

ŠTrombolízis : a trombus cellularis és molekuláris komponenseinek hatása a fibrinolízisre

A 2009-ben elkezdett programunk lényege, hogy fibrinen és vérlemezkén kívül milyen komponensek találhatóak a trombusban és azok, hogyan befolyásolják a fibrinolízist?

Kimutattuk, hogy arteriás trombusban cellularis komponensek közül vörösvértestek és fehérvérsejtek is találhatóak, a molekuláris komponensek közül leukocita elasztáz, vonWillebrand faktor, különböző érfalszármarékok, DNS és hisztonok is jelen lehetnek. Megvizsgáltuk, hogy ezek a komponensek hogyan befolyásolják a fibrin szerkezetét, annak feloldását illetve a fibrinolízis iniciálásában szerepet játszó enzimeket. Eredményeinket a következőkben foglalhatjuk össze röviden.

A vörösvértestek különböző eloszlásban találhatóak és litikus rezisztenciát okozhatnak. Módosíthatják a fibrin strukturát és gátolják a plazminogén aktivációt azáltal, hogy a sejtek trombocita fibrin receptorához hasonló szerkezeten keresztül kötődnek a fibrinhez (Wohner N, Sótonyi P, Machovich R Szabó L, Tenekedijev K, Silva M.M.C.G, Lonstaff C and Kolev K (2011): Lytic resistance of fibrin containing red blood cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 31: 2306-2313. IF: 7.21). A vörösvértestek különböző eloszlása magyarázhatja a betegek eltérő reakcióit a fibrinolítikus terápia során.

Más kísérletek azt jelzik, hogy a fibrin feloldását hátráltathatja a mechanikai stressz azáltal, hogy a fibrin feszülése gátlólag hat a plazminogén aktivációra (Varju I, Sótonyi P, Machovich R, Szabó L, Tenekedijev K, Silva MMCG,

Longstaff C and Kolev K (2011): Hindered dissolution of fibrin formed under mechanical stress. *J. Thromb. Haemost.* 9: 979-986 IF: 6, 069).

Erre a közleményünkre már commentary hivatkozás is történt: (Weisel J.W. Stressed fibrin lysis. *J. Thromb. Haemost.* 9: 977-8).

Ami a neutrofil granulocitákat illeti korábbi eredményeink azt jelzik, hogy ezek a sejtek mind trombotikusok, mind fibrinolitikusok is lehetnek.

Ezeket a lehet ségeket tovább vizsgáltuk. Azt találtuk, hogy az arteriás human trombus feloldásában a leukocita elasztáz jelent s szerepet játszhat és az függ a vérlemezkét l is, mert azok hasonlóan a plazmin függ lízishez, stabilizálhatják a trombuszt a sejt-függ fibrinolízisben is. (Rábai Gy, Szilágyi N, Sótonyi P, Kovalszky I, Szabó L, Machovich R and Kolev K. (2010): Contribution of neutrophil elastase to lysis of obliterating thrombi in the context of their platelet and fibrin content. *Thromb. Res.* 126.2: 94-101. IF: 2,406)

A vérlemezke adhéziója az érfal mediájához egy nagyságrenddel nagyobb lesz, ha az ér falát neutrofil elasztázzal vagy matrix metalloproteinázzal kezeljük. Az érfalban történ morfológiai változásokat atomer mikroszkóppal és scanning elektron mikroszkóppal mutattuk ki (Wohner N, Keresztes Z, Sótonyi P, Szabó L, Komorowicz E, Machovich R and Kolev K (2010): Neutrophil granulocyte-dependent proteolysis enhances platelet adhesion to the arterial wall under high-shear flow. *J. Thromb. Haemost.* 8: 1624-1631. IF: 6,069).

A vonWillebrand faktorról kimutattuk, hogy bár a plazminnak lehet gyenge szubsztrátja (a fibrinogénhez képest) mégis megvédi a fibrinogént a plazmin emésztését l, a fibrinogén alvadóképes marad és adhezív képességét is megtartja a vérlemezke gazdag trombusban (Tanka-Salamon A, Kolev K, Machovich R and Komorowicz E (2010): Proteolytic resistance conferred to fibrinogen by von Willebrand factor. *Thromb Haemost.* 103: 291-298. IF: 4,451) és (Wohner N, Kovács A, Machovich R and Kolev K. (2012): Modulation of the von Willebrand factor-dependent platelet adhesion through alternative proteolytic pathway. *Thromb. Res.* 129: 41-46. IF: 2.40).

Kísérletek a fibrinolízis szabályozására vonatkozóan azt mutatják, hogy a fibrinolízis függ a fibrin kiindulási szerkezetétől, ami változik az időben és ez befolyásolja a tPA (plazminogén aktivátor) és a fibrin kölcsönhatását (Longstaff C, Thelwell C, Williams SC, Silva MMCG, Szabó L and Kolev K (2011): The interplay between tissue plasminogen activator domains and fibrin structures in the regulation of fibrinolysis: kinetic and microscopic studies. *Blood* 117: 661-668 IF: 10,555).

Tanulmányoztuk azt is, hogy az atherosclerotic plakkból proteázok hatására felszabaduló érkomponensek, hogyan befolyásolják a fibrinolízist. Azt találtuk, hogy az extracelluláris matrix komponensei befolyásolják a fibrin kémiai és mechanikai stabilitását (Rottenberger Z, Komorowicz E, Szabó L, Bóta A, Varga Z, Machovich R, Longstaff C, Kolev K (2012): Lytic and mechanical stability of clots composed of fibrin and blood vessel wall components. *J. Thromb. Haemost.* In press. IF: 6,069).

A DNS és hisztonok hatásának vizsgálatában elért eredmények publikálása most van el készületben.

A négy év eredményei 8 folyóiratban kerültek publikációra, amelyek összesített impact faktora: 45.

A közleményeknél kért eljárást teljesíteni nem lehet, mivel a szerverre már a korábbi években feltett absztraktokat levenni nem lehet.