely a klasszikus komplement aktivációs úton keresztül valósul meg.

5.2. Az emelkedett klasszikus út aktivációs komplex plazmaszintje (C1rC1sC1-INH) független prediktornak bizonyult az ateroszklerotikus koszorúér betegség szempontjából ($p=0.026$, OR: 65.273, 95% CI: 1.628-2616.284). A klasszikus út komplexének esetleges jövőbeli klinikai hasznosítása elősegíthetné az iszkémiás betegek rizikó stratifikálását, segíthetné a diagnosztikus algoritmust, továbbá támpont lehetne a terápiás döntések szempontjából.

5.3. Iszkémiás szívbetegség stabil formájában elvégzett elektív diagnosztikus koronarográfia és a perkután koronária intervenció során a komplement rendszer alternatív útjának átmeneti aktivációja figyelhető meg. Továbbá, szignifikáns korreláció igazolódott a 6 órás C3bBbP és a post-procedurális CK és kreatinin, valamint az alkalmazott kontrasztanyag mennyiség között ($r=0.41$, $r=0.4$, $r=0.3$, $p<0.05$). Feltételezhetően a mechanikus manipuláción túl az alkalmazott kontrasztanyagnak is fontos szerepe lehet az aktivációban. Mivel azonban az alternatív út aktivációját nem követte a terminális komplex SC5b-9 emelkedése,

feltételezzük, hogy a megvalósuló komplement aktiváció reverzibilis, annak kóros, szisztémás hatása nem valószínű.

5.4. ST-elevációs akut miokardiális infarktuszban azonnali komplement rendszer aktiváció mutatható ki, mely az alternatív úton keresztül valósul meg, ezt támasztja alá a szignifikánsan emelkedett C3bBbP értéke. Ezt az aktivációt a terminális komplex SC5b-9 emelkedése is követi. A primer PCI-t követően már nem detektáltunk további komplement rendszer aktivációt, ellentétben az elektív körülmények között elvégzett PCI során.

5.5. ST-elevációs akut miokardiális infarktuszban 6 órával a felvételt követően mért terminális komplex SC5b-9 plazmaszintje szignifikáns korrelációt mutat az összes, post-procedurálisan mért nekroenzimmel. Eredményeink alapján felvetődik, hogy a terminális komplex SC5b-9 a miokardiális károsodás fontos markereként funkcionálhat.

5.6. Szignifikánsan alacsonyabb szérumszintű fikolin-2, fikolin-3, fikolin-3/MASP-2 komplex és FCN3-TCC depozíció igazolódott a „kardiális X-szindrómában” szenvedő betegek esetében, szignifikánsan magasabb terminális komplex SC5b-9 értékkel, összehasonlítva egészséges kontrollcsoporttal és igazolt ateroszklerotikus koronária betegekkel. Eredményeink a lektin úton produktumainak felhasználódását jelezhetik, mely a komplement rendszer aktiválódása közben jön létre.

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

A dolgozathoz közvetlenül kapcsolódó publikációk:

Horváth Z, Csuka D, Vargova K, Leé S, Varga L, Garred P, Préda I, Zsámboki ET, Prohászka Z, Kiss RG. (2016) Association of low ficolin-lectin pathway parameters with Cardiac Syndrome X. Scand J Immunol, 84(3):174-81.

Horváth Z, Csuka D, Vargova K, Kovács A, Molnár A, Gulácsi-Bárdos P, Leé S, Varga L, Kiss RG, Préda I, Füst G. (2013) Elevated C1rC1sC1inh levels independently predict atherosclerotic coronary heart disease. Mol Immunol, 54(1):8-13.

A dolgozathoz közvetlenül nem kapcsolódó publikációk:

Lee S, Hizoh I, Kovacs A, Horvath Z, Kiss N, Toth-Zsamboki E, Kiss RG. (2015) Predictors of high on-clopidogrel platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome. Platelets, 27(2):159-167.

Leé S, Vargová K, Hizoh I, Horváth Z, Gulácsi-Bárdos P, Sztupinszki Z, Apró A, Kovács A, Préda I, Tóth-Zsámboki E, Kiss RG. (2014) High on clopidogrel treatment platelet reactivity is frequent in acute and rare in elective stenting and

can be functionally overcome by switch of therapy. *Thromb Res*, 133(2):257-264.

Vargová K, Pállinger É, Horváth Zs, Kovács A, Leé S, Gulácsi-Bárdos P, Falus A, Kiss RG, Préda I. (2012) A mikrovezikulumok szerepe cardiovascularis kórképekben. *Orvosképzés*, 2:55-60.

Kis E, Cseprekál O, Horváth Z, Katona G, Fekete BC, Hrapka E, Szabó A, Szabó AJ, Fekete A, Reusz GS. (2008) Pulse wave velocity in end-stage renal disease: influence of age and body dimensions. *Pediatr Res*, 63(1):95-8.