

A komplement-rendszer szerepe az ischaemiás stroke patomechanizmusában és kimenetelében

Doktori tézisek

Dr. Szegedi Róbert

Semmelweis Egyetem
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Konzulensek: Dr. Prohászka Zoltán, DSc, egyetemi tanár
Dr. Farkas Henriette, DSc, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Tóth-Zsámboki Emese PhD, adjunktus
Dr. Zubek László, PhD, egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Bereczki Dániel, DSc, egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Vastagh Ildikó, PhD, egyetemi adjunktus
Dr. Nagy Helga, PhD, főorvos
Dr. Valikovics Attila, PhD, egyetemi docens

Budapest
2016

1. Bevezetés

A cardiovascularis megbetegedések vezető morbiditási és mortalitási okok között szerepelnek Magyarországon. Az előfordulási gyakoriságuk az életkorral nő, a halálozási ráta meglehetősen magas. A cerebrovasculáris történéseket elszenvedő túlélők gyakran súlyos korlátozottsággal élik tovább életüket. A preventív és definitív, kuratív célú terápiás paletta napjainkban is korlátozott effektivitással jellemezhető.

A cerebrovasculáris megbetegedések leggyakrabban stroke formájában manifesztálódnak. A stroke neurológiai deficit hirtelen rohamaként definiálható, amely mögött fokális vasculáris ok áll. Következésképpen a meghatározás a klinikumon alapul, amelyet egyéb diagnosztikus lehetőségek – beleértve a képalkotó vizsgálatokat – erősítenek meg. Jelen tanulmányom tárgya a stroke ischaemiás típusa.

Bár az ischaemiás stroke kezdeti terápiája általában nem etiológia függvénye, azonban a kórkép okának megállapítása és a rizikófaktorok identifikálása alapvető fontosságú a másodlagos prevenció szempontjából. Különösen fontos az atherosclerosis-ra fókuszálni, mely a mindennapi klinikumban egyszerű diagnosztikai metódusokkal azonosítható; és amely

esetében bizonyítottan sikeres a másodlagos prevenciók stratégiák alkalmazása. A nemzetközi szakmai ajánlások alapján az atherosclerosis objektív jeleként a carotis communis artériák (CCA) intima-media rétegének megnövekedett vastagsága (intima-media thickness, IMT) carotis duplex ultrahang vizsgálattal mérhető, és mint a stroke prediktora azonosítható kóroki tényező. Az IMT detektálása duplex sonographiával az atherosclerosis általánosan elfogadott rizikómarkere. A carotis IMT mérése megfelelő metódus több kockázati tényező expozíciójának aggregált meghatározásához. A megnövekedett IMT (≥ 1.0 mm) az ischaemiás stroke és/vagy a coronaria betegség emelkedett kockázatát jelzi, különösen fiatal betegek esetében.

A stroke patogenezisében közvetve illetve közvetlenül szerepet játszanak gyulladási folyamatok. A szöveti sérülés során a komplement-rendszer is aktiválódik. Az aktiváció az egyik olyan kórélettani folyamat, amely ischaemiás stroke-ban az ischaemiás-reperfúziós sérülést eredményezi. Egyéb neuroinflammatorikus folyamatok is ismertek az ischaemiás stroke kialakulása tekintetében. A CRP molekulához kapcsolt folyamatokat vizsgálták eddigiekben a leggyakrabban. A komplement-rendszer a vérben és más testnedvekben inaktív

állapotban jelen lévő, megfelelő triggerek hatására egymással láncreakcióban reagáló fehérjekomponensek kaszkádrendszere. A természetes (veleszületett, nem specifikus) humorális immunválasz legfőbb végrehajtó ún. effektor rendszereként összeköttetést biztosítanak a természetes és az adaptív immunitás között. A komplement-rendszer aktivációja három különböző útvonalon mehet végbe: a klasszikus, az alternatív, és a lektin indukálta útvonalon keresztül. A komplement aktiváció folyamata a patogénekre jellemző felszíni molekuláris mintázatot (Pathogen-Associated Molecular Patterns – PAMPs) felismerő és ahhoz kötődő receptorok által valósul meg. A patogén ágenseket felismerő receptorok (Pattern-Recognition Receptors – PRRs) a szervezet számos védekező funkciójú sejtjén illetve makromolekuláján is megtalálható (pl.: makrophágok, dentritikus sejtek, ill. a lektinek, C1q, C3, CRP, etc.) Mindegyik útvonal a C3 limitált proteolízisén keresztül a C5b fragmentum és C6, C7, C8 és C9 proteinek kapcsolódásához vezet, amely utóbbiak alkotják az ún. membránkárosító komplexet (röviden: MAC), mely az antitestekkel fedett sejtek lipid membránján pórusokat hoz létre, sejtlyízist eredményezve.

A lektin aktivációs út az iniciátorairól - a *lektinekről* kapta nevét. Csoportjukba tartozó molekulák az ún. mannóz-kötő lektinek (Mannan-Binding Lectin – MBL), illetve a fikolinok, amelyek felismerve a patogénekre jellemző felszíni molekuláris mintázatot (PAMPs) az ún. mintázat felismerő molekulák által (pattern recognition molecules - PRMs) az ún. MBL-asszociált szerin proteázokkal (MBL-associated Serine Protease – MASP) komplexet alkotva hozzák létre a C3-konvertázt.

A C1-észteráz inhibitor molekula (C1-INH) négy enzimrendszer proteáz enzimére fejt ki gátló hatást, úgy, mint a komplement-rendszer, a kinin-kallikrein, a koaguláció és a fibrinolízis rendszere. A komplement-rendszer klasszikus és lektin útjának szabályozó molekulája a klasszikus út során a C1r és C1s fragmentumokhoz kötődve fejt ki inhibitor funkcióját, a lektin úton pedig a fentiekben említett MBL-MASP-1/-MASP-2 komplex gátlásán keresztül. A hereditár angioedema (HAE) kórkép négy fenotípusa közül az I. típus a csökkent mennyiségben termelődő C1-INH molekulán, a II. típus a diszfunkcionális C1-INH-molekula expresszióján alapul. A C1-INH defektusa következtében kialakuló C1-INH-HAE kórkép során a klasszikus illetve a lektin komplement aktivációs út gátló mechanizmusa alulszabályozott.

2. Célkitűzés

2.1. A komplement rendszernek szabályozó molekulája, a C1-INH által szerepe lehet az atherosclerosis patogenezisében?

Ismereteim szerint eddigiekben még nem vizsgálták a komplement-rendszerre regulátor hatással bíró C1-INH molekulának, illetve hiányának lehetséges hatását az atherosclerosis kialakulásának folyamatára. Egyik lényegi célkitűzésem volt a C1-INH-HAE kórképben szenvedő betegek körében az atherosclerosis klinikai manifesztációjának vizsgálata a CCA IMT értékek meghatározásával. Ezt követően indirekt módon a komplement-rendszer szerepét vizsgáltam az atherosclerosis kialakulásának folyamatában.

2.2. A komplement aktiváció lényegi szerepet játszik az akut ischaemiás stroke-ot követő agyszöveti károsodásban/kórélettani folyamatokban?

Tanulmányom célja annak megállapítása volt, hogy vajon a nyomon követhető komplement aktivációs termékek plazmakoncentrációi magasabbak-e ischaemiás stroke-ot elszenvedett betegek esetében, mint a kontrollesoport vonatkozásában. Továbbá meg kívántuk állapítani, hogy van-e

korreláció a komplement aktivációs termékek szintjei valamint a klinikai állapot súlyossága és a stroke kimenetele között. A komplement aktiváció három különböző útjának (klasszikus, alternatív, lektin) szerepét szintén vizsgáltam tanulmányaim során.

2.3. A komplement-rendszer lektin útjának aktiválódása az MBL és a fikolin molekulák különböző ligandokhoz történő kötése által szerepet játszik akut ischaemiás stroke-ot követő kórélettani folyamatokban?

A lektin út érintettsége vonatkozásában az MBL jelentőségét ischaemiás stroke-ban több klinikai kísérletben már bemutatták, azonban a fikolin molekulák szerepét még nem vizsgálták, következésképpen kutatásaim e két utóbbi proteinre – a fikolin-2, illetve a fikolin-3 molekulára fókuszáltak.

3. Módszerek

3.1. A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karának III. számú Belgyógyászati Klinikáján lévő Magyar Hereditér Angioedema Központ által gondozott, 57 felnőtt beteg került bevonásra vizsgálatunkba. A vizsgált betegcsoportunk 16-75 év közötti, 35 nő-, és 22 férfibetegből állt. 32 beteg az oedematózus epizódok hosszú távú

prophylaxisa céljából a Budapest protokollnak megfelelően tartós danazol terápiában részesült 33-200 mg napi dózisban. A nyomon követés időtartama 20-288 hónap között változott. 25 beteg szolgált pozitív kontroll csoportként, akik sosem részesültek elnyújtott prophylaktikus danazol-kezelésben. A betegség súlyossága szerinti besorolás a betegek első éves kezelése során az „Új Módszerek a Herediter Angioedemában szenvedő Betegek Rohamainak Predikciójához, Prevenciójához és Kezeléséhez” (PREHEAT) alapult. 20 egészséges önként vállalkozó alkotta a negatív kontrollcsoportot – 12 nő és 8 férfi, 25-65 év közöttiek, medián életkoruk 38,67 év volt. Antropometriás értékeket (testsúly, testmagasság) detektáltunk. A rizikófaktorokról (korábbi illetve jelenlegi dohányzási szokások, munkahelyi stressz), a legmagasabb iskolai végzettségről és a családi anamnéziszről érdeklődtünk a páciensek kórelőzményei során (EuroQol-5D egészséggel összefüggő életminőség kérdőív és az EQ-VAS egészséggel összefüggő életminőség vizuális analóg skála). A pácienseken carotis duplex ultrahang vizsgálatot végeztünk. Az arteria carotis communis, externa és interna ütőereket mindkét oldalon standard módon vizsgáltuk a Doppler szög 55° és 60° közötti spektrális mértékében. Az IMT értékeket az ún. Atherosclerosis

Risk in Communities Study (ARIC) protokoll szerint határoztuk meg. Minden statisztikai elemzés két végpontú volt és $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikáns szintnek.

3.2. A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Kútvölgyi Klinikai Tömbjének Neurológia Klinikai Csoportjához ischaemiás stroke diagnózissal felvett 28 beteg került beválogatásra a következő beválasztási kritériumok szerint: akut stroke klinikai tüneteivel bírtak, 18. életévüket betöltötték, a tünetek megjelenését követően több mint 3 óra telt el, akut CT vizsgálat alapján cerebrális vérzés nem volt valószínűsíthető. Kizárási kritériumaink az alábbiak voltak: TIA, akut myocardiális infarktus diagnózisa az elmúlt 6 hónapban, szepszis/súlyos akut infekció, szisztémás autoimmun betegség vagy ismert malignitás az anamnézisben. Mindezek alapján 26 beteg (58 és 87 év közötti 10 férfi, 16 nő) képezte vizsgálatunk alanyait. Felvételkor és az azt követő 6. napon a stroke súlyosságát neurológus szakorvos által az NIH skála, a funkcionális negatív tüneteket a Barthel index és a módosított Rankin skála szerint értékeltük. A betegeket a klinikai tünetek, valamint a képalkotó vizsgálatok eredményei alapján súlyos, vagy enyhe stroke csoportokba soroltuk. A páciensektől laborvizsgálat céljából folyamatosan vérmintákat vettünk a

felvételnél, valamint azt követő 24, 48, 72 órával és a 6. napon. A kontrollcsoportunkat 26 beteg (41-84 év közötti 16 férfi és 10 nő) alkotta, akik szimptomatikus vagy tünetmentes, súlyos fokú carotis atherosclerosisban szenvedtek (arteria carotis interna 80%-os medián stenosis értéke - interquartilis tartomány: 80-90%). Az MBL gén alléljainak meghatározása polimeráz láncreakcióval (PCR) történt. ELISA kiteket használtunk a C4d, C3a, SC5b-9 komplement aktivációs termékek, az S100B mérések és a C1rC1sC1-INH komplex meghatározására. Minden statisztikai elemzés két végpontú volt és $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikáns szintnek.

3.3. A Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Klinikai Központjának Neurológiai Klinikájára (49 és 84 év között lévő 20 férfi és 19 nő, összesen: 39 beteg), valamint a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Kútvölgyi Klinikai Tömbjének Neurológia Klinikai Csoportjához (58 és 87 év között lévő 10 férfi és 16 nő, összesen: 26 beteg) felvételre kerülő ischaemiás stroke-ban szenvedő pácienseket vontuk be vizsgálatainkba. Minden beteg esetében idegrendszeri képalkotó vizsgálatok történtek – a legtöbb páciensnél agyi MRI vizsgálat, a többi betegnél koponya CT. Felvételnél a stroke súlyosságát az NIH skála

szerint értékeltük. A vérmintákat a kórházi felvételkor vettük le – a medián idő a tünetek megjelenését követő 7 óra volt a budapesti; 8,5 óra a pécsi kohorszban –, valamint a nyomon követő minták 72 és 96 óra elteltét követően később kerültek levételre. A betegség kimenetelét a módosított Rankin skála alapján értékeltük. Kontrollként 100 egészséges önkéntes és 134 szignifikáns atherosclerosis-ban szenvedő beteg szérumának mintái szolgáltak. A fikolin-2 és a fikolin-3 molekulák koncentrációit ELISA módszerrel mértük a koppenhágai Rigshospitalet Klinikai Immunológiai Osztályának Molekuláris Medicina Laboratóriumában. A humán S100B koncentrációkat ELISA módszerrel mértük a 72. órában. A kiválasztott fehérjék szérum koncentrációi és a stroke kimenetele közötti kapcsolatot a betegek neméhez és életkorához igazított, többszörös logisztikus regresszióval vizsgáltuk.

4. Eredmények

4.1.1. A danazollal kezelt pácienseknél szignifikánsan magasabb BMI mutatkozott, szemben a kezeletlen C1-INH-HAE-betegek, illetve az egészséges kontrollcsoporttal. A C1-INH-HAE-ben szenvedő betegek függetlenül a danazol

kezeléstől alacsonyabb összesített pontszámot értek el az EuroQol-5D életminőség és az EQ-VAS egészséggel összefüggő életminőség vizuális analóg skáláján az egészséges kontrollcsoport tagjaihoz képest. A C1-INH-HAE-páciensek danazol kezeléstől függetlenül nem különböztek egymástól és az egészséges kontrollcsoporttól az atherosclerosis rizikófaktorai tekintetében.

4.1.2. Valamennyi átlag IMT-érték normál tartományban volt (<1,0mm). Nem találtunk szignifikáns különbséget a danazollal kezelt és a kezeletlen C1-INH-HAE-betegek ill. az egészséges kontrollcsoport átlag-IMT értékei között.

4.1.3. Danazollal kezelt betegcsoportban emelkedett koleszterin-koncentrációt mértünk, nem volt szignifikáns különbség a triglicerid-értékekben. A danazollal kezelt betegpopulációban szignifikánsan emelkedett LDL-, és alacsonyabb HDL-szinteket mértünk a kezeletlen, ill. az egészséges kontrollcsoporthoz hasonlítva. A kezelt páciensek csoportjában szignifikánsan emelkedett CK, ALT, kreatinin, LDL és alacsony HDL-értékeket detektáltunk. Emelkedett vörösvértest-számot, hemoglobin-, és hematokrit-koncentrációt mértünk a kezelt betegcsoportban. A CRP-értékek enyhén voltak magasabbak a kontrollcsoporthoz viszonyítva.

4.2.1. Az SC5b-9 és a C4d koncentrációk szignifikánsan magasabb értékei mutatkoztak stroke-betegekben, mint a kontrollcsoportban. Mivel a stroke-betegek szignifikánsan idősebbek voltak a kontrollcsoportnál, a két betegcsoport közötti eltérést többszörös logisztikus regresszióval vizsgáltuk. Az életkorhoz és a nemhez történt igazítást követően az SC5b-9 koncentrációk között lévő különbség szignifikáns maradt, azonban a C4d szintekben mutatkozó eltérés elveszítette szignifikanciáját. Az SC5b-9 szintje szignifikáns korrelációt mutatott a stroke súlyosságának fokával, a neurológiai deficit valamint a funkcionális korlátozottság mértékével.

4.2.2. 26 vizsgált beteg közül 22 páciens 24. vagy a 48. órában vett mintáiban érte el a C4d szintek csúcserétekeit; míg a kiindulási értékhez képest csupán 4 beteg esetében volt mérhető csökkenés. Ugyanezen vizsgálati időkben emelkedés volt tapasztalható a C3a és a C5a koncentrációkban 20-20 beteg, a C5b-9 koncentrációt tekintve 19 beteg esetében. A C4d, a C3a és a C5a szintek a felvételt követő 1. napon emelkedtek szignifikáns mértékben. C5b-9 szintek tekintetében az emelkedés nem volt szignifikáns. Azon három páciensnél, akiknél felvételt nem a legmagasabb C5b-9 szinteket detektáltuk, szignifikáns növekedés volt mérhető. A kórházi

felvételnél mért SC5b-9 és C3a értékek között pozitív korrelációt tapasztaltunk, viszont nem volt korreláció a C4d szintek vonatkozásában. A kiindulási SC5b-9, CRP valamint S-100B szintek között nem volt összefüggés.

4.2.3. Meghatároztuk a stroke-betegek MBL2-genotípusát. 17 páciens vad allél (A/A) hordozó volt, 9 beteg heterozigóta az allél variáns típusára (A/0). A C4d és C5b-9 koncentrációk szignifikánsan magasabb értékekkel bírtak MBL2 A/A betegekben a variáns allélt hordozókhöz képest is.

4.2.4. Az S100B, SC5b-9 és a CRP szintek szignifikánsan magasabbak voltak a súlyos stroke-ot (teljes vagy részleges corticalis artériás infarktuszok) elszenvedő betegek, mint az enyhébb (kis corticalis vagy lacunaris infarktusz) eseteknél.

4.2.5. Az SC5b-9 szintek szignifikáns, pozitív korrelációt mutattak az NIH skálával mért neurológiai deficit mértékével, ill. a Rankin skálával értékelt negatív tünetekkel. Az SC5b-9 koncentrációk a Barthel index alapján vizsgált funkcionális negatív tünetek tekintetében fordított korrelációt mutattak, bár a marginális szignifikancia határán. Nyolc emelkedett SC5b-9 koncentrációval (>1µg/ml) bíró beteg közül egy, míg a többi 18 páciens közül 11 beteg bírt a lehető legjobb Barthel index-szel.

4.3.1. A fikolin-2 és fikolin-3 szintek stroke betegek kórházi felvételi, illetve azt követő mintáiban szignifikánsan alacsonyabbnak mutatkoztak összehasonlítva az egészséges-, és beteg kontrollcsoportok értékeivel. CRP szintjeik szignifikánsan magasabbak voltak az egészséges kontrollok felvételtől mintáihoz viszonyítva, de közel megegyeztek a mért értékek a beteg kontrollcsoport szérumaiban mértékekkel. A követő mintákban a CRP szintek szignifikánsan magasabbak értékek voltak mindkét kontrollcsoportban mértékhez képest. A kontrollcsoportok vonatkozásában mind a három változó tekintetében szignifikáns mértékben magasabb értékeket detektáltunk a beteg-kontrollcsoportban, mint az egészségesek esetében, bár a fikolin-3 szintekben tapasztalt különbségek kismértékűek voltak.

4.3.2. A követő mintákban mért fikolin-3 koncentrációk vonatkozásában szignifikáns negatív összefüggést mutattunk ki a stroke súlyosságának felvételtől elvégzett NIH skála indirekt mérései által meghatározott eredményekkel. Az alcsoporthoz fikolin-3 szintjeit összehasonlítva a relatív kedvező prognózissal jellemezhető alcsoporthoz értékei szignifikánsan alacsonyabbnak voltak, mint a kedvezőtlen prognózisú beteg alcsoporthoz mértékek. Ezzel szemben nem találtunk szignifikáns

különbséget a két alcsoport fikolin-2 szintjeit tekintve. Szignifikáns negatív korreláció mutatkozott a fikolin-3 és az S100B-értékek vonatkozásában a követő mintákban. A fikolin-2 szintek nem korreláltak az S100B-koncentrációkkal. A követő mintákból származó CRP értékek szignifikánsan magasabbnak bizonyultak a magas NIH pontokkal jellemezhető betegek szérumaiban; azonban nem találtunk szignifikáns összefüggést az S100B szintekkel. A fikolin-3 szintek alacsonyabbak voltak a Rankin skála alapján kedvezőtlen kimenetelű alcsoport vérmintáiban, azonban csak a követő mintákból származó értékek esetében tapasztaltunk szignifikáns különbséget. Mind a felvételtkori, mind a követő mintákból származó CRP szintek szignifikánsan magasabbak voltak a kedvezőtlen prognózisú beteg alcsoportban a kedvező kimenetellel jellemezhető alcsoporthoz képest. A követő vérmintákban detektált fikolin-3 és CRP értékek szignifikáns mértékben kapcsolódtak a betegség kimenetelével: a kedvezőtlen prognózisú alcsoportban alacsonyabb fikolin-3 és magasabb CRP szinteket mértünk a kedvező prognózissal jellemezhető páciensek értékeihez képest. Hasonló, de csak marginálisan szignifikáns (fikolin-3) vagy enyhe mértékben jelentős (CRP) összefüggést találtunk a felvételtkori minták vizsgálata során. A célból, hogy egyrészt az

alacsony fikolin-3 és magas CRP értékek, másrészt a betegség kedvezőtlen kimenetele között lévő összefüggést alátámaszthassuk, megismételtük elemzésünket a követő szérumból mérve a fikolin-3 és CRP értékeket. A medián érték (16 ug/ml) felett lévő fikolin-3 szinteket magasnak vélelmeztük. A medián érték (7.7 mg/ml) felett mért CRP szinteket emelkedett értékeknek tekintettük.

4.3.4. Az NIH skála pontértéke, az S100B koncentráció magas szignifikanciával korrelációt mutatott a betegség kimenetelét illetően: a kedvezőtlen prognózisú betegek követő mintáiban mért szérumban S100B koncentrációi magasabb értékeket mutattak a kedvező prognózisú páciensek értékeihez viszonyítva.

5. Következtetések

5.1. Kutatásom alapján valószínűsíthető, hogy a C1-INH molekula szabályozási hibája egyensúlyozza a hosszú távú danazol alkalmazásnak tulajdonítható, kiterjedt lipid- és nem a lipid-anyagcsere defektussal összefüggő kockázati tényezőket az atherosclerosis kialakulása tekintetében. A következtetés abból adódik, hogy nem találtunk különbséget a C1-inhibitor hiányos betegek danazol és danazol kezelést nem kapott csoportjaiban sem egymáshoz, sem az egészséges

kontrollokhoz képest a carotis IMT értékek tekintetében, amely értékek normál tartományban voltak. Tehát a komplement-rendszernek szerepe lehet az atherosclerosis patogenezisében szabályozó molekulája, a C1-INH szerin proteáz gátló által.

5.2. Kutatásom eredményei a komplement-rendszer aktivációjának lényegi szerepét támasztják alá az agyi infarktuskorrelált folyamatában. A komplement aktivációs termékek mérése segíthet az akut ischaemiás stroke klinikai prognózisának meghatározásában. Felmerül ischaemiás stroke indikációjában a komplement modulációs terápia lehetséges haszna. Jelenlegi eredményeinknek két lehetséges alkalmazási területe képzelhető el. Az egyik: a komplement aktiváció kiterjedésének mérése azonnal a kórházi felvételt követően prognosztikai faktorként szolgálhat a már meglévő markerek mellett. Stroke-ot követően emelkedett CRP érték mérése szintén javasolt e célból, azonban még nincsenek megfelelő randomizált vizsgálati adatok erre vonatkozóan. Hasonló a helyzet az SC5b-9 mérések esetében is. A másik lehetőség az akut ischaemiás stroke kezelésére vonatkozik. Jelenlegi eredményeink, más kutatócsoportokéval egybehangzóan jelzik, hogy az *in vivo* komplement aktivációt megakadályozó hatóanyagok hasznosak lehetnek az akut ischaemiás stroke

kezelésében, amely feltételezés a legnagyobb fontossággal bírhat, ugyanis eddigiekben nem létezik hatásos és speciális terápia az akut ischaemiás stroke ischaemiás-reperfúziós sérülésének enyhítésére. Számos készítményt – mint pl.: az intravénás gamma-globulin vagy a C1-észteráz inhibitor koncentrátum – már alkalmaznak a klinikai gyakorlatban, mint az in vivo komplement aktiváció down-regulációjára képes ágenseket, továbbá már elérhetőek újonnan kifejlesztett inhibitorok, mint például a monoklonális anti-C5 antitestek.

5.3. Eredményeim alapján a komplement-aktiváció fikolin-mediálta lektin útjai az ischaemiás stroke kórfolyamatában szerepet játszanak, és additív hatással lehetnek a nem komplement-függő inflammatórikus folyamatokra. Kutatásaim során két, egymástól látszólag különböző, de csak részben azonosított neuroinflammatórikus út – a komplement-rendszer lektin útjának fikolin-3 függő aktivációja és a CRP-függő folyamatok – egymástól független módon szerepet töltenek be az akut ischaemiás stroke pathomechanizmusában és kedvezőtlen kimenetelében. Ezen következtetések hozzájárulhatnak az akut ischaemiás stroke új terápiás megközelítéséhez, amely kórkép kezelésére jelenleg meglehetősen szűk terápiás paletta áll rendelkezésünkre.

6. Saját közlemények jegyzéke

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

Szegedi R, Széplaki G, Varga L, Prohászka Z, Széplaki Z, Karádi I, Füst G, Farkas H. Long-term danazol prophylaxis does not lead to increased carotid intima-media thickness in hereditary angioedema patients. *Atherosclerosis*. 2008 May;198(1):184-91. IF: 4.601 (2009)

Szeplaki G, Szegedi R, Hirschberg K, et al: Strong complement activation after acute ischemic stroke is associated with unfavorable outcomes. *Atherosclerosis* 2009, 204:315-320. IF: 4.522 (2009)

Füst G, Munthe-Fog L, Illes Z, Széplaki G, Molnar T, Pusch G, Hirschberg K, Szegedi R, Széplaki Z, Prohászka Z, Skjoedt MO, Garred P. Low ficolin-3 levels in early follow-up serum samples are associated with the severity and unfavorable outcome of acute ischemic stroke. *J Neuroinflammation*. 2011 Dec 29;8:185. IF: 3.827 (2011)

Az értekezéshez kapcsolódó publikációkra vonatkozó összesített impakt faktor: **12,95**

Egyéb közlemények

-

Összesített impakt faktor: **12,95**