

Az artériás thrombusszerkezet molekuláris és klinikai determinánsai

Kovács András

Orvosi Biokémiai Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest

A thrombus összetétele meghatározza az acut myocardialis infarctus (AMI) és a perifériás arteriás betegség terápiájának kimenetelét. A bemutatott munkában a thrombusok szerkezeti jellemzői és rutin klinikai paraméterek közötti korrelációkat kerestünk. Heterogén betegcsoportban thromboaspirációval (AMI után) és thrombendarterectomiával (perifériás arteriákból) eltávolított thrombusokat vizsgáltunk pásztázó elektronmikroszkópos és áramlási vérlemezke-adhéziós modellben beállított immunfluoreszcens technikával, hogy meghatározzuk azok fibrin- és sejttartalmát. A szerkezeti paraméterek és válogatott klinikai adatok (kor, nem, thrombus lokalizációja, vérkép, C-reaktív protein szint, EKG eltérések, vérlemezke-gátló kezelés, társbetegségek, dohányzás) összefüggéseit vizsgáltuk. Szignifikáns különbségeket találtunk coronaria és perifériás, illetve dohányzókból és nem dohányzókból származó thrombusok között. A thrombusösszetételt a szisztémás sejtszámok, a thrombus kora, a társbetegségek és a vérlemezke-gátló kezelés befolyásolták. Többszörös regressziós analízis további asszociációs mintázatokat fedett fel. A leírt összefüggések hasznos adatokkal szolgálhatnak az arteriás thrombosisok terápiás válaszkészségének becsléséhez.

Az oldódó fibrinben szabaddá váló C-terminális lizin aminosavak eltávolítása jól ismert, a thrombin által aktivált fibrinolysis inhibitor (TAFI) működésétől függő anti-fibrinolyticus mechanizmus, mely enzim ugyanakkor a fibrinogén alvadása során exponálódó arginineket (Arg) is eltávolítja. A bemutatott kísérletekben a fibrinszerkezet karboxipeptidáz aktivitáshoz köthető változásainak hatását vizsgáltuk a szöveti típusú plazminogén aktivátor (tPA) indukált plazminogén aktivációra és a fibrin plazmin-dependens lysis iránti érzékenységre. A TAFI-val azonos szubsztrátspecifitású, stabil karboxipeptidáz B (CPB) 8 U/mL koncentrációban és az Arg 5-10 μ M koncentrációban egyaránt vékony szálú, sűrűbb fibrinháló kialakulását idézték elő. Az Arg-kezelt, finom szerkezetű fibrin fokozta a plazminogén aktivációt, de a fluoreszcens tPA-val indukált lysis lelassította. Másfelől a plazminnal indított lysis CPB-kezelt fibrinen felgyorsult. Ezek az eredmények igazolják, hogy a CPB aktivitás nyomán finom szerkezetű fibrin jön létre, amely ellenállóbb a tPA-indukált lysis iránt, ugyanakkor a CPB és a plazmin együtt facilitálhatják is a fibrinolysist, valószínűleg a plazmin diffúziójának javításával. Mindezen hatások feltétlenül mérlegelendők a TAFI-t mint gyógyszer-targetet felvető terápiás elképzelések és fejlesztések értékelésekor.