

A MASP-1 együttműködése egyéb aktiváló faktorokkal endotélsejteken

Doktori értekezés

Horváthné Németh Zsuzsanna

Semmelweis Egyetem
Elméleti és Transzlációs orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Cervenak László, Ph.D., egyetemi kutató

Hivatalos bírálók: Dr. Cserepes Tamás Mihály, Ph.D.,
biológus kutató
Dr. Futosi Krisztina, Ph.D., egyetemi
adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Reusz György, DSc, egyetemi tanár
Tagok: Prof. Dr. Radovits Tamás, Ph.D., egyetemi oktató
Dr. Jobbágy Ákos, DSc., professzor emeritus

Budapest
2024

Bevezetés

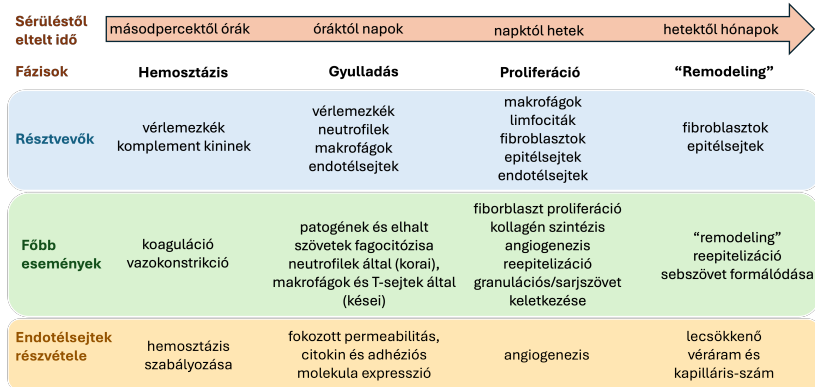
Az endotélisejtek az érfal belső rétegét képző laphámsejtek, amelyek barriert képeznek a vér és a szövetek között. Emellett jelentős szerepet játszanak számos fiziológias és patofiziológias folyamatban. Fontos szerepük a vér fluid fázisban tartása, illetve szükség szerint a véralvadás szabályozása. Biztosítják az érfalon keresztüli transzportot, és vazóaktív faktorok termelésével aktív szerepet játszanak a vérnyomás szabályozásában is. Az endotélisejtek részt vesznek az immunválasz számos folyamatában, és az angiogenezis folyamatain keresztül biztosítják a keringési rendszer integritásának fenntartását. Elhelyezkedésükből következően a vérben jelenlévő aktivátorok hatásai összegződnek az endotélisejteken, a különböző aktiváló hatások együttesen alakítják ki az endotélium egyedi válaszát.

Az aktiváló faktorok különböző forrásból származhatnak. A legismertebbek közé tartozik például az allergiás reakciók során a hízósejtekből és bazofilekből felszabaduló hisztamin, a Gram-negatív baktériumok falából kiszabaduló LPS, a vírusfertőzések során T-helper és NK sejtek által termelt $IFN\gamma$, és a nagy molekulású kininogén hasításával keletkező bradikinin, ami fontos szerepet játszik a fájdalomérzet kialakulásában és a vérnyomásszabályozásban.

Az említett, ismert gyulladáskeltő anyagok mellett a komplementrendszer elemei is befolyásolják az endotélisejtek viselkedését. A komplementrendszer lektin útjának aktivációját patogének és saját sérült sejtek is kiválthatják. A specifikus cukormintázatok felismeréséért felelős MBL, fikolinok illetve kollektinek komplexet alkotnak a MASP-1-el (mannózkötő lektin-asszociált szerin proteáz 1), ami a lektin út legnagyobb mennyiségben előforduló enzime. A MASP-1 felelős a MASP-2 aktiválásán keresztül a lektin út további aktiválásáért, emellett véralvadási faktorok hasítására és bradikinin felszabadítására is képes. A MASP-1 hasítja az endotélisejteken jelenlévő proteáz

aktiválta receptorokat (PAR), ami a sejtek gyulladásszerű aktivációjához vezet.

Mindezen említett folyamatok, valamint az endotélsejtek is rendkívül fontos szerepet játszanak a sérülés utáni sebgyógyulásban (1.ábra). A sebgyógyulás folyamatát hagyományosan négy fázisra osztjuk.



1.ábra A sebgyógyulás négy fő fázisa, résztvevői, főbb eseményei és az endotélsejtek részvétele.

Az újabb kutatási eredmények szerint a folyamat egyik kulcsponja a gyulladási fázisból a proliferatív fázisba való átlépés. Amennyiben a gyulladás csökkenése és eltűnése nem történik meg, krónikus seb keletkezik.

1. Célkitűzések

Ahogy a bevezetőben bemutattam, az endotélsejtek rendkívül fontos jelösszegző szerepet játszanak, gyulladási aktivációjukat a vérben jelenlévő anyagok és fizikai behatások együttesen alakítják. Sok vizsgálat született a különböző aktiváló faktorok (MASP-1, LPS, hisztamin, bradikinin, IFN γ , mechanikai sérülés) egyedi hatásainak tanulmányozására, azonban az endotélsejtekre kifejtett együttes hatásokról limitált adat áll csak

a rendelkezésünkre. Meg akartuk vizsgálni tehát, hogy az endotélsejtek viselkedését hogyan módosítja a:

1. a MASP-1 és más gyulladáskeltő aktivátorok együttműködése.
 - Együttműködik-e a MASP-1 más gyulladási aktivátorokkal a következő folyamatokban:
 - Ca^{2+} -szignalizáció,
 - citokin és adhézions molekula expresszió,
 - permeabilitás növekedés indukciója.
 - A MASP-1 és más gyulladási aktivátorok módosítják-e egymás receptor-expresszióját?
2. a MASP-1 és a mechanikai sérülés együttes hatása.
 - Hogyan válaszolnak az endotélsejtek a mechanikai sérülésre?
 - Módosítja-e a MASP-1 a sebgyógyulás sebességét és az endotélsejtek kapilláris-hálózat képzését?
 - Megfigyelhetünk-e együttműködést a MASP-1 és a mechanikai sérülés között tekintettel:
 - a Ca^{2+} -szignalizációra,
 - az egyéb gyulladási jelátviteli útvonalakra,
 - az adhézions molekulák expressziójának indukciójára.

2. Módszerek

3.1. Humán köldökvén véna endotélsejtek (HUVEC) preparálása és fenntartása

Egészséges újszülöttektől származó köldökvénok vénájából kollagenázos emésztéssel nyertünk ki endotélsejteket. A sejteket zselatinnal fedett flaskában tartottuk kiegészített MCDB-131 médiumban.

3.2. Rekombináns MASP-1

Kísérleteinkhez a humán MASP-1 molekula rekombinánsan előállított katalitikus fragmentumát (CCP1-CCP1-SP, továbbiakban: rMASP-1) használtuk. A molekulát *E.coli*-ban

termeltették és tisztították Dobó József és munkatársai, mely mentes volt a bakteriális szennyeződésektől, és C1-inhibitorral gátolható volt.

3.3. Ca²⁺-szignalizáció mérése

A megfelelő előkezelések (amennyiben szükséges volt) után a sejteket HBSS médiumban 2 μ M Fluo-4-AM-el töltöttük fel. A mérést fluoreszcens mikroszkóppal végeztük, sorozatképeket készítettünk 5 másodperces időközökkel. A fluoreszcencia intenzitás mérését CellP szoftver segítségével, képenként 20 sejten végeztük.

3.4. Adhézions molekulák mérése sejtes ELISA és fluoreszcens mikroszkóp módszerrel

A megfelelő előkezelések és kezelések után a kiegészített MCDB-131 médiumban nevelt sejteket fixáltuk és anti-humán E-szelektin ellenanyaggal festettük. Sejtes ELISA esetén HRP-kötött anti-egér ellenanyag és TMB segítségével mértük az expressziót, amit fluoreszcens mikrolemez-leolvasóval számításra hoztunk. A fluoreszcens mikroszkópiához Alexa568 kötött ellenanyagot és Hoescht magfestést alkalmaztunk, majd Olympus IX-81 mikroszkóppal fotóztunk.

3.5. IL-8 termelés mérése szendvics ELISA-val

A megfelelő előkezelések és kezelések után összegyűjtöttük az kiegészített MCDB-131 médiumban nevelt sejtek felülúszóit és 1:20 arányban hígítottuk. A mérést IL-8 szendvics ELISA-kit (R&D Systems) alkalmazásával a gyártói instrukciónak megfelelően végeztük. Az eredményt fluoreszcens mikrolemez-leolvasóval számszerűsítettük.

3.6. Permeabilitás mérés

Módosított XperT módszert alkalmaztunk, a sejteket biotinizált zselatinon AIMV médiumban tenyésztettük. Megfelelő előkezelések és kezelések után Streptavidin-Alexa488-at adtunk a sejtekhez, és 2 perccel később fixáltuk őket. Az eredményeket fluoreszcens mikrolemez-leolvasóval számszerűsítettük.

3.7. mRNS izolálás és qPCR mérés

A kiegészített MCDB-131 médiumban nevelt és megfelelően kezelt sejtekből RNS-t izoláltunk (illustra™ RNASpin RNA Isolation Kit), majd cDNS-re történő átírás után specifikus primerek alkalmazásával kvantitatív PCR mérést végeztünk. A PCR termékeket első alkalommal szekvenálással, majd a többi mérésnél olvadási görbe (melting curve) analízissel ellenőriztük.

3.8. CREB foszforiláció és NF- κ B aktiváció mérés

A kiegészített MCDB-131-ben nevelt sejteket megfelelően kezeltük, szükség szerint steril pipettahegygel karcoltuk, majd fixáltuk. A festéshez anti-humán foszfo-CREB és anti-humán NF- κ B ellenanyagot használtunk. Ezt Alexa568 kötött ellenanyag és Hoescht magfestés követte. A képeket fluoreszcens mikroszkóppal készítettük, és CellP szoftverrel elemeztük.

3.9. Sebgyógyulás sebességének mérése

A kiegészített MCDB-131 médiumban tenyésztett konfluens sejtréteget steril pipettahegy segítségével karcoltuk meg, majd 2 μ M rMASP-1-el kezeltük. A karcolt területet a kezelés után 0, 2, 4, 6, 24 és 48 órával fotóztuk. A képeket ImageJ szoftverrel elemeztük.

3.10. Kapillárisképzés Matrigel®-en

A sejteket kiegészített MCDB-131 médiumban Matrigel®-el fedett ibidi Angiogenesis platen 16 órán keresztül tenyésztettük. Majd a sejtekhez 2 μ M rMASP-1-et adtunk és 0, 2, 3, 6, 8, 12, 24, 30 és 48 órával később lefotóztuk. A képeket ImageJ szoftverrel elemeztük.

3.10. Statisztikai analízis

Minden kísérletet legalább háromszor ismételtünk különböző egyénekből származó endotélsejtek használatával. A statisztikai elemzéseket Student *t*-próba, egymintás *t*-próba, egyszempontos vagy kétszempontos varianciaanalízis használatával, GraphPad

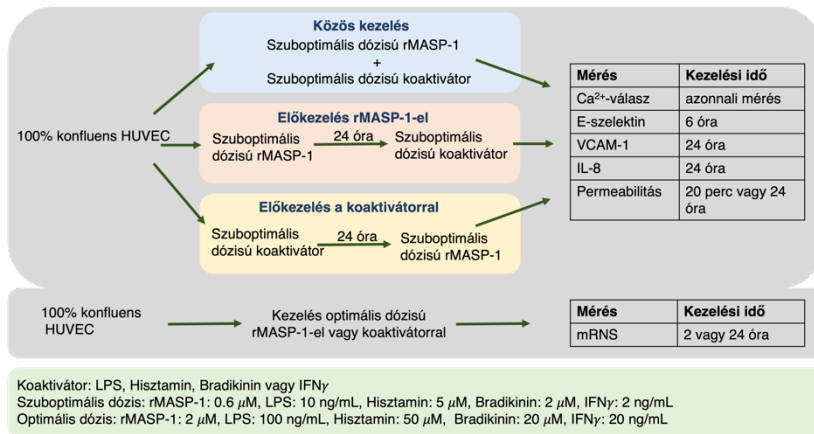
Prism 10 szoftverrel végeztük. $p < 0,05$ -öt tekintettük statisztikailag szignifikánsnak, az adatokat átlag + SEM formájában ábrázoltuk. A Gene Set Enrichment Analysis-hoz (GSEA) a Broad Institute GSEA szoftverét használtuk, az elemzett adatbázis elérhető az NCBI Gene Expression Omnibus adatbázisában GSE98114 szám alatt.

3. Eredmények

4.1. A MASP-1 és egyéb gyulladáskeltő aktivátorok együttműködése

4.1.1. Kísérleti elrendezés

Különböző endotélsejt aktivátorok egyszerre, illetve egymás után is jelen lehetnek a vérben. Három fajta együttműködés típust vizsgáltunk: vagy közös kezelést alkalmaztunk a rMASP-1-el és a kiválasztott koaktivátorral vagy rMASP-1 előkezelést alkalmaztunk, amit követett a koaktivátorral kezelés, vagy a koaktivátor volt az előkezelő és ezt követte rMASP-1 kezelés.



2.ábra A kísérleti elrendezés vázlatos áttekintése.

A kezelésekhöz előre megállapított szuboptimális dózisokat használtunk, hogy lehetővé tegyük a sejtválasz pontos mérését együttes kezeléseknél is. Egy együttműködést akkor tekintettünk szignifikánsnak, ha a közös kezelés eredménye

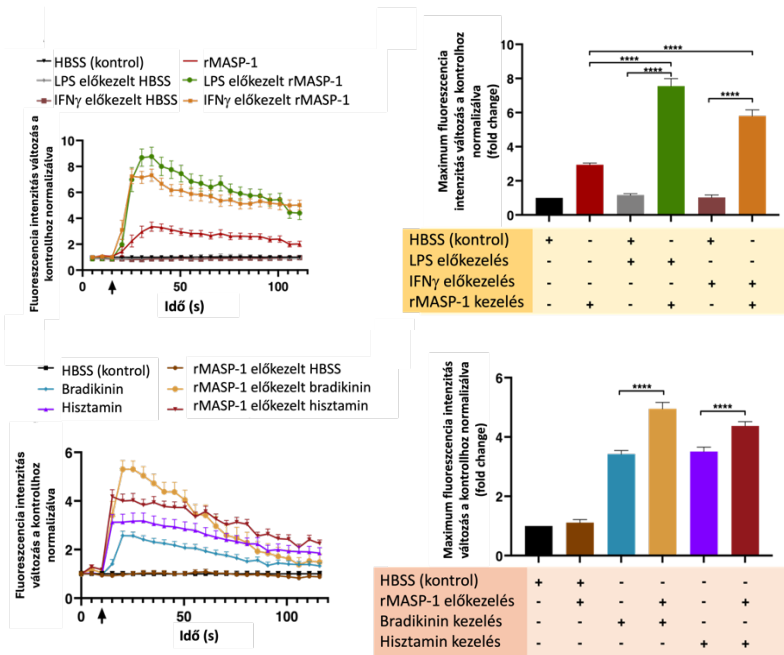
szignifikánsan nagyobb vagy kisebb volt, mint az egyes aktivátorok hatása önmagában, ugyanabban a kísérleti felállásban.

			Együtműködés			
	Előkezelés	Kezelés	Ca ²⁺ -válasz	E-szelektin	IL-8	Permeabilitás
Közös kezelés		rMASP-1 + LPS		↑	↑	↑
		rMASP-1 + Hisztamin			↑	
		rMASP-1 + IFN _γ			↑	
		rMASP-1 + Bradikinin				
Előkezelés rMASP-1-el	rMASP-1	LPS				
	rMASP-1	Hisztamin	↑			
	rMASP-1	IFN _γ				
	rMASP-1	Bradikinin	↑			
Előkezelés koaktivátorral	LPS	rMASP-1	↑	↑		↑
	Hisztamin	rMASP-1				
	IFN _γ	rMASP-1	↑			
	Bradikinin	rMASP-1				

3.ábra A MASP-1 és más gyulladási aktivátorok között megfigyelhető együtműködések. Minden általunk talált szignifikáns együtműködés (zöld színnel jelezve) pozitív (az irányt a nyíl jelzi) volt.

4.1.2. Ca²⁺-szignalizáció

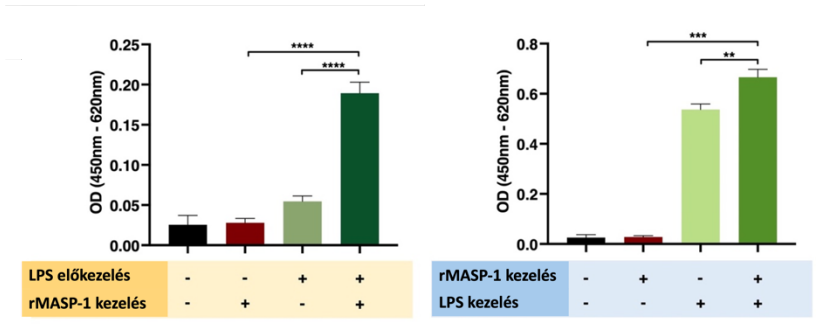
Míg az LPS és IFN_γ kezelés önmagában nem váltott ki Ca²⁺-szignalizációt HUVEC-en, bármelyik faktoral végzett előkezelés jelentősen fokozta az rMASP-1 által kiváltott Ca²⁺-szignalizációt (4/A,B ábra), rMASP-1 előkezelés esetén pedig jelentősen megnőtt a hisztamin és bradikinin által kiváltott Ca²⁺-szignalizáció (4/C,D ábra).



4.ábra A rMASP-1 együttműködött az LPS-el, IFN γ -val, hisztaminnal és bradikinnel az endotélsejek Ca²⁺-szignalizációjának indukálásában. Az A és C panelek egy-egy reprezentatív kísérlet adatait mutatják, a B és D panelek három független kísérlet összegzett eredményeit.

4.1.3. E-szelektin

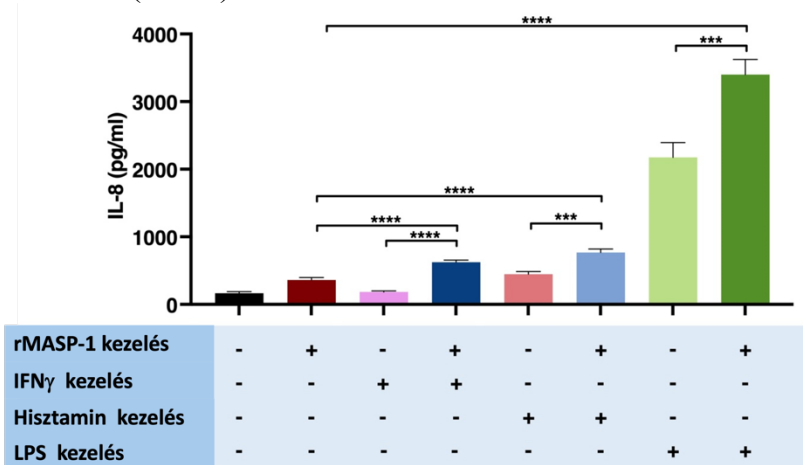
Az E-szelektin fontos szerepet játszik a neutrofil granulociták endotélsejtekhez történő adhéziójában. Kétféle együttműködést is találtunk az LPS és a rMASP-1 között. Mind a közös kezelés hatására (5/B ábra), mind az LPS előkezélést követő rMASP-1 kezelés hatására (5/A ábra) jelentősen megnőtt az E-szelektin expressziója HUVEC-en.



5. ábra A rMASP-1 együttműködött az LPS-el az E-szelektin adhéziós molekula indukciójában.

4.1.4. IL-8

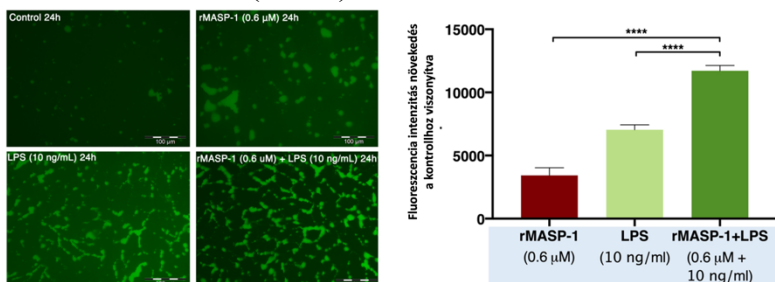
Az IL-8 erős neutrofil kemoattraktáns és fagocitózis indukáló hatással bíró citokin. Az LPS, hisztamin és rMASP-1 kezelések önmagukban is kiváltják a megnövekedett expresszióját, míg az IFN γ nem. A közös LPS + rMASP-1 és hisztamin + rMASP-1 kezelések tovább növelték az IL-8 szekréciót és érdekes módon ilyen hatást fejtett ki az IFN γ -val történő közös rMASP-1 kezelés is (6.ábra).



6.ábra A rMASP-1 együttműködött az IFN γ -val, hisztaminnal és LPS-el az IL-8 indukciójában.

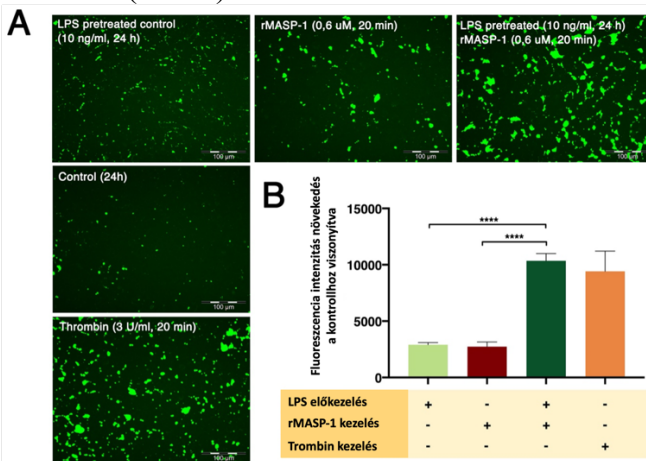
4.1.5. Permeabilitás

Az endotélsejtek megnövekedett permeabilitása a gyulladás tipikus velejárója. Mind az LPS-el, mind a rMASP-1-el történő hosszútávú (24 óra) kezelés önmagában is növelte az endotélsejtek permeabilitását, a közös kezelés pedig tovább fokozta ezt a hatást (7.ábra).



7.ábra A közös LPS és rMASP-1 kezelés fokozta az endotélsejtek permeabilitását.

A rMASP-1 kezelés rövid távon (20 perc) is kiváltott permeabilitás növekedést, ezen hatást pedig tovább fokozta az LPS előkezelés (8.ábra)

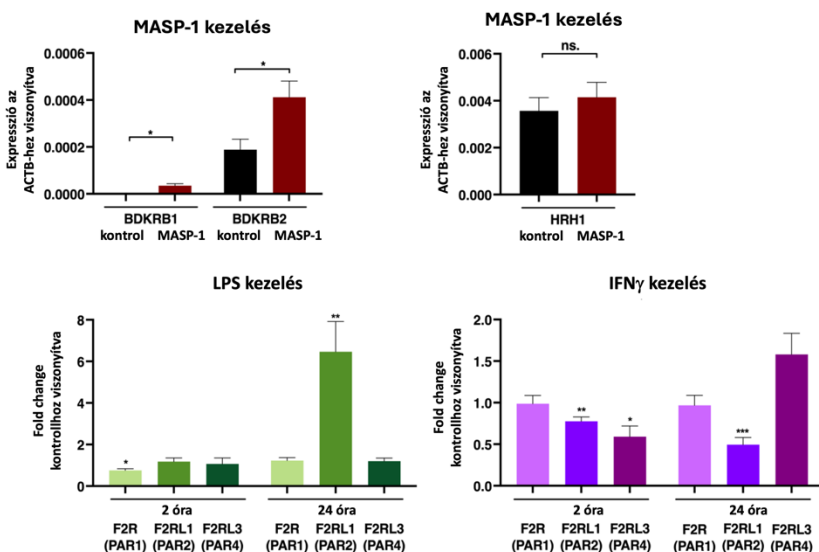


8.ábra Az LPS előkezelés fokozta a rMASP-1 permeabilitás-növelő hatását.

4.1.6. Receptor expresszió

A megfigyelt együttműködések háttérben többféle mechanizmus állhat, az egyik legegyszerűbb, amikor az előkezeléshez használt aktivátor megnöveli a kezeléshez használt aktivátor receptorának expresszióját.

A rMASP-1 megnövelte a bradikinin receptorok expresszióját (9/A ábra), de nem volt szignifikáns hatással a hisztamin receptor expresszióra (9/B ábra). LPS kezelés hatására jelentősen megnőtt a PAR-2 (az egyik MASP-1 receptor) kifejeződése, az IFN γ pedig több PAR receptor kifejeződését is befolyásolta.



9.ábra Az LPS, rMASP-1 és IFN γ megváltoztatja számos endotélsejt receptor expressziós mintázatát.

4.2 A MASP-1 és a mechanikai sérülés együttes hatása

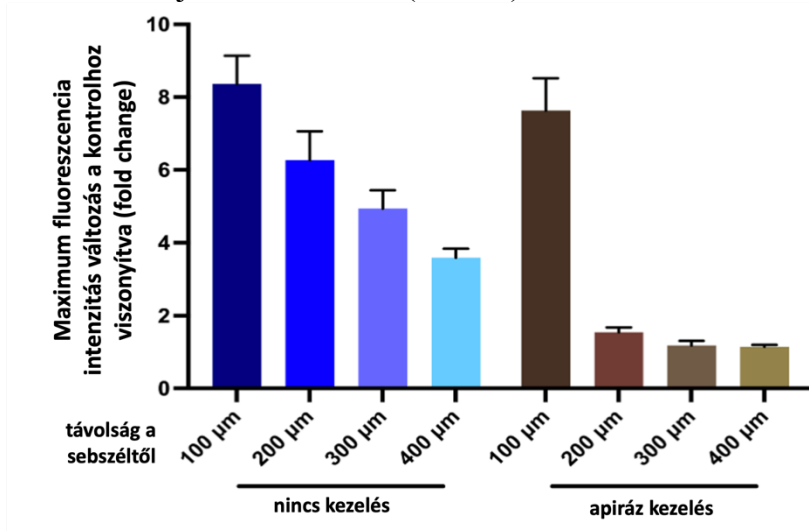
4.2.1. Génexpressziós változások

A rMASP-1 angiogenezishez és wound healinghez kötődő gének expressziójára kifejtett hatását egy korábbi microarray mérés adatainak elemzésével végeztük. A GSEA elemzés adatai

alapján a rMASP-1 szignifikánsan befolyásolta ezen gének expresszióját, mégpedig pozitív irányba (NES: 2.1, $p < 0.01$).

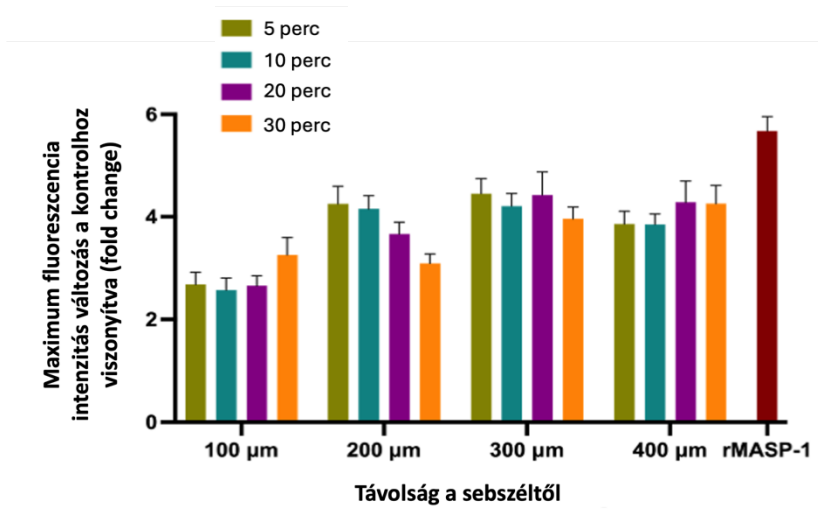
4.2.2. Ca^{2+} -szignalizáció

Ahogy már többen leírták, a mechanikai sérülés egy hullámszerűen tovaterjedő Ca^{2+} -szignál kialakulását indukálja az endotéliumban. Ezt a jelenséget mi is reprodukálni tudtuk, továbbá azt találtuk, hogy az ATP hasítására képes apiráz a sérülés közvetlen környezetében lévő sejtekben nem akadályozta ugyan meg a Ca^{2+} -szignalizáció kialakulását, de annak tovaterjedését blokkolta (10.ábra).



10.ábra Az endotélsejtekben hullámszerűen tovaterjedő Ca^{2+} -szignál alakul ki mechanikai sérülés hatására és ennek terjedését az apiráz gátolja. ANOVA eredményei: apiráz: ****; távolság: ***; interakció: ***

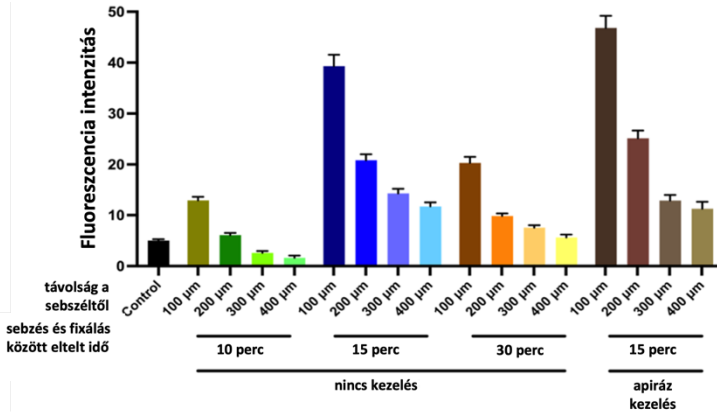
Ahogy korábban bemutattuk, a rMASP-1 is Ca^{2+} -szignalizációt indukál az endotélsejtekben. Ezt a választ egy megelőző, mechanikai sérülés által kiváltott Ca^{2+} -szignalizáció részben gátolta, különösen a sérüléshez legközelebbi sejtekben, és a gátlás legalább fél órán keresztül fennállt (11.ábra).



11.ábra A mechanikai sérülés befolyásolta a rMASP-1 által kiváltott Ca^{2+} -szignalizáció endotélsejtekben. ANOVA eredményei: távolság: ****; kezelések közötti idő: ns.; interakció: ns.

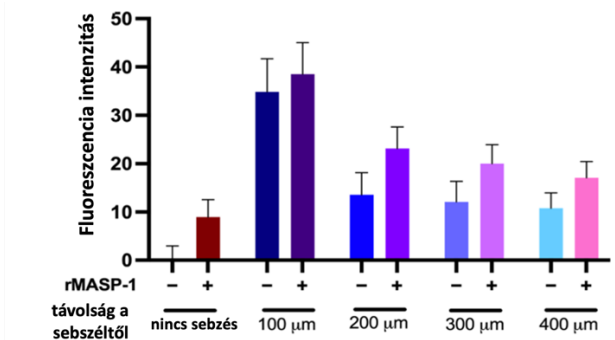
4.2.3. CREB és NF- κ B aktiváció

A mechanikai sebzés különböző jelátviteli útvonalakra gyakorolt hatásának további tanulmányozásához CREB foszforilációt és NF- κ B aktivációt vizsgáltunk. A mechanikai sérülés kiváltotta a CREB aktivációját, különösen a sebzéshez közeli sejtekben, és a legnagyobb aktivációt 15 perccel a sérülés után mértünk. Ezt az aktivációt az aspirin kezelés nem befolyásolta (12.ábra). Az NF- κ B aktivációban nem találtunk változást mechanikai sérülés hatására.



12.ábra A mechanikai sérülés CREB aktivációhoz vezetett, melyet az apiráz nem befolyásolt. ANOVA eredményei a különböző időpontokra: idő: ****; távolság: ****; interakció: ***. ANOVA eredményei az apiráz hatására: apiráz: ns.; távolság: ***; interakció: ns.

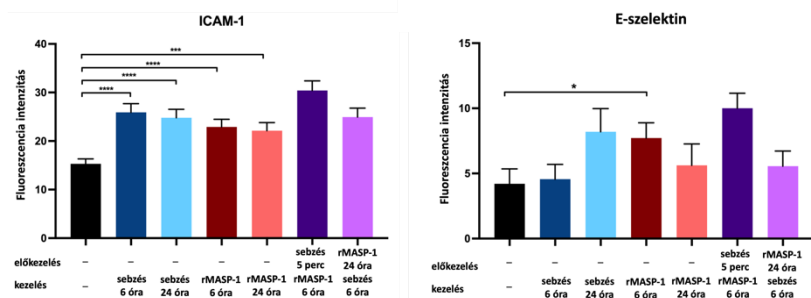
Ahogy korábban bemutattuk, a rMASP-1 indukálja a CREB foszforilációját. Ha a mechanikai sérülést rövid időn (5 perc) belül követte rMASP-1 kezelés, az tovább fokozott CREB aktivációhoz vezetett, amely hatás független volt a sebszáltól való távolságtól (13.ábra).



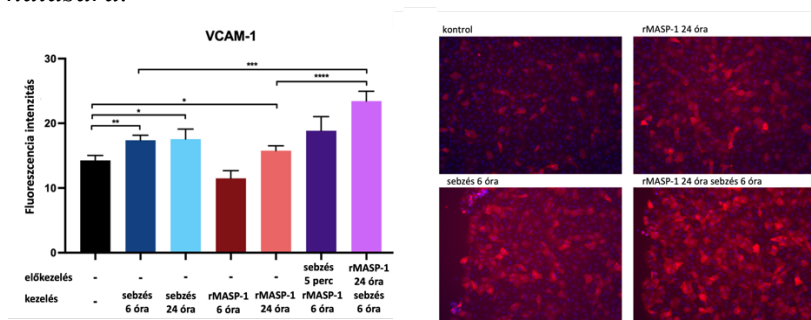
13.ábra Az egymást követő mechanikai sérülés és rMASP-1 kezelés fokozott CREB aktivációt indukált enodtélsejtekben. ANOVA eredményei: rMASP1: *; távolság: ***; interakció: ns.

4.2.4. Adhéziós molekulák

A különböző adhéziós molekulák fontos szerepet játszanak az immunsejtek sérülés helyére történő vándorlásában. A mechanikai sérülés indukálta az ICAM-1 és a VCAM-1 expresszióját (14. és 15. ábra). Amennyiben a rMASP-1 kezelést mechanikai sebzés követte, úgy a VCAM-1 expressziója tovább nőtt (15. ábra).



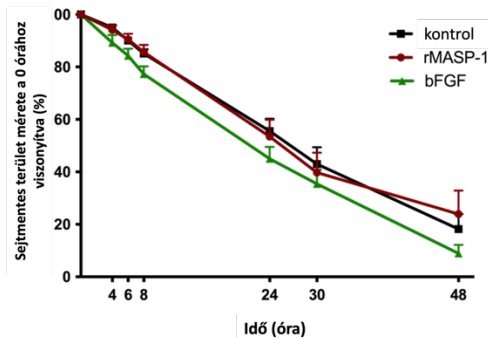
14. ábra Az ICAM-1 és E-szelektin adhéziós molekulák expressziójának változása a mechanikai sérülés és a rMASP-1 hatására.



15. ábra A VCAM-1 adhéziós molekula expressziójának változása a mechanikai sérülés és a rMASP-1 hatására. Jobb oldalon reprezentatív fotók, míg bal oldali diagramon három független kísérlet eredményeinek összegzése látható.

4.2.5. Sebgyógyulás sebessége

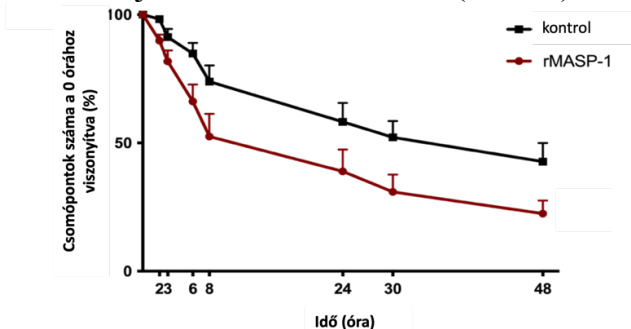
Klasszikus wound healing-tesztel jól vizsgálható, hogy az endotélsejtek milyen gyorsan nőnek be a sejtementes területet, ezáltal következtethetünk a sebgyógyulás sebességére. Kísérleteinkben a rMASP-1 nem befolyásolta a sebgyógyulás sebességét (16.ábra).



16.ábra A rMASP-1 hatása az endotélsejtek sebgyógyulásának sebességére. ANOVA eredményei: idő:*** ;kezelés: ns; interakció:ns.

4.2.6. Kapillárisképzés Matrigel®-en

Az endotélsejtek tipikus kapillaris hálózathoz hasonló struktúrát hoznak létre Matrigel®-en. A rMASP-1 kezelés szignifikánsan gyorsította a létrejött hálózatok széttesését (17.ábra).



17.ábra A rMASP-1 hatása a Matrigel®-en létrejövő hálózatokra. ANOVA eredményei: idő: ****; rMASP-1:**; interakció: ns.

4. Következtetések

Doktori tanulmányaim során a MASP-1 és más aktiváló faktorok endotelsejtek viselkedésére gyakorolt közös hatásait vizsgáltam. Annak ellenére, hogy a kezelésekhez az aktivátorok szuboptimális dózisát alkalmaztuk, számos olyan esetet találtunk, ahol a Ca^{2+} -mobilizáció, a permeabilitás, valamint a citokinek és adhézios molekulák expressziója jelentősen nőtt a közös kezelések hatására. Ezen együttműködések növelhetik az endotelsejtek érzékenységét a receptorexpresszió fokozásával és a jelátviteli utak erősebb aktiválásával. Különösen jelentős együttműködésekkel találtunk a MASP-1 és az LPS között, rávilágítva a bakteriális fertőzések fokozott veszélyeire olyan esetekben, ahol a komplementrendszer már aktiválódott vagy könnyen kiváltható.

A sebzés a gyulladás egyik legtriviálisabb kiváltója, mivel a seben keresztül a mikrobák könnyen bejuthatnak a szervezetbe. Kísérleteink egy egyszerűsített modellt nyújtanak a mechanikai sebzésre, amelyet komplement MASP-1 aktiváció kísér (amelyet különböző kórokozók és megváltozott gazdasejtek válthatnak ki). Eredményeink emellett szélesítik az endotelsejtek sebgyógyulásban betöltött szerepéről szóló általános ismereteket, a résztvevő jelátviteli útvonalak és az adhézios molekulák indukciójának tekintetében. Megállapítottuk, hogy a MASP-1 képes módosítani az endotelsejtek azonnali reakcióját a sebzésre (második Ca^{2+} -mobilizáció, erősebb CREB foszforiláció, génexpressziós változások), a gyulladásos fázisban való részvételüket (fokozott VCAM-1 expresszió) és a későbbi proliferációs fázist (angiogenezis megzavarása). Eredményeink arra utalnak, hogy a MASP-1 aktiválása a sebgyógyulás különböző szakaszaiban eltérő eredménnyel jár. A gyulladás a normál sebgyógyulási folyamat része, de megszűnése elengedhetetlen, mivel a tartós gyulladás krónikus, nemgyógyuló sebek kialakulásához vezet. A

MASP-1 elősegíti az endotélsejtek gyulladási aktivációját, amely a korai szakaszban előnyös lehet, később azonban káros.

Ezen leírt kölcsönhatások rávilágítanak a különböző aktiváló faktorok együttes hatásainak vizsgálatának fontosságára, és az endotélsejtekre, mint jelintegrátorokra, amelyek nagymértékben részt vesznek szervezetünk védekező mechanizmusaiban.

5. Saját publikációk jegyzéke

A doktori értekezés alapját képező publikációk:

Z Németh, ML Debreczeni, E Kajdácsi, J Dobó, P Gál, L Cervenak

Cooperation of complement MASP-1 with other proinflammatory factors to enhance the activation of endothelial cells

Int. J. Mol. Sci., 2023, 24(11):9181,doi:10.3390/ijms24119181, IF: 4,9

Z Németh, F Demeter, J Dobó, P Gál, L Cervenak

Complement MASP-1 modifies endothelial wound healing

Int. J. Mol. Sci., 2024, 25(7):4048, doi: 10.3390/ijms25074048, IF: 4,9

A doktori értekezés témájához kapcsolódó publikációk:

E Schwaner, **Z Németh**, PK Jani, E Kajdácsi, ML Debreczeni, Z Doleschall, J Dobó, P Gál, J Rigó, K András, T Hegedűs, L Cervenak

Transcriptome analysis of inflammation-related gene expression in endothelial cells activated by complement MASP-1.

Sci. Rep., 2017, 7(1):10462, doi: 10.1038/s41598-017-09058-8 IF: 4,112

ML Debreczeni, **Z Németh**, E Kajdácsi, E Schwaner, V Makó, A Masszi, Z Doleschall, J Rigó, FR Walter, MA Deli, G Pál, J Dobó, P Gál, L Cervenak

MASP-1 Increases Endothelial Permeability.

Front Immunol. 2019 May 3;10:991, doi:
10.3389/fimmu.2019.00991 IF: 5,085

ML Debreczeni, **Z Németh**, E Kajdácsi, H Farkas, L Cervenak
Molecular Dambusters: What Is Behind Hyperpermeability in Bradykinin- Mediated Angioedema?

Clin Rev Allergy Immunol. 2021 Mar 16:1–30. doi:
10.1007/s12016-021- 08851-8, IF: 10,817

F Demeter, **Z Németh**, E Kajdácsi, G Bihari, J Dobó, P Gál, L Cervenak

Detrimental synergistic effects of hypoxia and complement MASP-1 in endothelial cells as a model for atherosclerosis-related diseases.

Sci. Rep. 2024 Jun 27, 14(1):14882, doi:10.1038/s41598-024-64479-6, IF: 3,8

A doktori értekezés témájától független publikációk:

Z Baranyai, B Biri-Kovács, M Krátký, B Szeder, ML Debreczeni, J Budai, B Kovács , L Horváth, E Pári, **Z Németh**, L Cervenak, F Zsila, E Méhes, É Kiss, J Vinšová, S Bősze

Cellular Internalization and Inhibition Capacity of New Anti-Glioma Peptide Conjugates: Physicochemical Characterization and Evaluation on Various Monolayer- and 3D-Spheroid-Based in Vitro Platforms.

J Med Chem. 2021 Mar 25;64(6):2982-3005. doi:
10.1021/acs.jmedchem.0c01399. IF: 8,039

∑IF: 41,663