

Új prognosztikai markerek és a gyulladásos válasz szerepe a krónikus szívelégtelenség patomechanizmusában

Doktori tézisek

Dr. Gombos Tímea

Semmelweis Egyetem
Molekuláris Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Prohászka Zoltán, az MTA doktora

Hivatalos bírálók:

Dr. Nyolczas Noémi, főorvos Ph.D.

Dr. Molnár Miklós Zsolt, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Oláh Imre egyetemi tanár, az MTA doktora

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Holub Marianna tudományos munkatárs, Ph.D.

Dr. László Zoltán osztályvezető főorvos, Ph.D.

Budapest
2010.

1. Bevezetés

A krónikus szívelégtelenség komplex klinikai szindrómájában a szív pumpafunkciójának csökkenése következtében krónikus pangás, perfúziócsökkenés, hypoxia és elektrolitzavar alakul ki, mely hosszútávon többszervi elégtelenséghez vezet. Már a betegség kezdeti szakában aktiválódik a neurohormonális rendszer, vazoaktív és natriuretikus fehérjék termelődnek, később romlik a vese- és a májfunkció. Az ödéma és az érfalfeszülés révén károsodik az endothel funkció, a sejsérülés következtében stressz válasz alakul ki és aktiválódik az immunrendszer. Az említett folyamatokat jellemző paraméterek hasznos biomarkerek lehetnek, melyek elősegíthetik a betegség patomechanizmusának megértését, a terápiás útvonalak meghatározását és prognosztikus értékkel bírhatnak.

1.1. Szisztémás gyulladás

A betegségben megfigyelhető immunaktiváció és szisztémás gyulladás hátterében a szív direkt cytokin termelése és az oxidatív stressz állhat. Az endotoxin hipotézis szerint a betegekben megfigyelhető ödémás bélfalnak fokozott a permeabilitása, így nagy mennyiségű bakteriális endotoxin jut a keringésbe, mely szintén hozzájárul a gyulladásos válasz kiváltásához. Jól ismert a neurohormonális rendszer és az immunrendszer közötti kapcsolat, a renin-angiotenzin-, valamint az adrenerg rendszer aktivációja és a mérsékelt paraszimpatikus tónus szerepet játszik a szívelégtelenekben megfigyelt szisztémás gyulladás kialakulásában. A gyulladás jelentős szerepet játszik a betegség patomechanizmusában, hiszen kontraktilis diszfunkcióhoz vezet és fokozza a myocardialis remodellinget, ezen kívül hozzájárul az anémia és a cardialis cachexia kialakulásához és fokozza az endothel diszfunkciót. Ennek megfelelően a gyulladást jellemző paraméterek, például a gyulladásos cytokinek (tumor nekrosis faktor alfa (TNF- α), szolúbilis TNF receptorok (sTNF-R), interleukin 6 (IL-6)) szintjei összefüggést mutatnak a betegség súlyosságával és prediktív értékkel bírnak a betegség kimenetele szempontjából.

1.2. Vazoaktiváció

Ismert, hogy szívelégtelenségben az érfejlés következtében megemelkedik a vazoaktív fehérjék koncentrációja. Legismertebb a B-típusú natriuretikus peptid (BNP), illetve a hormonnal ekvimolaris mennyiségben termelődő N-terminalis-proBNP (NT-proBNP). A két paraméter jelenleg a legszélesebb körben használ diagnosztikus és prognosztikai marker.

Az endothelin-1 (ET-1) az egyik legerősebb vazokonstriktor fehérje, amely komplex, pleiotrop hatása révén hozzájárul a szívelégtelenség progressziójához. Krónikus szívelégtelenségben szenvedők szérumban magasabb az ET-1 koncentrációja, mint egészségesekben és mért értéke jól korrelál a tünetekkel valamint a hemodinamikai súlyossággal. Metodikai újítások révén a közelmúltban lehetővé vált az ET-1 szint megbízható meghatározása az előhormonából lehasadó C-terminális-proET-1 mérésén keresztül. A CT-proET-1 biztató prognosztikai marker, azonban az eddigi eredmények ellentmondóak, további validálást igényelnek.

Az adrenomedullin (ADM) vazodilatatív hatású fehérje, mely szerteágazó hatásokkal rendelkezik, sejtes kísérletek szerint, az ET-1-hez hasonlóan, több ponton kapcsolódik az immunrendszerhez. Emelkedett szintjét írták le például magas vérnyomás, akut myocardialis infarktus és szívelégtelenség esetén. Az ADM megbízható meghatározására is lehetőség nyílt, az egyik inaktív előalak fragmentjének, az mid-regionális-proADM-nek (MR-proADM) mérésén keresztül.

1.3. A 70 kDa molekulatömegű hő sokkfehérjék (Hsp70)

A Hsp70 család tagjai dajkafehérjeként (molekuláris chaperon) működnek, fontos szerepet játszanak a fehérjeszintézisben, a sejtet ért stressz esetén fokozódik expressziójuk. A Hsp elsősorban intracelluláris fehérje, azonban nem teljes mértékben tisztázott módon extracellulárisan is megtalálható (szolúbilis Hsp70 – sHsp70). Irodalmi adatok szerint, a sHsp70 az ősi veszély jeleként képes aktiválni az immunrendszert, tehát cytokinként és chaperonként is működhet, amit „chaperokine” aktivitásnak neveztek el. A sHsp70 akár

egészséges emberek szérumában is megtalálható, de szintje fizikai megterhelés, trauma, érbetegség, preeclampsia és szívelégtelenség fennállása esetén is fokozódik.

A fő hő-indukálható Hsp70-et a 6-os kromoszómán található két gén kódolja, a *HspA1A* és a *HspA1B*. A két génnek számos polimorfizmusa ismert, a Hsp70 funkciójára és a szervezet stressz toleranciájára potenciálisan két gén polimorfizmus lehet hatással: a *HspA1B* A(+1267)G és a *HspA1L* C(+2437)T. A polimorfizmusok és a sHsp70 szint közötti kapcsolat nem ismert, irodalmi adatok szerint azonban a G és a C allél jelenléte bizonyos betegségeknél súlyosabb lefolyással társul, a szívelégtelenségben betöltött szerepüket még nem vizsgálták.

1.4. *A von Willebrand faktor és hasító proteáza*

A von Willebrand faktor (VWF) fontos szerepet tölt be a hemosztázisban, főképpen az endothel sejtek Weibel-Palade testeiben raktározódik, az endothel diszfunkció legismertebb markere. Az érett, szecernálódó VWF egy multimer glikoprotein, thrombogenitása a multimer mértével arányosan nő. A VWF multimereket a plazmában megtalálható enzim, az ADAMTS13 proteáz hasítja érett faktorrá, melyet a máj és az endothelsejtek termelnek. Az ADAMTS13 mozaikszó az „a disintegrin and metalloprotease with thromobspondin type 1 motif, 13” megnevezésből alakították ki. Az ADAMTS13 funkcionális vagy tényleges hiányában a felszaporodott mennyiségű nagy méretű VWF multimerek fokozzák a véralavadási hajlamot.

Irodalmi adatok szerint krónikus szívelégtelenségben az endotheliális diszfunkció következtében megemelkedik a VWF szintje, szoros pozitív korrelációt mutat a betegség súlyosságával és prognosztikus értékkel bír. Feltételezhető, hogy a VWF szint növekedése is hozzájárul a szívelégtelenségben megfigyelhető thromboemboliás szövődmények kialakulásához. A VWF multimer szerkezetéből adódóan funkcióját jelentősen befolyásolja az ADAMTS13 aktivitás, azonban nem rendelkezünk adatokkal a szívelégtelenségekben esetlegesen fennálló változásairól.

2. Célkitűzés

Egy részletesen jellemzett, krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegpopuláció követéses vizsgálatával az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

1, Milyen prognosztikai értékkel bír az MR-proADM és a CT-proET-1 szívelégtelenségben a mortalitást és morbiditást illetően, a „gold standardként” elfogadott NT-proBNP-hez képest?

A szívelégtelenséggel foglalkozók körében folyamatos az igény a megbízható diagnosztikus és prognosztikus biológiai markerek iránt, amelyek segítik a klinikai döntéshozatalt és irányíthatják a terápiát. Az utóbbi években az NT-proBNP töltötte be ezt a szerepet, azonban az egyetlen marker alapján végzett rizikó besorolásnak bizonyos korlátai lehetnek, ezért újabban igény merült fel a több markeren alapuló stratégiák kidolgozására, amit a közelmúlt metodikai újításai is lehetővé tettek. Célunk volt, hogy meghatározzuk az adrenomedullin és az endothelin-1 kapcsolatát a szívelégtelenség súlyosságával, és felmérjük az MR-proADM és a CT-proET-1 prediktív értékét a túlélés és a rehospitalizáció vonatkozásában.

2, Milyen biológiai kapcsolatokkal rendelkezik az NT-proBNP, az MR-proADM és a CT-proET-1 a krónikus szívelégtelenségben?

Egy biomarker tulajdonságának megismeréséhez és funkciójának megértéséhez feltétlenül szükséges annak meghatározása, hogy az adott fehérje *in vivo* milyen összefüggéseket mutat a beteg egyént és a betegséget jellemző főbb klinikai és laboratóriumi paraméterekkel. Célul tűztük ki a három peptid biológiai korrelációinak felmérését szívelégtelenségben.

3, Fennáll-e a szívelégtelenség súlyosságától független, szoros összefüggés a gyulladás és a vazoaktív fehérjék (MR-proADM és CT-proET-1) szintje között?

Állatmodellekben és sejtes vizsgálatok során tett megfigyelések alapján feltételezhető, hogy az ADM és az ET-1 termelését befolyásolják a gyulladásos citokinek, valamint a két vazoaktív peptid immunmoduláló hatásokkal rendelkezik. A gyulladás és a vazoaktív molekulák közötti kölcsönös reguláció megléte újabb útvonalat jelenthet a szívelégtelenségben kialakuló szisztémás

gyulladásához, valamint egyike lehet a betegség progressziójához vezető örögi körnek. Legjobb tudásunk szerint humán, szívelégtelenek körében végzett klinikai vizsgálatban még nem tanulmányozták a betegség súlyosságát is figyelembe véve a gyulladásos markerek és a két vazoaktív peptid kapcsolatát, ezért célunk volt, hogy statisztikai modellek segítségével feltárjuk ezt a kapcsolatot.

4, Kimutatható-e kapcsolat a stresszválasz (sHsp70 szint) és a szívelégtelenség között, illetve a magas sHsp70 szint összefügg-e a mortalitással és a morbiditással?

Az irodalmi adatok szerint eddig egy munkacsoport határozta meg humán vizsgálat során a sHsp70 szintjét krónikus szívelégtelenségben. Eredményeik szerint a betegség súlyosságával párhuzamosan nő a sHsp70 koncentrációja, de a túléléssel nem mutat összefüggést. Célunk volt a stresszválasz plazmamarkerének vizsgálata, hogy megállapítsuk, valóban létezik-e összefüggés a szívelégtelenség súlyosságával és a prognózissal.

5, Van-e összefüggés a HspA1B A(1267)G, valamint a HspA1L C(2437)T polimorfizmus és a szívelégtelenség súlyossága vagy kimenetele között? Mutatnak-e kapcsolatot a fenti polimorfizmusok a sHsp70 szintekkel?

A 70kDa-os Hsp-t kódoló gének polimorfizmusai és a szívelégtelenség súlyossága közötti kapcsolatra vonatkozóan nem rendelkezünk adatokkal. Szintén nem ismert, hogy a két polimorfizmus milyen hatással van a gén termékének, a Hsp70-nek a szérumszintjére. Ez utóbbi azért is lényeges, mert összefüggés esetén a polimorfizmus és a kórképek lefolyása közötti kapcsolatok ok-okozati tulajdonságára utalna. Célunk volt tehát a két polimorfizmus allélfrekvenciájának meghatározása, és a betegség súlyosságával, kimenetelével illetve a sHsp70 szinttel mutatott összefüggéseik tanulmányozása.

6, Van-e korreláció a sHsp70 és a gyulladás markerei között? A sHsp70 szintje milyen biológia összefüggésekkel rendelkezik krónikus szívelégtelenség esetén?

A sHsp70 mint a celluláris stressz markere hozzájárulhat a krónikus szívelégtelenségben kialakuló szisztémás gyulladásához. Szívelégtelenekben

kevés adattal rendelkezünk a cytokinek és a sHsp70 szintje közötti összefüggésekről. A sHsp70 koncentráció növekedés lehetséges okainak megismerése céljából fontosnak tartottuk a sHsp70 klinikai és laboratóriumi paraméterekkel mutatott egyéb korrelációinak tanulmányozását.

7, Eltér-e a VWF és az ADAMTS13, a VWF hasító proteáz, aktivitása szívelégtelenségben szenvedőkben az egészségesekben mért értékhez képest?

A szívelégtelenségben megfigyelhető thromboemboliás szövődmények hátterében állhat az endothel diszfunkció következtében kialakuló VWF szint növekedés, azonban egyáltalán nem ismert, hogy az ADAMTS13 aktivitás, és ezáltal a klinikailag feltehetően informatívabb ADAMTS13 aktivitás/VWF:Ag hányados hogyan módosul a betegség során. Célul tűztük ki, hogy elsőként meghatározzuk az ADAMTS13 aktivitást krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegekben.

8, Milyen biológiai összefüggései vannak szívelégtelenségben a VWF-nak és az ADAMTS13 aktivitásnak? Hogyan alakul a két fehérje szintje a betegség súlyosságának függvényében?

A VWF:Ag koncentráció valamint az ADAMTS13 aktivitás szabályozásának megértéséhez és a szívelégtelenségben megfigyelt változásaikat okozó tényezők felméréséhez fontosnak tartottuk a klinikai és laboratóriumi paraméterekkel mutatott összefüggéseik vizsgálatát.

9, Rendelkezik-e az ADAMTS13/VWF hányados prognosztikai értékkel a mortalitás, a rehospitalizáció és a thromboemboliás szövődmények tekintetében?

Ismert, hogy szívelégtelenségben magas VWF szint esetén kedvezőtlenebb túlélésre számíthatunk, azonban kevés adattal rendelkezünk a szívelégtelenségben kialakuló thromboemboliás szövődmények és a VWF kapcsolatáról. Az ADAMTS13 biológiai funkciója miatt feltételeztük, hogy az ADAMTS13 aktivitás mind a mortalitás, mind a morbiditás tekintetében javítja a VWF prediktív értékét. Célul tűztük ki ezen hipotézisünk vizsgálatát.

3. Módszerek

A Semmelweis Egyetem III.sz. Belgyógyászati Klinikájának fekvőbeteg osztályáról és kardiológiai szakrendeléséről konzekutív módon gyűjtöttük a krónikus, manifeszt bal kamrai szisztolés szívelégtelenségben szenvedő, 45 százaléknál kisebb bal kamrai ejekciós frakciójú betegeket. 2005 és 2007 között 194 (145 [74,7%] férfi) beteget vontunk be, a betegek klinikai és laboratóriumi leleteiből részletes adatbázis, valamint vérvételt követően szérum-, plazma- és DNS-bank készült. A betegeket prospektív módon követtük, egy éves követési idő elteltével felmértük a halálozást, a szívelégtelenség súlyosbodása miatti rehospitalizáció és a thromboemboliás szövődmények gyakoriságát.

A -80°C fokon tárolt szérum, valamint plazma mintákból ELISA (Enzyme-Linked Immun Sorbent Assay) technikán alapuló gyári kittel határoztuk meg a TNF- α , IL-6, sTNF-R, sHsp70, VWF:Ag és NT-proBNP szinteket. Az ADM és az ET-1 koncentrációjának meghatározásához az előalakokból lehasadó, az aktív hormonnal azonos moláris mennyiségben termelődő stabil MR-proADM és CT-proET-1 plazmaszintjét a BRAHMS Kft. (Hennigsdorf, Németország) mérte immun-luminometrián alapuló technikával. Az ADAMTS13 aktivitás meghatározása fluorescens quenching szubsztrát (FRETs-VWF-73) hasításából eredő fluoreszcencia kinetikus mérésével történt. A *HspA1B* és a *HspA1L* gének egy pontos polimorfizmusát restriktív fragmentum hosszúság polimorfizmuson alapuló módszerrel határoztuk meg.

A statisztikai analízis és az adatábrázolás STATISTICA (StatSoft Inc., Tulsa, Amerikai Egyesült Államok), SPSS (SPSS Inc., Chicago, Amerikai Egyesült Államok), MedCalc (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium), illetve Prism for Windows (GraphPad Software, San Diego, Amerikai Egyesült Államok) programok használatával készült. A statisztikai tesztek kétoldalasan végeztük, a próbák eredményét $p < 0,05$ értékeke esetén tekintettük szignifikánsnak.

4. Eredmények

A betegeket súlyosság alapján két csoportra osztva (NYHA I-II és NYHA III-IV), azt tapasztaltuk, hogy a súlyosabb betegek között, az irodalmi adatoknak megfelelően, szignifikánsan magasabb a gyulladási paraméterek szintje, rosszabb a vesefunkció, csökkent a máj szintetikus kapacitása, magasabb a vazoaktív fehérjék koncentrációja (NT-proBNP, MR-proADM, CT-proET-1), magasabb a sHsp70 és a VWF szint, az ADAMTS13 aktivitás viszont szignifikánsan alacsonyabb. A követési idő alatt 36 beteg halt meg és 41 beteg került a szívelégtelenség progressziója miatt kórházba (együttesen 'esemény' vagy 'kombinált végpont'). Az eseményes és az eseménymentes túlélők között a súlyosság szerinti bontásban megfigyeltekhez hasonló különbségeket találtunk.

Az MR-proADM és CT-proET-1 szint szoros pozitív korrelációt mutatott a betegség súlyosságát jelző paraméterekkel (Kruskal-Wallis ANOVA $p < 0,00001$). Magas vazoaktív peptid szinttel rendelkező betegekben a súlyos betegség relatív rizikója az MR-proADM esetén nyolcszoros (RR=8,09 [CI 3,6-18,2]), míg a CT-proET-1 esetén majdnem hatszoros (RR=5,71 [CI 2,6-12,5]) volt az alacsony vazoaktív peptid koncentrációjú betegekhez képest. Eredményeink szerint az MR-proADM és a CT-proET-1 szoros pozitív korrelációt mutatott a gyulladási paraméterekkel (CRP, TNF- α , sTNF-R, IL-6), és az összefüggés akkor is szignifikáns maradt, ha többszörös lineáris regressziós modellekben a betegség súlyosságát jellemző paraméterekre illesztettünk. Az egyéves túlélés és az egyéves eseménymentes túlélés előrejelzésekor az MR-proADM és a CT-proET-1 szintek ROC görbéi a 'gold standardnak' számító NT-proBNP szinttel hasonló görbe alatti területtel rendelkeztek. A főbb klinikai paramétereket tartalmazó többváltozós Cox modellekben a magas MR-proADM és a magas CT-proET-1 is szignifikáns prediktív értékkel bírt a kombinált végpont, illetve a halálozás tekintetében ($HR_{MR-proADM}$ 1,50 [CI 1,23-1,82], $HR_{CT-proET-1}$ 1,65 [CI 1,23-2,34]). A modellek akkor is szignifikánsak maradtak, ha az NT-proBNP szintre is illesztettünk ($HR_{MR-proADM}$ 1,32 [CI 1,05-1,65], $HR_{CT-proET-1}$ 1,46 [CI 1,01-2,11]).

A sHsp70 szint szoros pozitív korrelációt mutatott a betegség súlyosságát jellemző paraméterekkel (Spearman rank korreláció, Kruskal-Wallis ANOVA $p < 0,005$). A Hsp70 gén polimorfizmusát vizsgálva a betegeket két-két csoportra osztottuk a *HspA1B* G allél és a *HspA1L* C allélt hordozás alapján. A betegcsoportok nem különböztek egymástól a betegség súlyossága, a sHsp70 szint tekintetében. Megfigyeltük azonban, hogy a NYHA IV stádiumú betegekben a *HspA1B* G allél hordozók esetében a sHsp70 szintje szignifikánsan magasabb, mint a NYHA 1-es stádiumú betegekben (faktoriális ANOVA, $p < 0,008$). Cox regressziós analízisek során a sHsp70 szint sem a halálozás, sem a kombinált végpont tekintetében nem rendelkezett prediktív értékkel. Betegpopulációnkban a sHsp70 szint a legszorosabban a sejtszétérés markereivel mutatott szoros korrelációt (γ GT, LDH, $p < 0,001$ $r > 0,25$), míg a várttal ellentétben a gyulladásos cytokinokkal nem mutatott összefüggést (TNF- α , IL-6, CRP, $r < 0,16$).

Eredményeink szerint az ADAMTS13 aktivitás szívelégtelen betegekben csökkent (76,7%, SD 27,6%, 100% az egészségesekben mért érték). Az ADAMTS13 aktivitás szoros negatív összefüggést mutatott a betegség súlyosságával, míg a VWF ellenkezőképpen, pozitívan korrelált. Többváltozós Cox regressziós modellekben a klinikailag releváns, az ADAMTS13 és a VWF közötti egyensúlyt jellemző ADAMTS13/VWF hányados független, szignifikáns előrejelzője a követési idő alatt bekövetkező eseményeknek (HR 1,94 [CI 1,3-2,89]. A követési idő alatt thromboemboliás vagy vascularis szövődményeket elszenvedő betegek körében szignifikánsan alacsonyabb volt a bevételi ADAMTS13 aktivitás ($p = 0,012$). Az ADAMTS13 legszorosabban a máj funkcionális kapacitását jellemző paraméterekkel mutatott szoros pozitív összefüggést (albumin, összfehérje $r > 0,25$ $p < 0,003$).

5. Következtetések

1, A magas MR-proADM és a magas CT-proET-1 az eddig széles körben használt NT-proBNP szinttel azonos prediktív értékkel rendelkezik a halálozás, valamint a halálozást és rehospitalizációt magába foglaló kombinált végpont előrejelzésekor. A CT-proET-1 a mortalitás, az MR-proADM a kombinált végpont tekintetében rendelkezik az NT-proBNP-nél magasabb prediktív értékkel. Mindkét vazoaktív peptid hasznos, új prognosztikai marker lehet.

2, Az MR-proADM és a CT-proET-1-szintek szoros összefüggést mutatnak a szívelégtelenség súlyosságát jellemző változókkal, ezáltal alkalmas biomarkernek tűnnek. További vizsgálatokat követően, az NT-proBNP-hez hasonlóan segíthetik a betegség diagnózisát, a betegek követését és a terápia irányítását. Az életkorral, a vesefunkcióval, és esetlegesen a testtömeg-indexszel mutatott összefüggésük azonban óvatosságra int általánosított felhasználásukat illetően.

3, Az MR-proADM és a CT-proET-1 a szívelégtelenség súlyosságát jellemző klinikai tényezőktől függetlenül is szoros összefüggést mutat a szisztémás gyulladás markereivel. A vazoaktív fehérjék és a gyulladásos folyamatok között fennálló kölcsönös reguláció jelentős szereppel bírhat a szívelégtelenség progressziójában.

4, A szérum Hsp70 koncentrációja a szívelégtelenség progressziójával korreláló módon emelkedik a betegségben, a súlyosság független markere. A mortalitás és a morbiditás szempontjából nem rendelkezik prediktív értékkel.

5, A *HspA1B A(1267)G*, valamint a *HspA1L C(2437)T* genetikai polimorfizmusok nem mutatnak összefüggést a szívelégtelenség súlyosságával és a betegség kimenetelével. Nincsen primer összefüggés a sHsp70 szint és a két polimorfizmus allélgyakorisága között, azonban a *HspA1B (+1267) G* allél hordozása és az előrehaladott szívelégtelenség szignifikánsan magasabb sHsp70 szinttel jár, mint az egyéb konstellációk.

6, Szívelégtelenségben a sHsp70 szint nem mutat szoros korrelációt a gyulladásos paraméterekkel, azonban szignifikáns összefüggés áll fenn a sejt- és

szövetsérülésre utaló változókkal. A sHsp70 a sejt integritás károsodásának markere lehet.

7, A VWF szintje krónikus szívelégtelenség esetén megemelkedik, míg az VWF hasító proteáz, az ADAMTS13, aktivitása csökken az egészségesekhez képest. Ezáltal a két komponens közötti kényes egyensúly felborul, az ADAMTS13 aktivitás és a VWF hányadosa a betegség progressziójával párhuzamosan jelentősen csökken. Mind a két változó és hányadosuk szoros korrelációban áll a betegség súlyosságát jelző paraméterekkel.

8, A szívelégtelenségben az ADAMTS13 aktivitás legerősebben a máj szintetikus kapacitását jellemző paraméterekkel mutat korrelációt, nem áll erős kapcsolatban az akut-fázis fehérjékkel, amely arra utalhat, hogy a betegségben a fehérje termelésének károsodása vezethet az aktivitás csökkenéséhez. A VWF a gyulladás és az endothel diszfunkció markereivel függ össze a legerősebben.

9, Szívelégtelenségben az alacsony ADAMTS13/VWF hányados szignifikáns és független prediktora a mortalitásnak és a rehospitalizációnak, prediktív értéke meghaladja a VWF-ét. A thromboemboliás szövődményeket elszenvedő betegekben szignifikánsan alacsonyabb az ADAMTS13 aktivitása. Eredményeink arra utalnak, hogy az ADAMTS13 aktivitás és a VWF szint változása szerepet játszhat a szívelégtelenségben megfigyelhető thromboemboliás szövődmények kialakulásában.

6. Saját publikációk jegyzéke

6.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

- 1, Gombos T, Förhécz Z, Pozsonyi Z, Jánoskúti L, Prohászka Z. Interaction of serum 70-kDa heat shock protein levels and HspA1B (+1267) gene polymorphism with disease severity in patients with chronic heart failure. Cell Stress Chaperones. 2008 Summer;13(2):199-206. IF:2,238 (2008)
- 2, T. Gombos, Z. Förhécz, Z. Pozsonyi, S. Walentin, J. Papassotiriou, J. Kunde, N.G. Morgenthaler, L. Jánoskúti, Z. Prohászka. Adrenomedullin and endothelin-1 are related to inflammation in chronic heart failure Inflamm Res. 2009 Jun;58(6):298-305. IF: 1,457 (2008)
- 3, T. Gombos, V. Makó, L. Cervenak, J. Papassotiriou, J. Kunde, J. Hársfalvi, Z. Förhécz, Z. Pozsonyi, G. Borgulya, L. Jánoskúti, Z. Prohászka: Levels of von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) activity predict clinical events in chronic heart failure Thromb Haemost 2009 Sep;102(3):573-80. IF: 3,803 (2008)

6.2. A disszertációtól független közlemények

- 1, Gombos T, Kertész K, Csíkos A, Söderhamn U, Söderhamn O, Prohászka Z. Nutritional form for the elderly is a reliable and valid instrument for the determination of undernutrition risk, and it is associated with health-related quality of life. Nutrition Research 2008 Feb;28(2):59-65. IF:0,866 (2008)
- 2, L. Jakab, J. Laki, K. Sallai, Gy. Temesszentandrás, T. Pozsonyi, L. Kalabay, L. Varga, T. Gombos, B. Blaskó, A. Bíró, H.O. Madsen, J. Radics, P. Gergely, G. Füst, L. Czirják, P. Garred and B. Fekete: Association between early onset and organ manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE) and a down-regulating promoter polymorphism in the MBL2 gene Clin Immunol. 2007 Dec;125(3):230-6. IF: 3,551 (2007)
- 3, Széplaki G, Hirschberg K, Gombos T, Varga L, Prohászka Z, Dósa E, Acsády G, Karádi I, Garred P, Entz L, Füst G. Early complement activation follows eversion carotid endarterectomy and correlates with the time of clamping of the carotid artery. Mol Immunol. 2008 Jun;45(11):3289-94. IF:3,555 (2008)
- 4, Széplaki G, Szegedi R, Hirschberg K, Gombos T, Varga L, Karádi I, Entz L, Széplaki Z, Garred P, Prohászka Z, Füst G. Strong complement activation after acute ischemic stroke is associated with unfavorable outcomes. Atherosclerosis. 2009 May;204(1):315-20. IF:4,601 (2008)
- 5, B. Pazár, P. Gergely Jr, Z.B. Nagy, T. Gombos, É. Pozsonyi, K. Rajczy, Z. Balogh, K. Sevcic, I. Orbán, P. Szodoray, G. Poór. Role of HLA-DRB1 and PTPN22 genes in susceptibility to juvenile idiopathic arthritis in Hungarian patients. Clin Exp Rheumatol. 2008 Nov-Dec;26(6):1146-52. IF:2,364(2008)

- 6, Attila Molvarec, János Rigó Jr, Tamás Bőze, Zoltán Derzsy, László Cervenak, Veronika Makó, Tímea Gombos, Zoltán Prohászka. Association of increased plasma von Willebrand factor antigen levels but normal von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) activity within preeclampsia
Thromb Haemost. 2009 Feb;101(2):305-11. IF:3,803 (2008)
- 7, K. Hirschberg, T. Gombos, E. Dósa, A. Somorjai, Á. Szilágyi, G. Szabó, G. Füst, L. Entz: Association between Estrogen Receptor α Gene Polymorphisms and Early Restenosis after Eversion Carotid Endarterectomy and Carotid Stenting
Atherosclerosis. 2009 Sep;206(1):186-92. IF:4,601 (2008)
- 8, Gergely P Jr, Pazár B, Nagy ZB, Gombos T, Rajczy K, Balogh Z, Orbán I, Sevcic K, Poór G. Structural Polymorphisms in the Mannose-Binding Lectin Gene Are Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis
J Rheumatol. 2009 Apr;36(4):843-7. IF:3,282 (2008)
- 9, Zsolt Förhécz; Tímea Gombos; Gábor Borgulya; Zoltán Pozsonyi; Zoltán Prohászka, Lívia Jánoskúti: Red cell distribution width in heart failure: Prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function and nutritional state
Am Heart J. 2009 Oct;158(4):659-66. IF:4,285 (2008)

7. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretném köszönetemet kifejezni témavezetőmnek, Prohászka Zoltán Professor Úrnak nem csak azért, hogy munkámat irányította és maximálisan segítette, hanem, hogy megelőlegezett bizalmával egyáltalán lehetővé tette, hogy nekikezdjek. Hálával tartozom, amiért megszerettette velem a kutatói munkát, és általa megismerhettem annak kreatív és izgalmas oldalát. Köszönöm mindemellett a baráti beszélgetéseket és hálás vagyok rokonlelkűségéért.

Köszönettel tartozom Füst György Professor Úrnak, hogy hasznos tanácsaival és értékes észrevételeivel segítette munkámat, hogy mindig példát mutatott optimizmus, kitartás és szorgalom terén valamint, hogy példáján megismerhettem mekkora áldás, ha az ember szereti a munkáját.

Hálával tartozom Karádi István Professor Úrnak a lehetőségért és köszönöm Jánoskúti Livia Docens Asszonynak, Dr. Förhécz Zsoltnak és Dr. Pozsonyi Zoltánnak és a kardiológiai osztály munkatársainak, hogy a klinikai oldalról megteremtették munkám feltételeit, hogy aktív közreműködésükkel és segítségükkel megvalósulhatott a vizsgálat.

Külön köszönöm kollégáimnak, Dr. Szilágyi Ágnesnek, Makó Veronikának, Dr. Széplaki Gábornak valamint Dr. Blaskó Bernadettnek és Dr. Borgulya Gábornak hogy aktívan hozzájárultak a munka megvalósításához.

Hálásan köszönöm Szigeti Antalnénak, Dóczy Andrásnének, Kovács Margitnak és Nagyné Vers Máriának a laborban nyújtott állhatatos és kimeríthetetlen segítséget és Holeczky Rudolfnének kedvességét és hogy oly sok terhet levett a vállamról.

Köszönet illeti Dr. Cervenak Lászlót, Dr. Varga Liliant és Dr. Farkas Henriettet értékes észrevételeik és javaslataik miatt. Továbbá hálával tartozom a Kutatólaboratórium összes munkatársának, hogy vidám társaságukban oly gyorsan telhetett az idő: Schäffer Gyulának, Dr. Kiszél Petrának, Bánlaci Zsófiának, Aladzsity Istvánnak, Dr. Doleschall Mártonnak és Dr. Bíró Adriennek.

Szeretnék köszönetet mondani a vizsgálatban résztvevő betegeknek, hogy önzetlenül vállalták a kellemetlenségeket.

Végezetül szeretném hálásan megköszönni a háttérrel biztosító barátaimnak és családomnak, különösképpen Szüleimnek, Nagymamának és kiváltképp Férjemnek a sok szeretetet, türelmet, támogatást és biztatást.